

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ИНФЕКЦИЕЙ

SARS-CoV-2

ВАСИЛЕВСКИЙ И.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

(Опубликовано: Здравоохранение. HEALTHCARE. 2022; 12: 59-67.)

Резюме

В статье на основании современных литературных данных приводится комплексный анализ сердечно-сосудистых нарушений у детей, переносящих новую короновирусную инфекцию SARS-CoV-2 (COVID-19) с наличием мультисистемного воспалительного синдрома. На данный момент в мировой литературе накоплено достаточное количество публикаций по клинико-диагностической характеристике мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с инфекцией SARS-CoV-2. Обращает на себя внимание тот факт, что среди различных клинических признаков у 67-80% детей с мультисистемным воспалительным синдромом имеет место поражение сердца, причем патологические сердечные проявления чаще встречаются именно при данной патологии, чем при болезни Кавасаки, с которой мультисистемный воспалительный синдром имеет сходство. Факторы риска, которые предрасполагают детей к развитию мультисистемного воспалительного синдрома, и лежащая в их основе иммунопатология до сих пор полностью не изучены. Подчеркивается важная роль детского кардиолога в диспансерном наблюдении за детьми, перенесшими инфекцию SARS-CoV-2, особенно в виде мультисистемного воспалительного синдрома с наличием признаков поражения сердечно-сосудистой системы. Представленная информация имеет большое практическое значение для практикующих врачей.

Ключевые слова: инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19), дети, мультисистемный воспалительный синдром, сердечно-сосудистые нарушения, практикующие врачи.

CARDIOVASCULAR DISORDERS IN CHILDREN WITH MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH SARS-CoV-2 INFECTION

VASILEVSKI I.V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Summary

Based on current literature data, the article provides a comprehensive analysis of cardiovascular disorders in children with a new coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19) with multisystem inflammatory syndrome. At the moment, the world literature has accumulated a sufficient number of publications on the clinical and diagnostic characteristics of the multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-Cov-2 infection. It is noteworthy that among the various clinical signs, 67-80% of children with multisystem inflammatory syndrome have heart damage, and pathological cardiac manifestations are more common in this pathology than in Kawasaki disease, with which multisystem inflammatory syndrome has a resemblance. The risk factors that predispose children to the development of multisystem inflammatory syndrome and the underlying immunopathology are still not fully understood. The important role of a pediatric cardiologist in the follow-up of children who have had SARS-CoV-2 infection, especially in the form of a multisystem inflammatory syndrome with signs of damage to the cardiovascular system, is emphasized. The presented information is of great practical importance for practicing physicians.

Key words: SARS-CoV-2 (COVID-19) infection, children, multisystem inflammatory syndrome, cardiovascular disorders, medical practitioners.

В первоначальных отчетах об инфекции SARS-Cov-2 (COVID-19) описывалось, что дети в значительной степени избавлены от тяжелых проявлений, и только 2–6% детей нуждаются в интенсивной терапии. Однако с середины апреля 2020 г. были зарегистрированы кластеры педиатрических случаев тяжелого системного гипервоспаления и шока, эпидемиологически связанных с COVID-19. Это состояние было названо мультисистемным воспалительным синдромом (МВС), связанным с SARS-Cov-2 у детей и показало сходство с болезнью Кавасаки (БК) [1,2,3]. Необходимо отметить тот тревожный факт, что МВС может развиваться и при бессимптомном течении инфекции SARS-Cov-2 [4].

На данный момент в мировой литературе накоплено достаточное количество публикаций по клинико-диагностической характеристике мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с инфекцией SARS-Cov-2 (COVID-19) [5,6,7]. Обращает на себя внимание тот факт, что среди различных клинических признаков у 67-80% детей с МВС имеет место поражение сердца, причем патологические сердечные проявления чаще встречаются именно при МВС, чем при болезни Кавасаки [8,9,10]. Поражения сердца включают нарушения проводимости и аритмии, дисфункцию желудочков, аневризмы коронарных артерий. Wu E.Y. с соавт. сердечно-сосудистые осложнения обнаружили у 79,3% пациентов с МВС. В структуре данная патология была представлена следующим образом: тахикардия у 76,7% пациентов, гемодинамический шок или гипотензия у 59,9%, миокардит в 41,4% случаев, легкое или умеренное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) у

40,4% обследуемых пациентов с МВС [11]. Большинство пациентов с поражением сердца (включая угнетение функции желудочков или аритмии) обычно выздоравливают [12]. Однако не менее чем у 20-45% пациентов на момент выписки из стационара все еще может наблюдаться умеренно сниженная фракция выброса [13,14].

