

# Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии

М.И. Каледа<sup>1</sup>, И.П. Никишина<sup>1</sup>, Е.С. Федоров<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup> ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup> V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe highway, 34A  
<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of Russia 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8/2

**Контакты:** Каледа Мария Игоревна;  
**kaleda-mi@yandex.ru**

**Contact:** Kaleda Maria;  
**kaleda-mi@yandex.ru**

Поступила: 10.09.2020

Клиническая картина и исходы коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease — COVID-19) зависят от многих факторов, одним из которых является возраст пациента. Одним из тяжелых жизнеугрожающих проявлений у взрослых является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), в ряде случаев сопровождающийся развитием полиорганной недостаточности. В течение первых месяцев пандемии COVID-19 сложилось мнение, что у детей это заболевание, как правило, протекает в легкой форме и не приводит к летальному исходу. Однако по мере накопления новых сведений стала очевидной возможность тяжелого течения COVID-19 у детей, приводящего к развитию патологии, получившей название «мультисистемный воспалительный синдром» (Multisystem inflammatory syndrome in children — MIS-C). В статье обсуждаются эпидемиологические, клинические и лабораторные характеристики MIS-C, подходы к дифференциальной диагностике с другими воспалительными заболеваниями у детей, предполагаемые механизмы иммунопатогенеза и перспективы фармакотерапии.

**Ключевые слова:** коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19), мультисистемный воспалительный синдром у детей, болезнь Kawasaki

**Для цитирования:** Каледа М.И., Никишина И.П., Федоров Е.С., Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. Научно-практическая ревматология 2020;58(5):469–479.

## CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) IN CHILDREN: LESSONS FROM PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

M.I. Kaleda<sup>1</sup>, I.P. Nikishina<sup>1</sup>, E.S. Fedorov<sup>1</sup>, E.L. Nasonov<sup>1,2</sup>

The clinical presentation and outcomes of infection with the novel coronavirus (COVID-19) are characterized by exceptional variability in manifestations, which depend on many factors, one of which is the patient's age. One of the severe life-threatening manifestations in adults is severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2), in some cases accompanied by the development of multiple organ failure. During the first two to three months of the COVID-19 pandemic, the global medical community was of the opinion that this disease in children is usually mild and not fatal. However, with the accumulation of new information, it became clear that there is a growing recognition of the existence of multisystem inflammatory syndrome in children, chronologically associated with SARS-CoV-2, which can lead to serious consequences. The article presents the main epidemiological, clinical and laboratory characteristics of the syndrome, as well as discusses the issues of its pathogenesis, differential diagnosis with a number of other acute conditions associated with an dysbalance of cytokines.

**Keywords:** COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), Kawasaki disease

**For citation:** Kaleda M.I., Nikishina I.P., Fedorov E.S., Nasonov E.L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Lessons from Pediatric Rheumatology. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(5):469–479 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2020-469-479

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (coronavirus disease — COVID-19), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека у взрослых [1] и детей [2] в целом и иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) в частности [3]. У взрослых клинические проявления COVID-19 варьируют от бессимптомного носительства до развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), микрососудистой коагулопатии, макротромбозов и полиорганной недостаточности, ассоциирующихся с высокой летальностью [1]. В течение первых месяцев пандемии COVID-19 сложилось мнение, что у детей это

заболевание, как правило, протекает в легкой форме и очень редко приводит к летальному исходу. По статистическим данным, в странах Азии, Европы и Северной Америки распространенность COVID-19 в детской популяции составляет 2,1–7,8% среди всех подтвержденных случаев этого заболевания [2]. Однако из-за бессимптомного или легкого течения данные в отношении истинного распространения COVID-19 среди детей все еще не определены. В Российской Федерации на долю пациентов детского возраста приходится около 7% зарегистрированных случаев COVID-19 [4]. Причины, объясняющие редкость развития COVID-19 в детском возрасте, до конца не ясны [5, 6]. Полагают, что это может быть связано с низкой экспрессией ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) 2,

выполняющего функцию рецептора для SARS-CoV-2 на клетках дыхательной системы у детей, различиями базовых иммунологических механизмов, включая протективную роль Th2 типа иммунного ответа, синтез перекрестно-реагирующих антител к другим коронавирусам, а также более низкую частоту коморбидной патологии у детей, чем у взрослых, и др.

