УДК: 616-002-031.4:616.9:578,834.1}-07-053.2

Поляхова Ю.Н., Колесников А.Н.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИДРОМА У ДЕТЕЙ (MIS-C), АССОЦИИРОВАННОГО С COVID-19

Кафедра анестезиологии, реаниматологии и неонатологии, Отделение интенсивной терапии для детей с инфекционной патологией ЦГКБ№1 г. Донецка, г. Донецк, ДНР

Резюме. В статье представлены данные личных клинических наблюдений за детьми, инфицированными SARS-CoV-2, а также недавно опубликованные данные крупного многоцентрового исследования. Основываясь на результатах наблюдений, необходимо отметить, что мультисистемный воспалительный синдром имеет тяжелое либо крайне тяжелое течение. При развитии альвеолокапиллярной дисфункции и пневмонии часто в патологический процесс вовлекаются желудочно-кишечный тракт и нервная система. Усугубляет течение заболевания поражение сердечно-сосудистой системы и почек. В статье описаны проблемы ранней диагностики и предикторов ухудшения состояния у детей. В странах со средним доходом зачастую ограниченные ресурсы препятствуют проведению необходимых лабораторных и инструментальных исследований. Как результат, смертность пациентов с такой патологией в развивающихся странах значительно выше, чем в странах с высоким уровнем дохода. Предложена возможность применять лейкоцитарные индексы с целью более раннего распознавания ухудшения состояния. На основании статистического анализа и частоты встречаемости симптомов при COVID-19, медицинские учреждения различных уровней имеют возможность определить границы оказания помощи в критических ситуациях.

Ключевые слова: мультисистемный воспалительный синдром, MIS-C, COVID-19, острый респираторный дистресс-синдром.

Polyakhova Yu.N. , Kolesnikov A.N.

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF MULTISYSTEMIC INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN (MIS-C) ASSOCIATED WITH COVID-19

Department of Anesthesiology, Resuscitation and Neonatology, Intensive Care Unit for Children with Infectious Pathology of the Central Clinical Hospital No. 1 of Donetsk, Donetsk, DNR

Summary. The article presents data from personal clinical observations of children infected with SARS-CoV-2, as well as recently published data from a large multicenter study. Based on the results of observations, it should be noted that the multisystem inflammatory syndrome has a severe or extremely severe course. With the development of alveolocapillary dysfunction and pneumonia, the gastrointestinal tract and nervous system are often involved in the pathological process. Aggravates the course of the disease damage to the cardiovascular system and kidneys. The article describes the problems of early diagnosis and predictors of deterioration in children. In middle-income countries, often limited resources prevent the necessary laboratory and instrumental research. As a result, the mortality rate of patients with this pathology in developing countries is significantly higher than in high-income countries. The possibility of using leukocyte indices for the purpose of earlier recognition of deterioration is proposed. Based on statistical analysis and the frequency of symptoms in COVID-19, medical institutions at various levels have the opportunity to determine the boundaries of assistance in such situations.

Keywords: multisystem inflammatory syndrome, MIS-C, COVID-19, acute respiratory distress syndrome.

АКТУАЛЬНОСТЬ

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции информация

о вариантах течения и терапии этого заболевания постоянно пополняется. В апреле 2020 года из ряда евро-

пейских стран были получены данные о развитии у детей мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C). Таким образом, определились две основных ветви тяжелого течения заболевания: а) классический с поражением дыхательной системы, развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), кислородозависимостью; б) гиперреакция организма с вовлечением в процесс множества органов.

У детского населения мультисистемный воспалительный синдром протекает крайне агрессивно и влечет за собой смертность в 10 раз превышающую таковую при классическом течении заболевания [1,2] MIS-C характеризуется тяжелым гипервоспалительным состоянием, клинически сходным с такими заболеваниями как болезнь Кавасаки, синдром токсического шока и синдром активации макрофагов [3,4].