Факторы риска, которые предрасполагают некоторых детей к развитию МВС, и лежащая в их основе иммунопатология до сих пор полностью не изучены. МВС возникает через 2–4 недели после заражения SARS-CoV-2, и у большинства пациентов наблюдается положительный ответ антител IgG, что свидетельствует о поствирусной воспалительной реакции. У детей с острым МВС, ранее не получавших лечения, гипервоспалительная реакция характеризуется повышенным уровнем цитокинов, включая интерлейкин (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерферон- γ (IFN- γ) и антагонист рецептора IL-2 [15,16]. Гипервоспалительная реакция также связана с эндотелиальной дисфункцией и микроангиопатией. У пациентов с МВС повышены биомаркеры, связанные с воспалением и повреждением сосудов [17]. Как доказательство наличия микроангиопатии, у данных пациентов часто в мазках периферической крови обнаруживают шистоциты, что является тревожным сигналом развития микроангиопатической гемолитической анемии на фоне ДВС-синдрома. Пациенты с МВС также имеют высокие уровни растворимого C5b-9 (sC5b-9), продукта активации терминального каскада комплемента, который связан с развитием микроангиопатии при других токсических состояниях [18].

Известно, что нарушения электролитного баланса в сочетании с окислением Ca²⁺/кальмодулин-зависимой протеинкиназы 2 ответственны за аритмии, наблюдаемые на фоне инфекции SARS-CoV-2. Точно так же чрезмерное увеличение продукции IL-6 активирует экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что приводит к увеличению проницаемости сосудов и выпоту, который может прогрессировать до тампонады сердца [19]. Кроме того, из-за нарушенных профилей коагуляции и повышенного уровня циркулирующего ангиотензина II нижестоящие пути, включающие эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс, предвещают начало тромбозмболических событий [20]. Оба подробно описанных выше путей приводят к увеличению продукции мононуклеарных инфильтратов, которые направлены на миокард, что приводит к миокардиту [21].

Повреждение миокарда может быть связано с системным воспалением, вирусным миокардитом, кардиомиопатией, гипоксией и/или поражением коронарных сосудов, приводящим к ишемии [1,22]. Результаты вскрытия продемонстрировали признаки перикардита, миокардита и эндокардита с инфильтрацией воспалительными клетками, а также наличие вируса SARS-CoV-2 в сердечной ткани [23].

Наиболее распространенными патологическими изменениями на ЭКГ являются нарушения реполяризации, ишемические изменения и атриовентрикулярная блокада первой степени [24]. Другие данные включают блокаду ножек пучка Гиса, удлинение интервала QT и атриовентрикулярную блокаду высокой степени [25]. При обзоре изображений рентгенограмм грудной клетки у пациентов с МВС наиболее частыми находками были кардиомегалия (63%), кардиогенный отек легких (56%) и ателектаз (56%) [26]. Эхокардиограммы должны быть выполнены у пациентов с МВС как для исключения наличия аневризматического расширения коронарных артерий, так и из-за сердечной дисфункции в связи с возможным развитием миокардита [7,27]. Наиболее частым признаком является снижение фракции выброса левого желудочка, наблюдаемое у 45–60% пациентов [28,29]. Аномалии коронарных артерий могут присутствовать у 8–50% пациентов [2,25]. Эхокардиограмма также может выявить перикардальный выпот (28%), митральную регургитацию (43%) или трикуспидальную регургитацию (6%) [30,31]. Комплексная эхокардиография также может быть использована для оценки диаметра коронарных артерий, описанного с помощью Z-показателя. Z-оценка представляет собой измерение диаметра коронарной артерии по сравнению со средним диаметром для ребенка с такой же площадью поверхности тела. Нормальные значения Z-показателя равны 0, при этом значения выше 0 представляют собой расширение коронарной артерии [31].

Ahmed M. et al. [7] в систематическом обзоре, посвященном анализу клинико-лабораторно-инструментальных признаков у детей с мультисистемным воспалительным синдромом указывают, что измененная эхокардиограмма обнаружена у 54,0% обследованных детей (объем выборки 581 пациент). Наиболее частой патологией у них была сниженная фракция выброса левого желудочка (n=262, 45,1%). Аневризмы возникли у 47 пациентов (у 7,1% обследованных).