Для общего представления о возможных проявлениях COVID-19 у детей выделяют бессимптомное течение и клинически выраженные варианты этой патологии [4], включающие острую респираторную вирусную инфекцию, вирусную пневмонию без дыхательной недостаточности, пневмонию с острой дыхательной недостаточностью и ОРДС. Однако в последнее время особого внимания привлекает патология, определяющаяся как «мультисистемный воспалительный синдром у детей» (multisystem inflammatory syndrome in children — MIS-C) [2, 7, 8] (табл. 1), или «педиатрический воспалительный мультисистемный синдром, ассоциированный с острой коронавирусной инфекцией» (pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 — PIMS) [9]. Этот синдром в определенной степени может напоминать urgentные патологические состояния, с которыми приходится сталкиваться детскому ревматологу [2, 10], в частности болезнь Кавасаки (БК) с развитием тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы [11, 12] и синдром активации макрофагов (CAM) [13].

### Эпидемиология MIS-C

За первое полугодие 2020 года в мире зарегистрировано около 1000 случаев MIS-C [2]. По данным E. M. Dufort и соавт. [14], частота подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 у детей и подростков составила 322 на 100 000 человек данной возрастной группы, а MIS-C — 2 на 100 000 человек. Случаи развития MIS-C зарегистрированы в странах Европы, Южной Америке, в Канаде и США, но практически не описаны среди детского населения в Китае и других странах Азии [2]. Средний возраст развития MIS-C составил 8–11 лет, большинство детей (более 70%) исходно были здоровыми. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были ожирение и астма. В трех опубликованных больших сериях наблюдений 25–45% пациентов были негроидной расы, 30–40% — испанцы, 15–25% — белые, 3–28% — представители азиатской популяции [15–17]. Не выявлено существенных различий по гендерному признаку.

### Клинические проявления

MIS-C развивается через 2–4 недели после заражения SARS-CoV-2 [15], клинические проявления характеризуется большим разнообразием [16–22] (табл. 2). По данным E. M. Dufort и соавт. [14], в США треть случаев не соответствовала диагнозу MIS-C согласно критериям CDC (The Centers for Disease Control and Prevention), так как не имела лабораторного подтверждения инфекции SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), несмотря на наличие клинических и лабораторных признаков, аналогичных тем, которые наблюдались в подтвержденных в отношении инфекции SARS-CoV-2 случаях.

По спектру клинических проявлений условно выделяют начальную и развернутую стадии MIS-C (табл. 3). Одно из крупных исследований, включающее 570 детей, проведено S. Godfred-Cato и соавт. [23] в США. Средний возраст пациентов — 8 лет (от 2 недель до 20 лет), 55,4% составляли мальчики. По национальности 40,5% были латиноамериканцы, 33,1% — представители негроидной расы и 13,2% неиспаноязычные белые. Наиболее частым сопутствующим заболеванием было ожирение, имевшееся у 30,5% латиноамериканцев, 27,5% чернокожих и 6,6% белых пациентов. Частыми симптомами были боль в животе (61,9%), рвота (61,8%), кожная сыпь (55,3%), диарея (53,2%), гипотензия (49,5%) и покраснение конъюнктивы (48,4%). У большинства пациентов было выявлено поражение желудочно-кишечного тракта (90,9%), сердечно-сосудистой системы (86,5%), кожи (70,9%). У значительного числа пациентов с MIS-C имело место развитие тяжелых осложнений, включая сердечную дисфункцию (40,6%), шок (35,4%), миокардит (22,8%), дилатацию коронарной артерии или аневризму (18,6%) и острое повреждение почек (18,4%). Более половины пациентов (63,9%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, что свидетельствует о возможности быстрого нарастания тяжести заболевания. У подавляющего большинства пациентов (99,1%) был положительный результат ПЦР теста или антитела к SARS-CoV-2 (анти-SARS-CoV-2), 46,1% имели только анти-SARS-CoV-2, а 25,8% — только положительные результаты ПЦР. У 86% пациентов наблюдалось поражение 4 и более систем. Выделено 3 основных варианта (класса) заболевания, которые различались по спектру проявлений болезни. В класс 1 вошли 203 (35,6%) пациента с наибольшим количеством пораженных органов (48,8% составили дети с вовлечением 6 и более органов), включая патологию сердечно-сосудистой системы (100,0%) и желудочно-кишечного тракта (97,5%). У пациентов класса 1 отмечалась более высокая частота болей в животе, клинической картины шока, миокардита, а также лимфопении, существенного повышения концентрации С-реактивного белка (СРБ), ферритина, тропонина, NT-proBNP (N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид). Почти у всех пациентов этой группы (98,0%) обнаруживались анти-SARS-CoV-2 с или без положительных результатов ПЦР. Эти случаи больше всего соответствовали критериям MIS-C. В класс 2 вошли 169 (29,6%) пациентов, у которых в 76,3% наблюдалось клинически значимое поражение дыхательной системы (пневмония и ОРДС), укладывающееся в диагноз COVID-19 или сочетания COVID-19 и MIS-C. Среди этих детей существенно больше было тех (84%), кто имел только положительный результат ПЦР SARS-CoV-2. В этой группе зафиксирована самая высокая летальность (5,3%). В класс 3 вошли 198 (34,7%) пациентов, средний возраст которых (6 лет) был меньше, чем у пациентов класса 1 (9 лет) или класса 2 (10 лет). В этой группе детей была самая высокая частота кожной сыпи (62,6%) и поражения слизистых (44,9%). Частота выявления аневризмы и дилатации коронарных артерий (18,2%) была выше, чем у пациентов класса 2 (15,8%), но ниже, чем у пациентов класса 1 (21,1%). При этом пациенты из данной группы чаще соответствовали критериям БК (6,6%) по сравнению с пациентами класса 1 (4,9%) и класса 2 (3,0%), имели самую низкую частоту сопутствующих заболеваний, у них реже встречались такие осложнения, как шок, миокардит. У большинства детей