ЦЕЛЬ

В статье представлены данные личных клинических наблюдений за детьми, инфицированными SARS-CoV-2, а так же недавно опубликованные данные большого клинического исследования Acevedo et al.. На основании симптомов и проявлений, характерных для мультисистемного ответа, а так же лабораторных данных и эффективности проводимой терапии такому контингенту пациентов, есть возможность сформировать более четкие представления о новом состоянии и определить возможные для каждого уровня медицинских учреждений границы оказания помощи в критической ситуации.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В ноябре 2021 года опубликовано крупное многоцентровое исследование Acevedo et al. [5] на тему смертности и клинических характеристик мультисистемного воспалительного синдрома на фоне COVID-19. Использовалось определение MIS-C ВОЗ, которое включает возраст (0-19 лет) и два из следующих пунктов: (а) сыпь, двусторонний негнойный конъюнктивит или признаки воспаления слизистых оболочек; (б) гипотония или шок; (в) признаки дисфункции

миокарда, перикардита, вальвулита или коронарных аномалий (включая результаты эхокардиографии или повышенные тропонины / высокий уровень мозгового натрийуретического пептида (МНП); (г) наличие коагулопатии; (д) острые желудочно-кишечные проявления (диарея, рвота или боль в животе) и повышенные маркеры воспаления (СОЭ, СРБ, ферритин), а так же отсутствие других бактериальных причин воспаления (бактериальный сепсис, стафилококковый или стрептококковый, синдром токсического шока (СТШ) и доказательства SARS-CoV -2 инфекции в виде выявления антигена методом ПЦР, положительной серологии или подтвержденного контакта с инфицированным человеком.

Пик MIS-C в большинстве исследований наблюдался через 4-6 недель после максимального воздействия на взрослое население [6]. За период исследования с 1 апреля 2020 года по 31 января 2021 года в Колумбии было зарегистрировано 155 207 случаев инфицирования детей SARS-CoV-2, что соответствует 7,4 % всех случаев инфицирования взрослых. Из этих пациентов 0,1 % были госпитализированы в детскую реанимацию. На рисунке 1 показана взаимосвязь между инфекцией COVID-19 у детей и MIS-C у тяжелобольных пациентов в возрасте до 18 лет с апреля 2020 года по январь 2021 года.

В данном исследовании сравнивались смертность и частота осложнений у детей с MIS-C в странах со средним доходом (Колумбия) и с высоким доходом (США и Великобритания). В исследовании описано 78 детей в возрасте до 18 лет, проживающих в стране со средним уровнем дохода, которые соответствовали критериям MIS-C на фоне COVID-19.

Было отмечено, что в данной категории пациентов имели место: более молодой возраст, ожирение, сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные симптомы на момент поступления, чем в исследованиях, опубликованных в США [6] и Великобритании [7]. Кроме того, пациенты чаще нуждались в вазоактивной поддержке и искусственной вентиляции легких, также имели повышенную

Рис.1 Взаимосвязь между случаями инфицирования SARS-CoV-2 и MIS-C у детей.

Источник: <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02974-9>

смертность по сравнению со странами с высоким уровнем дохода.

При диагностировании заболевания у 67% была положительная ПЦР к SARS-CoV-2, у 33% пациентов на фоне отрицательного теста ПЦР, определялся положительный результат серологического исследования.

Как показало исследование, одним из ключевых моментов в течении заболевания является ожирение у детей (37%). В странах со средним и низким уровнем дохода все чаще встречается недоедание, связанное с нищетой и нехваткой ресурсов. По данным ВОЗ, 11,8% детей, живущих в странах со средним уровнем дохода, имеют тот или иной вид недоедания. Диеты, основанные на некачественных продуктах, обилии углеводов и небольшом количестве белков, являются одними из причин, которые ВОЗ нашла для объяснения этого явления в странах с ограниченными ресурсами [8]. У детей с мультисистемным воспалительным синдромом ожирение ассоциировано с большей гиперинфляционной реакцией и активацией эндотелия, адипоцитов и макрофагов, что объясняет повышение некоторых биомаркеров при этом заболевании [8]. сти, они обнаружили антитела, направленные против некоторых структурных эндотелиальных гликопротеинов, таких как эндоглин, что позволяет предположить, что эти аутоантитела могут быть предметом исследований для определения целевого лечения детей с MIS-C [12].