Факторы риска тяжелого заболевания у детей включают молодой возраст [32,33,34] и ранее существовавшие заболевания, такие как ожирение, астма, сахарный диабет и рак; инфекция в неонатальном периоде является особым фактором риска [35].

Мультисистемный воспалительный синдром у детей (МВС), ассоциированный с инфекцией SARS-Cov-2, имеет общие черты с болезнью Кавасаки (БК), но это отдельный синдром с точки зрения эпидемиологии, клинических симптомов, признаков и лабораторных признаков [3,27]. Чаще всего он характеризуется лихорадкой, сыпью, инъекцией конъюнктивы, желудочно-кишечными симптомами (особенно болью) и шоком из-за дисфункции миокарда. Лабораторные признаки включают лимфопению, выраженное воспаление (нейтрофилез, повышение С-реактивного белка, прокальцитонина и ферритина), коагулопатию (повышение D-димера) и дисфункцию миокарда (повышение тропонина и

проМНП) [8,36]. В более тяжелых случаях эхокардиография может выявить дисфункцию миокарда, ведущую к шоку; может потребоваться экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) (в 4%) [37]. Как и при БК, дилатация коронарных артерий или аневризмы возникают в 15–25% случаев [22,31]. Как ни странно, поражение коронарных артерий выглядит менее тяжелым, чем при БК, и разрешается быстрее [38]. Более легкие случаи все чаще выявляются в условиях высокой заболеваемости COVID-19. У большинства детей с МВС с тяжелыми кардиальными проявлениями клиническое выздоровление наступило в течение 30 дней [39].

ЭКГ и эхокардиограмма являются ключевыми компонентами полной диагностической оценки. Эхокардиограмма должна включать количественную оценку размера ЛЖ и систолической функции с использованием конечно-диастолического объема (и z-показателя) и фракции выброса (ФВ) [40]. Необходима детальная оценка всех сегментов коронарных артерий и нормализация измерений коронарных артерий к площади поверхности тела с использованием z-показателей [41]. Кардиологические лабораторные показатели на момент постановки диагноза, особенно уровни тропонина Т и натрийуретического пептида типа В (BNP)/N-концевого проМНП (NT-proBNP), могут помочь выявить пациентов с сердечными последствиями МВС [42,43,44]. В частности, значительно повышенные уровни BNP/NT-proBNP могут быть полезны для дифференцировки пациентов с МВС с дисфункцией ЛЖ и без нее; однако легкое и преходящее повышение этих лабораторных параметров, вероятно, будет неспецифическим и не обязательно указывает на поражение сердца. BNP, в частности, является реагентом острой фазы и, следовательно, может быть повышен при воспалительных состояниях без вовлечения сердца [45].

В иммунопатологическом отношении при болезни Kawasaki доказано активное участие в воспалительной реакции интерлейкина 17А (IL-17А). Интерлейкин 17А — провоспалительный цитокин, секретируемый активированными Т-лимфоцитами. Является сильным агентом, индуцирующий созревание CD34⁺-гематопозитических предшественников в нейтрофилы. Характерно, что роль указанного цитокина в цитокиновом шторме и количественная характеристика IL-17А более выражена при БК в сравнении с МВС [17,46].

Известно, что мультисистемный воспалительный синдром у детей имеет клиническое сходство с болезнью Kawasaki (БК), вирусным миокардитом (ВМ) и синдромом токсического шока (СТШ). Дифференциация фенотипов МВС, ассоциированного с инфекцией SARS-CoV-2, имеет решающее значение как на этапе диагностики, так и при лечении и профилактике осложнений. Mohsin S.S. et al. [47] в своем исследовании представили результаты клинических и лабораторных особенностей у детей с диагнозом МВС с

последующим 2-месячным наблюдением, которые дают представление о фенотипических вариантах течения МВС. Цитируемые авторы обосновывают наличие по особенностям течения трех фенотипов мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с инфекцией SARS-CoV-2. Прежде всего, это Kawasaki-подобный вариант (МВС БК-подобный фенотип болезни). В то время как МВС и болезнь Kawasaki (БК) имеют ряд общих симптомов, эпидемиология МВС отличается от эпидемиологии БК. Диагноз МВС был поставлен у большинства пациентов на основании положительного результата ПЦР или серологии на SARS-CoV-2. Средний возраст подтвержденных случаев МВС составляет 7-11 лет, тогда как 80-90% случаев БК возникают у детей в возрасте до 5 лет [6,27]. МВС отличается от классической БК преобладанием пациентов мужского пола, лабораторными маркерами (более низкое количество лимфоцитов и тромбоцитов и более высокое содержание СРБ), характером поражения коронарных артерий и исходом при полном разрешении в течение 1 месяца.