Таблица 1. Предварительные критерии мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C), рекомендованные ВОЗ [7]\*

|   |   |
|---|---|
| I. Дети и подростки с фебрильной лихорадкой продолжительностью от 3-х дней  | 1. Признаки поражения кожи и слизистых (сыпь, поражение ротовой полости, отеки кистей и стоп) или двусторонний негнойный конъюнктивит                                     |
|   | 2. Гипотония или шок  |
| II. По крайней мере 2 из следующих признаков:   | 3. Признаки дисфункции миокарда, перикардита, вальвулита или поражения коронарных артерий (включая результаты эхокардиографии или повышенный уровень тропонина/NT-proBNP) |
|   | 4. Лабораторные признаки коагулопатии (повышение D-димера)  |
|   | 5. Острые нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея, не объяснимая другими причинами боль в животе)  |
| III. Повышение острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, прокальцитонин)   |   |
| IV. Исключение иных очевидных причин воспаления, включая бактериальный сепсис, стафилококковый или стрептококковый шоковые синдромы   |   |
| V. Доказательство COVID-19: положительный результат определения SARS-CoV-2 методом ПЦР, положительный тест на антиген или результаты серологического обследования или вероятный контакт с пациентами с COVID-19 |   |
| Примечание. * Диагноз считается подтвержденным при наличии признаков из всех пяти категорий.  |   |

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C)

|  |   |
|--|---|
| Клинические признаки                                     | <b>У большинства пациентов</b><br>Чувство нехватки воздуха<br>Гипотензия  |
|  | <b>У части пациентов</b><br>Спутанность сознания<br>Головная боль<br>Рвота<br>Синкопальные состояния<br>Боль в животе<br>Диарея<br>Конъюнктивит<br>Кашель<br>Одышка/затруднение дыхания<br>Сыпь<br>Лимфоаденопатия<br>Изменения слизистых<br>Припухлость в области шеи<br>Боль в горле<br>Припухлость кистей и стоп   |
| Лабораторные признаки                                    | <b>У всех пациентов:</b><br>Снижение уровня фибриногена<br>Повышение СРБ<br>Повышение D-димера<br>Гиперферритинемия<br>Гипоальбуминемия<br>Лимфопения<br>Нормальное либо повышенное число нейтрофилов<br>Исключение любой другой инфекционной причины имеющихся изменений   |
|  | <b>У части пациентов:</b><br>Анемия<br><b>Коагулопатия</b><br>Признаки острого повреждения почек<br>Повышенный уровень ИЛ-10<br>Повышенный уровень ИЛ-6<br>Протеинурия<br>Повышение креатинкиназы<br>Повышение ЛДГ<br>Повышение тропонина<br>Повышение триглицеридов<br>Повышение трансаминаз<br>Тромбоцитопения  |
| Изменения, выявляемые при инструментальных обследованиях | <b>ЭхоКГ и ЭКГ:</b> признаки миокардита, вальвулита, перикардального выпота, дилатации коронарных артерий.<br><b>Рентгенография легких</b> – симметричные неоднородные инфильтраты, признаки плеврита.<br><b>УЗИ внутренних органов</b> – лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, асцит, признаки колита, илеита.<br><b>Компьютерная томография</b> – признаки плеврита, инфильтраты в легких, при проведении контрастирования – изменения со стороны коронарных артерий |