В связи с этим, SARS-CoV-2 некоторыми авторами рассматривается как системный эндотелиит [9, 10] и повреждение гликокаликса эндотелия [11].

Consiglio et al. [12] в исследовании здоровых детей, детей с COVID-19 и контрольной группы с болезнью Кавасаки и MIS-C, обнаружил, что гипервоспалительная реакция при MIS-C, опосредованная цитокиновым штормом, может быть аналогичной реакции при болезни Кавасаки, но с несколькими дифференциальными факторами. Были различия в реакции Т-клеток, IL-17 A и некоторых других биомаркерах, связанных с повреждением артерий при MIS-C. В частности, они обнаружили антитела, направленные против некоторых структурных эндотелиальных гликопротеинов, таких как эндоглин, что позволяет предположить, что эти аутоантитела могут быть предметом исследований для определения целевого лечения детей с MIS-C [12].

В исследовании, проводимом в Колумбии гипотензия, шок, повышенный уровень тропонина и МНП, а также дисфункция миокарда встречалась чаще, чем в странах с высоким уровнем дохода (рис. 2) [6,13].

У детей с MIS-C Lipton M et al. [14] описал 26 пациентов с острым повреждением почек (ОПП). В этой группе поражение почек было связано с большим повышением СРБ, ферритина и прокальцитонина, с большей лимфопенией и дисфункцией левого желудочка.

Рис. 2 Частота поражений сердечно-сосудистой системы при MIS-C у детей в странах со средним и с высоким уровнем дохода

Источник: <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02974-9>

В Колумбийском исследовании большинство пациентов не получали противовирусного лечения (98,7 %). Стероиды принимали 70,5 % больных, 54 % из которых получали трех - пятидневные дозы метилпреднизолона, а остальные 24 % получали дексаметазон в течение трех - десяти дней. 91 % пациентов получил лечение иммуноглобулинами. Инотропная поддержка потребовалась 76% пациентов. Из 11 пациентов, получивших инвазивную искусственную вентиляцию легких, пятерым (6 %) потребовалась высокочастотная колебательная вентиляция легких, в том числе четверым из пяти умерших пациентов. 8 % больных нуждались в механической вентиляции более 10 дней [5].

На рисунке 3 представлены результаты сравнения Колумбийского исследования остальными.

В странах с низким уровнем дохода смертность значительно выше, чем в исследованиях США и Великобритании (9% против 1%) [3, 4, 13, 15]. Этот факт можно объяснить отсутствием быстрого доступа к медицинской помощи и низким уровнем диагностики в развивающихся странах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдение и анализ клинических случаев проходил на базе отделения интенсивной терапии для детей с инфекционной патологией. В период с сентября 2020 года по сентябрь 2021 в отделение поступило 40 детей с подозре-

Рис.3 Сравнение исследований в странах со средним и с низким уровнем доходов

Источник: <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02974-9>

нием на коронавирусную инфекцию. Диагноз был подтвержден положительным тестом ПЦР или серологическим исследованием. У всех детей регулярно проводили клинический анализ крови, мочи и биохимический анализ крови. Детям с мультисистемным воспалительным синдромом определялись СРБ, ферритин, Д-димер, лактатдегидрогеназа, тропонин. Рентгенография органов грудной клетки проводилась лишь детям с длительностью клинических проявлений пневмонии более 7 дней и только в случаях ухудшения состояния или отсутствии динамики. Ранее 7 дней от начала развития заболевания этот метод обследования является неинформативным. По показаниям проводилась спиральная компьютерная томография органов грудной клетки и головного мозга. Описательный анализ проводился с использованием показателей центральной тенденции в соответствии с распределением переменной, средних показателей с их стандартными отклонениями или медиан с межквартильными интервалами. Качественные переменные представлены в частотах и процентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 40 детей, принявших участие в исследовании в период времени с сентября 2020 года по сентябрь 2021 года 3 пациента (7,5 %) находились на лечении в ОИТ с диагнозом мультисистемный воспалительный ответ на фоне течения COVID-19. У остальных 37 пациентов (92,5%) отмечалось классическое течение с развитием кислородозависимости и поражением дыхательной системы. Средний возраст больных составил 5,2 года, однако все дети с MIS-C были подростками (12, 14 и 16 лет). Чуть больше половины пациентов (57,5%), находившихся на лечении, были мужского пола. В среднем дети поступали в отделение реанимации на 3 день от начала заболевания, половина из пациентов до поступления уже получали симптоматическое лечение по месту жительства. Диагноз коронавирусной инфекции был подтвержден методом ПЦР к SARS-CoV-2 при поступлении у 12 детей (30%), у остальных 28