Следует вспомнить, что болезнь Kawasaki – это васкулит, который обычно проявляется высокой лихорадкой и острым кожно-слизистым воспалением у детей преимущественно младше 5 лет. Заболевание можно разделить на классическую и неполную форму в зависимости от количества клинических проявлений, наблюдаемых у пациентов. Лихорадка в течение 5 дней с 4-мя и более признаками (инъекция конъюнктивы, сыпь, эритема и отек рук и ног, шейная лимфаденопатия, изменения слизистой рта) характерна для классической болезни Kawasaki. Диагноз неполной БК включает лихорадку с 2-3 основными признаками [48]. В Клиническом руководстве Американского колледжа ревматологов по мультисистемному воспалительному синдрому у детей, связанному с SARS-CoV-2, и гипервоспалению у детей с COVID-19: Версия 3 указывается, что только от четверти до половины пациентов с зарегистрированным диагнозом МВС соответствуют полным диагностическим критериям БК [36].

Вторым фенотипом течения МВС является вариант мультисистемного воспалительного синдрома у детей с преимущественным поражением миокарда (МВС ВМ фенотип). У детей с МВС ВМ фенотипом чаще наблюдались фульминантные проявления со сниженной ФВ ЛЖ, тяжелой клапанной регургитацией и наличием перикардального выпота [49]. У 32-76% пациентов с МВС в случае тяжелого вирусного миокардита за счет поражения кардиомиоцитов инфекционными токсинами и воздействием образующихся противокоронарных антител имеют место признаки шока (кардиогенного или вазодилаторного) [1,50, 51]. Gottlieb M. с соавт. указывают, что у многих детей на фоне МВС развивается вазодилаторный шок, который может быть невосприимчив к адекватному восполнению объема.

Подобным пациентам может потребоваться вазопрессорная поддержка таким препаратами, как эпинефрин или норэпинефрин [12].

Хотя смертность пациентов была высокой в течение первых 6 часов после поступления, у 100% выживших отмечено полное выздоровление при современном раннем адекватном ведении детей с МВС ВМ фенотипом заболевания. Клиническая картина, наряду с отчетливыми лабораторными и эхокардиографическими особенностями, может помочь в постановке диагноза, а своевременное лечение может ограничить смертность пациентов в этой группе [47].

В 26% случаев отмечался третий фенотип МВС. Это были пациенты с клиническими проявлениями, соответствующими синдрому токсического шока (фенотип МВС СТШ). Их отличительными чертами от других подтипов были наличие рвоты, диареи, рефрактерного к жидкости шока, требующего инотропной поддержки, слизисто-кожных изменений и сохраненных функций сердца. Этот подтип отличался от миокардита (МВС ВМ фенотипа) как клиническими проявлениями, так и исходом [47].

Для практических врачей заслуживает пристального внимания сравнительная характеристика основных клиничко-лабораторных признаков, имевших место у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с инфекцией SARS-CoV-2, и у пациентов с COVID-19 без МВС (группа сравнения). С этой целью использованы опубликованные Ahmed M. с соавторами данные систематического обзора, включавшего анализ рассматриваемых параметров у 662 пациентов с МВС и 2445 человек группы сравнения [7]. Указанная информация представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика клиничко-лабораторно-инструментальных признаков у детей с МВС и у пациентов, не имевших МВС [7] (с модификацией автора)

Анализируемые признаки	1 группа - Пациенты с МВС		2 группа - Пациенты без МВС		Индекс сравнения величин 1гр./2гр.
	n	M ± SD	n	M ± SD	
Коморбидность (%)	558	48,0	655	35,6	1,35
Лейкоциты (10 ³ /мкл)	395	13,2 ± 0,8	811	7,1 ± 0,3	1,86
Нейтрофилы (%)	276	80,7 ± 7,8	512	44,4 ± 2,7	1,82
Лимфоциты (%)	306	9,8 ± 0,8	672	39,9 ± 2,0	0,24
Гемоглобин (г/дл)	211	10,2 ± 0,8	211	12,9 ± 0,9	0,79
АЛТ (ед)	226	59,8 ± 4,1	656	19,5 ± 1,0	3,07