Таблица 3. Клинико-лабораторные характеристика стадий мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C)

| Проявления   | Частота, %         |
|--|--------------------|
| <b>Начальные проявления</b>  |                    |
| Персистирующая лихорадка (средняя продолжительность 4–6 дней)  | 100                |
| Гастроэнтерологические симптомы (рвота, диарея, боли в животе)   | 60–100             |
| Сыпь   | 45–76              |
| Конъюнктивит   | 30–81              |
| Поражение слизистых  | 27–76              |
| Поражение ЦНС  | 29–58              |
| Респираторные симптомы (одышка, затрудненное дыхание)  | 21–65              |
| Боль в шее   | 10–16              |
| Миалгии  | 8–17               |
| Припухлость кистей/стоп  | 9–16               |
| Лимфоаденопатия  | 6–16               |
| <b>Клинические проявления на развернутой стадии</b>  |                    |
| Клиническая картина шока   | 32–76              |
| Критерии, удовлетворяющие полной болезни Kawasaki  | 22–64              |
| Миокардит (данные ЭхоКГ, повышение тропонина/BNP)  | 51–90              |
| Аритмия  | 12                 |
| Острые респираторные нарушения   | 28–52              |
| Острое повреждение почек   | 8–52               |
| Серозиты   | 24–57              |
| Гепатит/гепатомегалия  | 5–21               |
| Поражение ЦНС  | 6–7                |
| <b>Лабораторные показатели на развернутой стадии</b>   |                    |
| Лимфопения   | 80–95              |
| Нейтрофилез  | 68–90              |
| Умеренная анемия   | 70                 |
| Тромбоцитопения  | 31–80              |
| Повышение СРБ  | 90–100             |
| Повышение СОЭ  | 75–80              |
| Повышение D-димеров  | 67–100             |
| Повышение ферритина  | 55–76              |
| Повышение прокальцитонина  | 80–95              |
| Повышение ИЛ-6   | 80–100             |
| Снижение альбумина   | 48–95              |
| Повышение трансаминаз  | 62–70              |
| Повышение ЛДГ  | 10–60              |
| Гипертриглицеридемия   | 70                 |
| <b>Данные инструментальных исследований на развернутой стадии</b>  |                    |
| Снижение функции левого желудочка по данным ЭхоКГ  | 31–58              |
| Выявление аневризм/дилатации коронарных артерий по данным УЗИ  | 8–38               |
| Плевральные выпоты, очаговые уплотнения, ателектазы, феномен матового стекла по данным Р-графии, МСКТ  | Данные не уточнены |
| Наличие по данным УЗИ свободной жидкости, асцита, воспаления стенок кишечника, включая терминальный илеит, и брыжейки, мезентериальной лимфоаденопатии | Данные не уточнены |

(63,1%) выявлялись только анти-SARS-CoV-2, у 33,8% анти-SARS-CoV-2 и положительные результаты ПЦР. Эти данные свидетельствуют о значительной неоднородности MIS-C.

Можно предположить, что по мере распространения пандемии COVID-19 и увеличения числа детей, зараженных SARS-CoV-2, возникает опасность «гипердиагностики» MIS-C из-за «случайного» обнаружения анти-SARS-CoV-2. Также очевидно, что патология, которая определяется как MIS-C, требует дифференциальной диагностики с заболеваниями и осложнениями, развивающимися на фоне других инфекционных, гематологических

заболеваний и ИБПЗ. Среди последних следует в первую очередь обратить внимание на БК, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ), бактериальный сепсис, инфекционный токсический шок, системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), системную красную волчанку и системные васкулиты. Несмотря на частичное сходство клинических проявлений, предполагаемая связь между MIS-C и инфекционным токсическим шоком не нашла своего подтверждения, поскольку у большинства пациентов с MIS-C микробиологический посев крови на стерильность был отрицательным. Тем не менее следует учитывать, что у многих детей с MIS-C (30–70%) выявляются

клинико-лабораторные признаки, характерные для токсического шока, поэтому настороженность в плане выявления вторичной бактериальной инфекции имеет большое клиническое значение.