28 пациентов (70%) положительной серологией (Ig M или Ig M/G) на 7 – 10 день от манифестации клинических проявлений.

У троих пациентов с установленным MIS-C основными симптомами являлись высокая лихорадка в течении минимум 3 дней, васкулит, вовлечение кожи и слизистых оболочек (сливная сыпь, гингивит, негнойный конъюнктивит, склерит), миалгия, головная боль. Острофазовые показатели и маркеры поражения миокарда были определены лишь у двух из трех пациентов в группе мультисистемного воспалительного ответа. Определенные маркеры воспаления были значительно выше нормы: Д-димер при поступлении 7500 нг/мл и 1019 нг/мл (у первого и второго ребенка соответственно), прокальцитонин >12,8 мг/мл и 3,87 мг/мл, ферритин 271,24 нг/мл и 440 нг/мл, С-реактивный белок 214,8 мг/л и 191,97 нг/л, тропонин 1 2,73 нг/мл и <0,2 нг/мл.

В группе пациентов с классическим течением коронавирусной инфекции в виде развития дыхательной недостаточности и поражения легких в ИВЛ нуждались 3 пациента (7,5 %). 23 ребенка (57,5%) имели выраженную кислородозависимость и в среднем в течении 4 дней находились на респираторной поддержке. Помимо дыхательной недостаточности у 37,5% отмечалась диарея, у 20% рвота и у 12,5% боль в животе.

Из пациентов, включенных в исследование, вовлечение в процесс нервной системы определено у 15 % в виде головной боли и у 25% в виде генерализованных судорог / наличия слабopоложительных менингеальных или очаговых симптомов.

По данным лабораторных исследований, выраженная лимфопения выявлена в 80% случаев. Помимо стандартных лабораторных анализов, в нашем исследовании задействовано определение лейкоцитарных индексов в различных модификациях. Индекс Гаркави, характеризующий адаптационные возможности организма в экстремальных условиях (N 0,3-0,5) в значении медианы повышен не был и составил 0,2, но у отдельных пациентов достигал

показателя 3,2. Ядерный индекс эндотоксикоза (N 0,05 – 0,13) в среднем был повышен до 0,3 и характеризовал состояние большинства пациентов как средней степени тяжести. Среднее значение индекса иммунореактивности (N 4,05-18,4) составило 3,7, что является ниже нормы, даже самые высокие значения данного показателя (таких было немного) были не слишком высокими (12,5). Показатели интоксикации (0,62 – 0,71) превышали нормативы, и медиана составила 1,2, а максимальное значение порой достигало 66,5. Лимфоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа (N 0,62 – 1,6) в своих средних значениях всегда был выше нормы и его медиана составила 9,4. Медианы неспецифических лейкоцитарных индексов так же не входили в рамки допустимых значений: отношение палочкоядерных нейтрофилов к лимфоцитам (N 11,83 – 13,3) медиана в исследовании – 1,2; отношение лимфоцитов к моноцитам (N 5,34 – 5,93) медиана в исследовании – 3,6. Большинство детей поступающих в стационар амбулаторно получали лечение в виде: противовирусных

препаратов (арбидол, виферон), сосудосуживающих капель в нос, муколитиков, оральных антисептиков, антибиотиков (защищенные пенициллины, макролиды, цефалоспорины III-IV поколений). В ОИТ ни один пациент не получал противовирусную терапию. 2-м пациентам (5%) с мультисистемным воспалительным синдромом в лечение был включен иммуноглобулин человеческий нормальный. 1 пациент с критическим течением MIS-C получил иммуномодулятор (тоцилизумаб). 100% детей назначена антикоагулянтная терапия (гепарин). Стероиды получали 97,5% (38 пациентов дексаметазон, 1 пациент солумедрол длительностью в среднем 10 дней).