АСТ (ед)	145	57,3 ± 5,3	469	29,4 ± 2,2	1,95
Креатинин (мг/дл)	158	0,9 ± 0,1	449	0,3 ± 0,0	3,0
СРБ (мг/л)	439	160 ± 7,0	643	9,4 ± 0,5	17,02
Ферритин (нг/мл)	303	977 ± 55,8	22	51,6 ± 13,2	18,9
Прокальцитонин (нг/мл)	312	30,5 ± 2,1	259	0,25 ± 0,0	122,0
ЛДГ (ед)	300	478 ± 45,4	404	277 ± 25,9	1,73
Интерлейкин-6 (пг/мл)	257	184 ± 15,6	92	26,1 ± 3,7	7,05
Д-димер (мг/л)	349	3,5 ± 0,4	285	0,7 ± 0,1	5,0
Фибриноген (мг/дл)	267	499 ± 58,3	179	224 ± 1,3	2,23
СОЭ (мм/ч)	191	59,4 ± 9,1	134	14,1 ± 3,4	4,21
Аневризма (%)	662	7,1	7780*	0	7,1
Летальный исход (%)	662	1,7	7780*	0,09	18,9

Примечание: 7780* - обобщенное число пациентов с COVID-19 без МВС (по литературным данным, цитировано по [7]).

Как видно из представленных в таблице 1 данных, величина анализируемых признаков различается у детей с МВС и переносимых инфекцию SARS-CoV-2 без развития мультисистемного воспалительного синдрома. Наиболее информативными для МВС являются показатели содержания у пациентов прокальцитонина (превышение в 122 раза), ферритина (превышение в 18,9 раза), С-реактивного белка (превышение в 17 раз). Развитие аневризм отмечалось у 7,1% пациентов с МВС при отсутствии этого грозного признака у детей не имевших клинических признаков МВС. Мы считаем, что представленная информация должна быть использована практическими врачами на этапе дифференциальной диагностики и мониторингования состояния пациентов при установленном диагнозе.

По мнению многих исследователей сердечно-сосудистые нарушения при МВС чаще нормализуются перед выпиской из больницы, но у ряда пациентов обнаруживаются остаточные явления поражения сердца, включая прогрессирование аневризмы коронарной артерии. Следует указать на ограниченность наших знаний на современном этапе по поводу возможности прогноза долгосрочных осложнений. Этот факт диктует необходимость важности среднесрочного и долгосрочного наблюдения за такими пациентами [1].

Все пациенты с различными фенотипическими особенностями течения МВС должны наблюдаться у детского кардиолога с анализом эхокардиограммы. Сроки последующего наблюдения и визуализирующих исследований будут зависеть от клинического течения, а также от типа и тяжести поражения сердца. Пациенты с сохраняющимися аномалиями коронарных артерий или сниженной функцией желудочков должны продолжать наблюдаться у детского кардиолога пока присутствуют эти последствия мультисистемного воспалительного синдрома. Учитывая неизвестность длительного прогноза, даже те пациенты, у

которых восстановилась функция желудочков или исчезла коронарная дилатация, требуют дальнейшего наблюдения в течение долгого времени. Из-за высокой распространенности поражения миокарда при МВС после выписки из стационара требуется осторожность возвращения к физической активности. Sperotto F. с соавт. рекомендуют после перенесенного острого миокардита на фоне МВС ограничение физической активности в течение как минимум 6 месяцев после постановки диагноза с предварительной оценкой данных эхокардиограммы и тестов с физической нагрузкой [1]. Таким образом, роль детского кардиолога в диспансерном наблюдении за детьми, перенесшими инфекцию SARS-CoV-2, особенно в виде мультисистемного воспалительного синдрома с наличием признаков поражения сердечно-сосудистой системы, является чрезвычайно важной [6,36,52].