Особое внимание привлекает сходство клинических проявлений БК и MIS-C [11, 12, 24]. Напомним, что в настоящее время БК рассматривается как системный васкулит с преимущественным поражением артерий мелкого и среднего калибра, который с наиболее высокой частотой встречается у детей до 5 лет и рассматривается как ведущая причина кардиальной патологии в педиатрии в развитых странах, для которых характерна низкая частота инфекции  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А, и острой ревматической лихорадки [25, 26]. Напротив, в большинстве случаев MIS-C развивается в старшем детском и подростковом возрасте у исходно здоровых детей. Согласно критериям Американской кардиологической ассоциации [25], диагноз «полной» формы БК включает наличие высокой температуры в течение 5 дней или более и по крайней мере четырех из пяти основных клинических признаков (двусторонний конъюнктивит; изменения слизистой оболочки полости рта и губ в виде гиперемии, «малиновый/клубничный» язык или трещины губ; изменения дистальных отделов конечностей в виде отека, покраснения, шелушения; полиморфная сыпь; шейная лимфаденопатия). «Неполная» форма БК характеризуется развитием необъяснимой лихорадки ( $\geq 5$  дней) в сочетании с 2–3 основными клиническими признаками и лабораторными данными или поражением сердца. БК-подобные изменения были выявлены у 22–64% пациентов с MIS-C, у 58% детей отмечено снижение функции левого желудочка (ЛЖ) при эхокардиографии. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца у пациентов выявлена повышенная интенсивность сигнала на T1- и T2-взвешенных изображениях, свидетельствующих о диффузном отеке миокарда. У 8–38% пациентов имела место дилатация коронарных артерий. В недавних исследованиях было показано, что дилатация коронарных артерий у детей с MIS-C умеренная и транзиторная [27], напоминает картину, наблюдаемую при других «лихорадочных» состояниях у детей,

включая системный ЮИА [28]. Следует подчеркнуть, что по предварительным данным аутопсии у взрослых пациентов с COVID-19 [29, 30] и у детей с MIS-C [31] воспаления коронарных артерий не выявляется. Полагают, что дилатация коронарных артерий при MIS-C в первую очередь связана с дисфункцией эндотелия (без морфологических изменений), индуцированной «провоспалительными» цитокинами. Таким образом, патология коронарных артерий при MIS-C контрастирует с коронарной патологией при БК, для которой характерна выраженная дилатация и формирование аневризм, нередко приводящих к развитию инфаркта миокарда, разрыву аневризмы и внезапной смерти [25]. При сопоставлении MIS-C и БК обращает на себя внимание «перекрест» клинико-лабораторных проявлений MIS-C и БК, но с определенными различиями (табл. 4). В этой связи большой интерес представляет исследование L Verdoni и соавт. [32], выполненное в эпицентре коронавирусной инфекции в Италии и демонстрирующее явные отличия MIS-C и БК в плане как клинических проявлений, так и лабораторных показателей. Различие в расе и этнической принадлежности при сходной клинической картине, интерпретируемой в рамках «БК-подобного синдрома», предполагает, что MIS-C развивается как последствие инфекции SARS-CoV-2 в популяции пациентов с другой генетической предрасположенностью по сравнению с БК [24, 33, 34]. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов у пациентов с MIS-C может способствовать развитию сходных клинико-лабораторных проявлений у пациентов не только с БК, но и с синдромом «цитокинового шторма» при COVID-19 [35, 36] и другими ИБПЗ [37, 38] в рамках «тромбовоспаления», являющегося ведущим механизмом патогенеза широкого спектра ИВЗ [39, 40]. К «перекрещивающимся» с MIS-C клинико-лабораторным проявлениям, ассоциирующимся с синдромом «цитокинового шторма», относят интермиттирующую лихорадку, поражение сердца, печени, почек, цитопению, гиперферритинемию, увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ), триглицеридов, лактатдегидрогеназы, D-димера. С учетом сходного патогенетического «паттерна» синдрома «цитокинового шторма» при MIS-C и САМ, который