Летальных исходов отмечено не было, однако ухудшение течения заболевания к 5 дню и как результат, более длительный период нахождения в ОИТ отмечен у 13 детей (32,5%). В среднем пациенты нуждались в интенсивной терапии в течении 14 дней. В таблице 1 представлены данные статистического анализа в период сентябрь 2020 – сентябрь 2021.

Табл. 1

Статистический анализ клинических и лабораторных данных, инфицированных SARS-CoV-2 и находившихся на лечении в ОИТ в период сентябрь 2020 – сентябрь 2021.

Демографические характеристики	n = 40
Возраст в годах, медиана (IQR)	5,2 (2,9-7,3)
Мужской пол, n (%)	23 (57,5%)
Количество дней в ОИТ медиана (IQR)	14,5 (10-18)
Количество случаев ухудшения состояния к 5 дню нахождения в стационаре, n (%)	13 (32,5)
Количество дней от появления симптомов до поступления в ОИТ медиана (IQR)	3 (2-6,3)
Клинические характеристики	
Дни лихорадки, медиана (IQR)	5 (3,75 - 6)
Вовлечение органов	
Кожа и слизистые оболочки, n (%)	
Губы / язык / конъюнктивальная инъекция	4 (10)
Высыпания на коже	7 (17,5)
Желудочно-кишечный тракт, n (%)	
Диарея	15 (37,5)
Рвота	8 (20)
Боль в животе	5 (12,5)
Неврологические расстройства, n (%)	
Головная боль	6 (15)
Судороги / менингеальные знаки / очаговая симптоматика	10 (25)

Респираторный	
Потребность в кислороде n (%)	23 (57,5)
Количество дней кислородозависимости медиана (IQR)	4 (2,25 – 7)
ИВЛ / НИВЛ, n (%)	3 (7,5)
Лейкоцитарные индексы при поступлении, медиана (минимальные – максимальные значения)	
Индекс Гаркави	0,2 (0,0-3,2)
Ядерный индекс эндотоксикоза	0,3 (0,0 – 3,0)
Индекс иммунореактивности	3,7 (0,4-12,5)
Показатель интоксикации	1,2 (0,0 – 66,5)
Лимфоцитарный индекс интоксикации (Кальф-Калифа)	9,4 (1,1 - 94)
Лимфоциты / моноциты	3,6 (0,3 -12)
Палочкоядерные / лимфоциты	1,2 (0,0 – 21,5)
Тромбоциты / моноциты	84,1 (14 - 396)
Лимфопения, n (%)	32 (80%)
SARS COV-2 Labs, n (%)	
Положительная ПЦР	12 (30)
Отрицательная ПЦР / Положительная серология	28 (70)
Лечение, n (%)	
Иммуноглобулин	2 (5%)
Иммуномодулятор (тоцилизумаб)	1 (2,5%)
Стероиды	39 (97,5%)
Антикоагулянты (гепарин)	40 (100%)

ОБСУЖДЕНИЕ

Большая часть детей, зараженных SARS-CoV-2, находились на лечении в ОИТ с поражением легких и дыхательной недостаточностью. Всего у трех пациентов в диагнозе звучал мультисистемный воспалительный ответ. Так как количество этих пациентов небольшое и случаи были спорадическими, связать их со всплеском воздействия возбудителя на взрослое население не представляется возможным из-за малого количества данных. Тем не менее, представленные случаи MIS-C в нашем исследовании практически по всем параметрам совпали с многоцентровым исследованием.