Литература /References

1. Sperotto F., Friedman K.G., Son M.B.F. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr.* 2021;180 (2): 307–322.
2. Whittaker E., Bamford A., Kenny J. PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020 Jul 21;324(3):259–269.
3. Howard- Jones A.R., Burgner D.P., Nigel W Crawford N.W. et al. COVID- 19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management *J Paediatr Child Health.* 2021. 10.1111/jpc.15811.
4. Chiotos K., Bassiri H., Behrens E.M. multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: a case series. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(3):393–398.
5. Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю. с соавт. Детский мультисистемный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение. *Педиатрическая фармакология.* 2020; 17 (3): 219-229.
6. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. COVID-19: что педиатры узнали об особенностях иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию за год борьбы с ней. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (6): 32–51.
7. Ahmed M., Advani S., Moreira A. Multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review. *E Clinical Med.* 2020; 26: 100527.
8. Feldstein L.R., Tenforde M.W., Friedman K.G. et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA.* 2021; 325 (11): 1074–1087.

9. Zhang Q.Y., Xu B.W., Du J.B. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World J Pediatr.* 2021; 17 (4): 335–340.
10. Hoste L., Van Paemel R., Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021; 180 (7): 2019–2034.
11. Wu E.Y., Campbell M.J. Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19. *Curr Cardiol Rep.* 2021; 23 (11): 168.
12. Gottlieb M., Bridwell R., Ravera J., Long B. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021; 49: 148–152.
13. Capone C.A., Subramony A., Sweberg T. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome of childhood associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Pediatr.* 2020; 224: 141–145.
14. Yasuhara J., Watanabe K., Takagi H. et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56 (5): 837–848.
15. Carter M.J., Fish M., Jennings A. et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2020; 26 (11): 1701–1707.
16. Василевский И.В. Роль цитокинов при инфекции SARS-COV-2 и пути блокады цитокинового шторма. *Здравоохранение. HEALTHCARE.* 2022; 3: 31-41.
17. Consiglio C.R., Cotugno N., Sardh F. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell.* 2020; 183 (4) : 968-981.e7.
18. Diorio C., Henrickson S.E., Vella L.A. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest.* 2020; 130 (11): 5967–5975.
19. Purohit A., Rokita A.G., Guan X. et al. Oxidized Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation. *Circulation.* 2013;128:1748–1757.
20. Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung Transplant.* 2020;39:405–407.
21. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J.* 2020;133:1025–1031.
22. Rowley A.H., Shulman S.T., Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest.* 2020;130 (11): 5619–5621.

23. Dolhnikoff M., Ferreira Ferranti J., de Almeida Monteiro R.A. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4 (10): 790–794.
24. Bautista-Rodriguez C., Sanchez-de-Toledo J., Clark B.C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: An International Survey. *Pediatrics*. 2021;147 (2): e2020024554.
25. Valverde I., Singh Y., Sanchez-de-Toledo J. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. *Circulation*. 2021;143 (1): 21–32.
26. Blumfield E., Levin T.L., Kurian J. Imaging findings in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease (COVID-19). *AJR Am J Roentgenol*. 2021; 216 (2): 507–517.
27. Waseem M., Shariff M.A., Tay E.T. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Emerg Med*. 2022; 62 (1): 28–37.
28. Theocharis P., Wong J., Pushparajah K. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 doi: 10.1093/ehjci/jeaa212.
29. Matsubara D., Kauffman H.L., Wang Y. Echocardiographic findings in pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76 (17): 1947–1961.
30. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10239): 1771–1778.
31. Ronai C., Hamaoka-Okamoto A., Baker A.L. Coronary artery aneurysm measurement and Z score variability in Kawasaki disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 29: 150–157.
32. Shi Q., Wang Z., Liu J. et al. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021; 41: 101155.
33. Parcha V., Booker K.S., Kalra R. et al. A retrospective cohort study of 12,306 pediatric COVID-19 patients in the United States. *Sci. Rep*. 2021; 11: 10231.
34. Василевский И.В. Генетические факторы человека, связанные с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 и тяжестью заболевания COVID-19. *Здравоохранение. HEALTHCARE*. 2022; 4: 20-30.
35. Gale C., Quigley M.A., Placzek A. et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: A prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021; 5: 113–121.

36. Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS–CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis & Rheumatology*. 2022; 74(4): e1–e20.
37. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 382 (17): 1653–1659.
38. Singh- Grewal D., Lucas R., McCarthy K. et al. Update on the COVID- 19- associated inflammatory syndrome in children and adolescents; paediatric inflammatory multisystem syndrome- temporally associated with SARS- CoV- 2. *J. Paediatr. Child Health*. 2020; 56: 1173–1177.
39. Nikolopoulou G.B., Maltezou H.C. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch Med Res*. 2022; 53 (1): 1–8.
40. McCrindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135: e 927– 999.
41. Colan S.D. The why and how of Z scores. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26: 38– 40.
42. Toubiana J., Poirault C., Corsia A. et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020; 369: m2094.
43. Gao L., Jiang D., Wen X.S. et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res*. 2020; 21(1): 83.
44. Whittaker E., Bamford A., Kenny J. et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multi-system syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324: 259-269.
45. Melendez E., Whitney J.E., Norton J.S. et al. A pilot study of the association of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and severity of illness in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2019; 20: e 55– 60.
46. Василевский И.В. Иммунопатогенез и лечение новой короновиральной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19): позиция клинического фармаколога. Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. РНПЦ эпидемиологии и микробиологии; под ред. В.А. Горбунова. – Минск, 2021. – Вып. 14. – С. 171-174.
47. Mohsin S.S., Abbas Q., Chowdhary D. et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) in Pakistani children: A description of the phenotypes and comparison with historical cohorts of children with Kawasaki disease and myocarditis. *PLoS ONE*. 2021; 16 (6): e0253625.

48. Mir T., Almas T., Kaur J. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem review of pathophysiology. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021; 69: 102745.
49. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F. et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020; 142 (5): 429-436.
50. Davies P., Evans C., Kanthimathinathan H.K. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc. Health*. 2020; 4 (9): 669–677.
51. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M. Overcoming COVID-19 investigators; CDC COVID-19 response team. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020; 383 (4): 334–346.
52. Niaz T., Hope K., Michael Fremed M. et al. Role of a Pediatric Cardiologist in the COVID-19 Pandemic. *Pediatr Cardiol*. 2021; 42(1): 19–35.

References

1. Sperotto F., Friedman K.G., Son M.B.F. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2021;180 (2): 307–322.
2. Whittaker E., Bamford A., Kenny J. PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):259–269.
3. Howard- Jones A.R., Burgner D.P., Nigel W Crawford N.W. et al. COVID- 19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management *J Paediatr Child Health*. 2021. 10.1111/jpc.15811.
4. Chiotos K., Bassiri H., Behrens E.M. multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: a case series. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(3):393–398.
5. Kantemirova M.G., Novikova Yu.Yu., Ovsyannikov D.Yu. et al. Children's multisystem syndrome associated with a new coronavirus infection COVID-19: current information and clinical observation. *Pediatric pharmacology*. 2020; 17(3):219-229. [(in Russian)]

6. Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. COVID-19: what pediatricians have learned about the characteristics of the immune response to a new coronavirus infection in a year of fighting it. *Pediatrics*. G.N.Speransky. 2020; 99 (6): 32-51. [(in Russian)]
7. Ahmed M., Advani S., Moreira A. Multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review. *E Clinical Med*. 2020; 26: 100527.
8. Feldstein L.R., Tenforde M.W., Friedman K.G. et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA*. 2021; 325 (11): 1074–1087.
9. Zhang Q.Y., Xu B.W., Du J.B. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World J Pediatr*. 2021; 17 (4): 335–340.
10. Hoste L., Van Paemel R., Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021; 180 (7): 2019–2034.
11. Wu E.Y., Campbell M.J. Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19. *Curr Cardiol Rep*. 2021; 23 (11): 168.
12. Gottlieb M., Bridwell R., Ravera J., Long B. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021; 49: 148–152.
13. Capone C.A., Subramony A., Sweberg T. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome of childhood associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Pediatr*. 2020; 224: 141–145.
14. Yasuhara J., Watanabe K., Takagi H. et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2021; 56 (5): 837–848.
15. Carter M.J., Fish M., Jennings A. et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020; 26 (11): 1701–1707.
16. Vasilevski I.V. The role of cytokines in SARS-COV-2 infection and cytokine storm blockade pathways. *Healthcare*. HEALTHCARE. 2022; 3:31-41. [(in Russian)]
17. Consiglio C.R., Cotugno N., Sardh F. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*. 2020; 183 (4) : 968-981.e7.
18. Diorio C., Henrickson S.E., Vella L.A. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest*. 2020; 130 (11): 5967–5975.