Таблица 4. Сравнительная характеристика мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C) и болезни Kawasaki

|   | MIS-C                       | Болезнь Kawasaki      |
|---|-----------------------------|-----------------------|
| Средний возраст, лет                            | 9 (5,7–14)                  | 2,7 (1,4–4,7)         |
| Этническая принадлежность                       | Африканцы, латиноамериканцы | Выходцы из стран Азии |
| Гастроэнтерологические симптомы (боли в животе) | +++ (49–80%)                | Редко                 |
| Признаки повреждения почек                      | ++                          | Очень редко           |
| Дисфункция миокарда/миокардит                   | +++                         | Очень редко           |
| ОРДС  | Редко (1,5–10%)             | Очень редко           |
| Склонность к развитию шока                      | +++ (0–76%)                 | Редко                 |
| Лейкоциты                                       | ↑↑                          | ↑                     |
| Лимфоциты                                       | ↓                           | Норма                 |
| Гемоглобин                                      | ↓                           | ↓ или норма           |
| Тромбоциты                                      | ↓                           | ↑↑                    |
| СРБ   | ↑↑↑                         | ↑                     |
| Ферритин  | ↑                           | ↑ (не существенно)    |
| Альбумин  | ↓                           | ↓ или норма           |
| NT-pro-BNP                                      | ↑↑↑                         | ↑ или норма           |
| Тропонин  | ↑                           | Норма                 |
| D-димер   | ↑↑↑                         | ↑                     |

является характерным осложнением системного ЮИА, реже других ИБПЗ при обсуждении диагноза MIS-C следует иметь в виду возможность другого генеза «гипервоспаления», связанного с развитием или обострением этих заболеваний (табл. 5) [13, 41, 42]. Все это вместе взятое позволяет предположить, что MIS-C как осложнение инфекции SARS-CoV-2 в определенной степени напоминает вторичный ГЛГ, связанный с инфекционными этиологическими факторами, в первую очередь такими вирусами, как вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, парвовирус В-18, вирус иммунодефицита человека [43, 44].

### Иммунопатологические механизмы

Развитие симптомов через 2–4 недели после инфицирования SARS-CoV-2, чаще у пациентов с анти-SARS-CoV-2, свидетельствует о том, что MIS-C является

постинфекционным осложнением, а не проявлением острой инфекции [34]. В то же время патогенетические механизмы MIS-C изучены недостаточно [2, 33, 45]. Установлено, что IgG анти-SARS-CoV-2 начинают обнаруживаться примерно через 2 недели после инфицирования вирусом SARS-CoV-2, но их синтез не всегда ассоциируется с выздоровлением от инфекции. Примечательно, что высокий титр IgG и IgA антител к S (spike) белку SARS-CoV-2 обнаруживается у детей с MIS-C с отрицательными результатами определения SARS-CoV-2 по данным ПЦР [46]. Титры этих антител у детей выше, чем у взрослых с тяжелым COVID-19 [47]. При этом у пациентов с MIS-C отмечается снижение нейтрализующей активности анти-SARS-CoV-2, свидетельствующее о дефекте протективного антивирусного иммунитета [48].

В отличие от COVID-19 у взрослых [49], роль SARS-CoV-2 специфического Т-клеточного иммунного ответа, потенциально способствующего выздоровлению

Таблица 5. Сравнительная характеристика критериев первичного и вторичных ГЛГ и мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C)

| Критерий  | Наличие при MIS-C  |
|---|--|
| <b>Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ 2004 г.)</b><br>(обязательно наличие 5 из 8 критериев)  |  |
| Лихорадка ( $>38^{\circ}\text{C}$ )   | +  |
| Спленомегалия   | +/-  |
| Цитопения 2- или 3-ростковая (лейкоциты менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ , Нв менее 90 г/л или тромбоциты менее $100 \times 10^9/\text{л}$ )  | Тромбоцитопения, анемия – часто, возможен нормальный уровень лейкоцитов при наличии лимфопении |
| Повышение триглицеридов ( $>3,0$ ммоль/л)<br>или снижение фибриногена $\leq 1,5$ г/л  | +  |
| Наличие гемофагоцитоза в пунктате костного мозга  | Нет данных   |
| Гиперферритинемия ( $>500$ мкг/л)   | +  |
| Повышение растворимых CD-25 $>2400$ Ед/мл   | +  |
| Снижение активности NK клеток   | +  |
| <b>САМ при ювенильном артрите с системным началом</b><br>(обязательно наличие первых 2 критериев и 2 из 4 последующих)  |  |
| Лихорадка ( $>38^{\circ}\text{C}$ )   | +  |
| Гиперферритинемия ( $>684$ нг/мл)   | +  |
| Снижение тромбоцитов $<181 \times 10^9/\text{мл}$   | +  |
| Повышение АСТ $>48$ Ед/л  | +  |
| Повышение триглицеридов $>156$ мг/дл ( $>1,75$ ммоль/л)   | +  |
| Снижение фибриногена $\leq 360$ мг/дл (3,6 г/л)   | +  |
| <b>САМ при системной красной волчанке</b><br>(необходимо присутствие хотя бы одного клинического и не менее 2 лабораторных критериев, биопсия костного мозга требуется только в сомнительных случаях) |  |
| Лихорадка ( $>38^{\circ}\text{C}$ )   | +  |
| Гепатомегалия ( $\geq 3$ см от реберного края)  | +  |
| Спленомегалия ( $\geq 3$ см от реберного края)  | +/-  |
| Геморрагические проявления  | В ряде случаев   |
| Поражение ЦНС (возбудимость, дезориентация, сонливость, головная боль, судороги, кома)  | Часто  |
| Цитопения 2- или 3-ростковая (лейкоциты менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$ , Нв менее 90 г/л или тромбоциты менее $150 \times 10^9/\text{л}$ )  | Тромбоцитопения, анемия – часто, возможен нормальный уровень лейкоцитов при наличии лимфопении |
| Повышение АСТ ( $>40$ Ед/л)   | +  |
| Повышение ЛДГ ( $>567$ Ед/л)  | +  |
| Гипофибриногенемия ( $<1,5$ г/л)  | +  |
| Гипертриглицеридемия ( $>178$ мг/дл)  | +  |
| Гиперферритинемия ( $>500$ мкг/л)   | +  |
| Наличие гемофагоцитоза в пунктате костного мозга  | Нет данных   |