У всех детей мультисистемный воспалительный синдром проявлялся длительной (более 5 дней) высокой лихорадкой, васкулитом, поражением кожи в виде сливной розеолезной либо петехиально-пятнистой сыпи, кератоконъюнктивитом, глосситом, гингивитом,

У двоих из троих детей отмечалось вовлечение в процесс нервной системы: выраженная головная боль, слабopоложительные симптомы Кернига и Брудзинского, ригидность затылочных мышц, при этом анализ ликвора исключил предположения о нейроинфекции. Также у двух пациентов этой группы были исследованы маркеры воспаления (Д-димер, ферритин, прокальцитонин, СРБ), полученные результаты значительно превышали нормальные значения. Тенденция к гипотонии отмечалась у всех пациентов, один из которых нуждался в вазопрессорной поддержке в течении 4 дней. Вовлечение в процесс миокарда подтверждает высокий уровень лактатдегидрогеназы и тропонина 1. Большой пробел в диагностике определил тот факт, что наше исследование было ограничено в ресурсах и определять рутинно маркеры воспаления не представлялось возможным. Государственная лаборатория не обладает обо-

дованием и необходимыми реагентами, а в частной лаборатории анализы возможно провести только за счет родителей.

При инфицировании SARS-CoV-2, чаще всего у детей причиной госпитализации в ОИТ служила дыхательная недостаточность с выраженной кислородозависимостью. У таких детей, помимо респираторных нарушений, чаще всего наблюдалась диарея, рвота и боль в животе. Четверть этой группы имела неврологические проявления в виде судорожного синдрома, слабopоложительной общепомозговой и очаговой симптоматики.

Ожирение у детей в нашей группе встречалось крайне редко, в то время как в исследовании, проводимом в Колумбии факт ожирения был косвенным признаком более тяжелого течения заболевания.

Широко изучена связь между ожирением и тяжестью активации и дисфункции эндотелия у тяжелобольных детей, особенно с более значительным окислительным стрессом и резистентностью к инсулину, которые могут возникать у этих пациентов

На рисунке 4 представлено сравнение данных нашего исследования и данных зарубежного многоцентрового исследования.

Необходимо уделить внимание изученным лейкоцитарным ин-

изученным лейкоцитарным индексам при данной патологии. В условиях стран со средним и низким уровнем дохода этот метод может помочь в понимании текущего состояния больного и прогнозировании ухудшения состояния, не прибегая к большим расходам. Так ядерный индекс интоксикации в своих средних значениях был незначительно выше нормы. Медиана индекса иммунореактивности определялась ниже нормы. Показатель интоксикации в среднем превышен в 2 раза, а по максимальному значению порой превышал норму в 100 раз. Стабильно у всех пациентов индекс лимфоцитарной интоксикации был в 10-12 раз выше нормы. Эти данные отражают состояние гуморального и клеточного иммунитета, а также адаптационные возможности организма в условиях патологического процесса. В лечении всех пациентов мы следовали актуальным клиническим рекомендациям. По показаниям была назначена ступенчатая антибактериальная терапия. Противовирусные препараты на этапе интенсивной терапии дети не получали. Оксигенотерапия так же проводилась по показаниям. Все дети получали гепарин в профилактических или терапевтических дозах под контролем коагулограммы. Практически всем были назначены

Рис. 4 Сравнение клинических и лабораторных данных исследования, проводимого в ОИТ г. Донецка и многоцентрового исследования лечебных учреждений Колумбии

стероиды. Двоим детям с мультисистемным воспалительным ответом в терапию назначен иммуноглобулин человеческого нормальный. Одному из пациентов с крайне тяжелым течением заболевания введен тоцилизумаб. Отдельно возникающие состояния купировались симптоматической терапией (кардиотоники, жаропонижающие, бронходилататоры).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мультисистемный воспалительный синдром и респираторный дистресс-синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2, имеют тяжелое течение. MIS-C запускает каскад гипервоспалительных реакций, поражая множество органов. Средней тяжести течения этого синдрома не существует, все дети находятся в тяжелом или крайне тяжелом состоянии. Как показали исследования, при развитии пневмонии, альвеолокапиллярной дисфунк