19. Purohit A., Rokita A.G., Guan X. et al. Oxidized Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;128:1748–1757.
20. Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung Transplant*. 2020;39:405–407.
21. Liu K., Fang Y.Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J.* 2020;133:1025–1031.
22. Rowley A.H., Shulman S.T., Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020;130 (11): 5619–5621.
23. Dolhnikoff M., Ferreira Ferranti J., de Almeida Monteiro R.A. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4 (10): 790–794.
24. Bautista-Rodriguez C., Sanchez-de-Toledo J., Clark B.C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: An International Survey. *Pediatrics*. 2021;147 (2): e2020024554.
25. Valverde I., Singh Y., Sanchez-de-Toledo J. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. *Circulation*. 2021;143 (1): 21–32.
26. Blumfield E., Levin T.L., Kurian J. Imaging findings in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease (COVID-19). *AJR Am J Roentgenol*. 2021; 216 (2): 507–517.
27. Waseem M., Shariff M.A., Tay E.T. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Emerg Med*. 2022; 62 (1): 28–37.
28. Theocharis P., Wong J., Pushparajah K. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 doi: 10.1093/ehjci/jeaa212.
29. Matsubara D., Kauffman H.L., Wang Y. Echocardiographic findings in pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76 (17): 1947–1961.
30. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10239): 1771–1778.
31. Ronai C., Hamaoka-Okamoto A., Baker A.L. Coronary artery aneurysm measurement and Z score variability in Kawasaki disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 29: 150–157.

32. Shi Q., Wang Z., Liu J. et al. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021; 41: 101155.
33. Parcha V., Booker K.S., Kalra R. et al. A retrospective cohort study of 12,306 pediatric COVID-19 patients in the United States. *Sci. Rep.* 2021; 11: 10231.
34. Vasilevski I.V. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19 disease. *Healthcare*. *HEALTHCARE*. 2022; 4:20-30. [(in Russian)]
35. Gale C., Quigley M.A., Placzek A. et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: A prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021; 5: 113–121.
36. Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis & Rheumatology*. 2022; 74(4): e1–e20.
37. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 382 (17): 1653–1659.
38. Singh- Grewal D., Lucas R., McCarthy K. et al. Update on the COVID-19-associated inflammatory syndrome in children and adolescents; paediatric inflammatory multisystem syndrome- temporally associated with SARS-CoV-2. *J. Paediatr. Child Health*. 2020; 56: 1173–1177.
39. Nikolopoulou G.B., Maltezou H.C. COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch Med Res*. 2022; 53 (1): 1–8.
40. McCrindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135: e 927– 999.
41. Colan S.D. The why and how of Z scores. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26: 38– 40.
42. Toubiana J., Poirault C., Corsia A. et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020; 369: m2094.
43. Gao L., Jiang D., Wen X.S. et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res*. 2020; 21(1): 83.
44. Whittaker E., Bamford A., Kenny J. et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multi-system syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324: 259-269.

45. Melendez E., Whitney J.E., Norton J.S. et al. A pilot study of the association of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and severity of illness in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2019; 20: e 55– 60.
46. Vasilevski I.V. Immunopathogenesis and treatment of the new coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19): the position of a clinical pharmacologist. *Modern problems of human infectious pathology: Sat. scientific tr. / Ministry of Health Rep. Belarus. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology; ed. V.A. Gorbunov. - Minsk, 2021. - Issue. 14. - S. 171-174. [(in Russian)]*
47. Mohsin S.S., Abbas Q., Chowdhary D. et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) in Pakistani children: A description of the phenotypes and comparison with historical cohorts of children with Kawasaki disease and myocarditis. *PLoS ONE.* 2021; 16 (6): e0253625.
48. Mir T., Almas T., Kaur J. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem review of pathophysiology. *Ann Med Surg (Lond).* 2021; 69: 102745.
49. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F. et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation.* 2020; 142 (5): 429-436.
50. Davies P., Evans C., Kanthimathinathan H.K. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020; 4 (9): 669–677.
51. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M. Overcoming COVID-19 investigators; CDC COVID-19 response team. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020; 383 (4): 334–346.
52. Niaz T., Hope K., Michael Fremed M. et al. Role of a Pediatric Cardiologist in the COVID-19 Pandemic. *Pediatr Cardiol.* 2021; 42(1): 19–35.

Сведения об авторе: Василевский Игорь Вениаминович, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии БГМУ, член редколлегии журнала «Здравоохранение», HEALTHCARE, автор около 750 научных публикаций.