или, напротив, прогрессированию заболевания, не ясна. Имеются данные о способности S белка SARS-CoV-2 напрямую активировать Т-клетки. Это связывают с присутствием в его структуре «суперантиген-подобного» мотива, гомологичного с эндотоксином В стафилококка [50], который потенциально может индуцировать гиперпродукцию «провоспалительных» цитокинов. Примечательно, что у пациентов с тяжелым течением MIS-C выявляется более высокая концентрация антител против рецептор-связывающего домена (receptor-binding-domain — RBD) S белка SARS-CoV-2 [51], чем у пациентов с умеренно тяжелым течением, коррелирующая с выраженностью воспаления. Напомним, что RBD участвует в связывании вируса с АПФ2 на клетках, экспрессирующих этот фермент. Предполагается, что при MIS-C анти-SARS-CoV-2 могут индуцировать «провоспалительный» фенотип иммунного ответа за счет механизмов антителозависимого усиления (antibody-dependent enhancement — ADE) [52], как это наблюдается при лихорадке Денге, прямой клеточной цитотоксичности, образования «патогенных» иммунных комплексов (ИК), «гипериммунной» активации макрофагов или каталитической активности (abzyme) антител, модулирующей действие АПФ2.

В другом исследовании также было показано, что при MIS-C обнаружение нейтрализующих анти-SARS-CoV-2 ассоциируется с гиперпродукцией «провоспалительных» цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 18, ИЛ-16, усилением хемотаксиса миелоидных клеток, активацией лимфоцитов, моноцитов и естественных киллерных клеток, гиперэкспрессией ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) и Fc-γ рецептора 1 на мембране нейтрофилов и макрофагов [53].

Особый интерес представляют данные об обнаружении широкого спектра аутоантител, связывающихся с эндотелиальными, интерстициальными и иммунными клетками, что гипотетически позволяет рассматривать MIS-C как своеобразную форму вирусиндуцированного аутоиммунного заболевания. Кроме того, в сыворотках пациентов с MIS-C обнаруживаются ИК, состоящие из антител к S-белку и самого белка, вызывающих активацию макрофагов [54]. По данным M. J. Carter и соавт. [55], в острую фазу MIS-C в сыворотках пациентов отмечается увеличение концентрации «провоспалительных» цитокинов, включая ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, интерферон (ИФН)-γ, а также Т- и В-клеточная лимфопения, что соответствует лабораторным нарушениям, наблюдаемым

у пациентов с тяжелым COVID-19, осложненным синдромом «цитокинового шторма» [56]. Кроме того, выявлено усиление экспрессии CD64 (Fc γ receptor), участвующей в активации «провоспалительных» M1-макрофагов, на мембране нейтрофилов и моноцитов и HLA-DR (активационный маркер) на мембране γδ Т-клеток и CD4<sup>+</sup>CCR7<sup>+</sup> Т-клеток. Примечательно, что на фоне выздоровления наблюдалась нормализация перечисленных выше иммунных нарушений.