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weiss P, Murdoch DR: Comment Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1014–1015.
2. Whittaker E, Bamford A, Kenny J et al: Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 324: 259–69.)
3. Kam KQ, Ong J, Lee JH, et al: Kawasaki disease in the COVID-19 era: a distinct clinical phenotype?. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4: 642–643.
4. Ouldali N, Pouletty M, Mariani P, et al: Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. *Lancet Child Adolescent Health* 2020; 4: 662–668.
5. Acevedo, L., Piñeres-Olave, B.E., Niño-Serna, L.F. et al. Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study).
6. Godfred-C S, Bryant B, Leung J, et al: COVID-19–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children.
7. Feldstein L, Rose E, Horwitz S.M, et al:

Syndrome in US Children and adolescents

8. Barrera Dussán N, Ramos-Castañeda JA. Prevalencia de malnutrición en menores de 5 años. Comparación entre parámetros OMS y su adaptación a Colombia. *Univ. Salud* 2020; 22: 91–95.
9. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al: Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19.
10. Wilson D, Schefold J, Baldirà J, et al: Adrenomodullin in COVID-19 induce endothelitis.
11. Fernández-Sarmiento J, Flórez S, Alarcón-Forero LC, Salazar-Peláez LM, García-Casallas J, Mulett H, Acevedo L, Salamanca C. Case Report: Endothelial Glycocalyx Damage in Critically ill Patients With SARS-CoV-2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C).]
12. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F. et al: The immunology of multisystem inflammatory Syndrome in children with COVID-19. *Cell* 2020; 183: 968–981.
13. Swan O, Holden K, Turtle L, et al: Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with COVID-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020; 370: m3249
14. Lipton M, Mahajan M, Kavanagh C. et al: Acute Kidney Injury in COVID-19-associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Kidney* 360 2021; 2 as doi:https://doi.org/10.34067/KID.0005372020.]
15. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID 19 scientific brief. Available: <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.

REFERENCES

1. Weiss P, Murdoch DR: Comment Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1014–1015.
2. Whittaker E, Bamford A, Kenny J et al: Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 324: 259–69.)
3. Kam KQ, Ong J, Lee JH, et al: Kawasaki

Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. *Lancet Child Adolescent Health* 2020; 4: 662–668.

5. Acevedo, L., Piñeres-Olave, B.E., Niño-Serna, L.F. et al. Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study).

6. Godfred-C S, Bryant B, Leung J, et al: COVID-19–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children.

7. Feldstein L, Rose E, Horwitz S.M, et al: Multisystemic Inflammatory Syndrome in US Children and adolescents

8. Barrera Dussán N, Ramos-Castañeda JA. Prevalencia de malnutrición en menores de 5 años. Comparación entre parámetros OMS y su adaptación a Colombia. *Univ. Salud* 2020; 22: 91–95.

9. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al: Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19.

10. Wilson D, Schefold J, Baldirà J, et al: Adrenomedullin in COVID-19 induce endotelitis.

11. Fernández-Sarmiento J, Flórez S, Alarcón-Forero LC, Salazar-Peláez LM, García-Casallas J, Mulett H, Acevedo L, Salamanca C. Case Report: Endothelial Glycocalyx Damage in Critically ill Patients With SARS-CoV-2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C).]

12. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F. et al: The immunology of multisystem inflammatory Syndrome in children with COVID-19. *Cell* 2020; 183: 968–981.

13. Swan O, Holden K, Turtle L, et al: Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with COVID-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020; 370: m3249

14. Lipton M, Mahajan M, Kavanagh C. et al: Acute Kidney Injury in COVID-19-associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Kidney* 360 2021; 2 as doi:<https://doi.org/10.34067/KID.0005372020>.]

with COVID 19 scientific brief. Available: <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.

Сведения об авторах:

Колесников Андрей Николаевич;
Заведующий кафедрой анестезиологии,
реаниматологии и неонатологии ГОО ВПО
ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО;
Доктор медицинских наук;
Профессор;
Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003
Электронный адрес:
akolesnikov1972@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1202-1058>

Поляхова Юлия Николаевна;
Врач анестезиолог-реаниматолог
детского сектора ЦАРИТ с группой
неонатологии РММЦ г.Цхинвала,
Республика Южная Осетия;
Электронный адрес: may.Jl@mail.ru