В другом исследовании было показано, что спектр биомаркеров «гипервоспаления» у пациентов с MIS-C отличается от нарушений, выявляемых при COVID-19 у взрослых и у детей с БК, в первую очередь в отношении преобладания Th17-типа иммунного ответа при БК [57]. Предварительные данные об особенностях профиля гиперпродукции цитокинов у пациентов MIS-C, БК, САМ и синдромом «цитокинового шторма» при COVID-19 получены другими авторами [58, 59].

### Принципы терапии

Целью лечения MIS-C является подавление системного воспаления и снижение риска развития стойкой недостаточности органов и систем, однако разработка рекомендаций по терапии MIS-C только начинается [60–63]. Следует особо подчеркнуть, что, к счастью, летальность у детей с MIS-C относительно невысока (около 6%), что существенно ниже, чем у взрослых пациентов с тяжелым COVID-19, особенно осложненным синдромом «цитокинового шторма». С учетом новизны этой проблемы предварительные рекомендации основываются на результатах открытых исследований [14, 32, 64–73] и мнении экспертов, экстраполировавших опыт терапии патогенетически и клинически сходных состояний, в первую очередь БК, САМ, ГЛГ и синдрома «цитокинового шторма» при COVID-19 (табл. 6). В целом эти рекомендации основаны на применении внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), глюкокортикоидов (ГК), аспирина и прямых антикоагулянтов. Следует обратить внимание на то, что ВВИГ, обладающий широким спектром иммуномодулирующих, противовирусных и антибактериальных эффектов, рассматривается не только как наиболее эффективный метод лечения БК [74, 75], но и часто применяется при тяжелых обострениях ИВРЗ, сепсисе [76], а также COVID-19 [77–79]. Примечательно, что в некоторых препаратах ВВИГ обнаружены антитела,

Таблица 6. Предварительные рекомендации по лечению мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C)

| Название препарата        | Рекомендуемые дозы   | Примечание  |
|---------------------------|--|---|
| ВВИГ                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>При наличии критериев БК – 2 г/кг массы.</li> <li>При наличии критериев САМ/ГЛГ – 1–2 г/кг массы</li> </ul>   | С особой осторожностью при нарушении функции почек  |
| Ацетилсалициловая кислота | При наличии критериев БК 30–50 мг/кг/сут, при отсутствии лихорадки в течение более 48 ч уменьшение дозы до 3–5 мг/кг/сут   | С осторожностью при тяжелой тромбоцитопении   |
| Глюкокортикоиды*          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Схема терапии в соответствии с рекомендациями по БК при наличии соответствующих критериев.</li> <li>Схема терапии в соответствии с рекомендациями по терапии ГЛГ при наличии соответствующих критериев</li> </ul> | При наличии позитивного результата ПЦР с осторожностью с учетом вероятной текущей вирусной инфекции |
| Анакинра*                 | 2–6 мг/кг/сут внутривенно, продолжительность курса в зависимости от динамики состояния   |   |
| Тоцилизумаб*              | При массе тела менее 30 кг – 12 мг/кг внутривенно, при массе тела более 30 кг – 8 мг/кг внутривенно  |   |

Примечание. \* Обязательно исключение септического состояния.

перекрестно реагирующие с SARS-CoV-2 [80]. Полагают, что плазма выздоровевших больных COVID-19 оказывает позитивный эффект не только за счет содержания антивирусных нейтрализующих антител, но и вследствие иммуномодулирующих эффектов, сходных с таковыми у ВВИГ [81].

В ревматологии накоплен огромный позитивный опыт применения ГК для лечения «критических» осложнений ИВРЗ [82], что определяется чрезвычайно широким спектром противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов этих препаратов [83, 84]. Потенциально ГК могут блокировать синтез широкого спектра «провоспалительных» медиаторов (в том числе ИЛ-1 $\alpha$ / $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-17, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и др.) [84], которые могут иметь патогенетическое значение в развитии как БК, так и MIS-C и COVID-19. Материалы исследования RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) свидетельствуют о снижении летальности у пациентов с COVID-19 на фоне лечения дексаметазоном [85]. При учете иммунных механизмов развития MIS-C представляют интерес данные, касающиеся применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), включая ингибиторы ИЛ-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО) $\alpha$  [45]. По данным S. Godfred-Cato и соавт. [23], 80,5% детей с MIS-C получали ВВИГ, 62,8% — системные ГК, 58,6% — антиагреганты, 44,2% — антикоагулянты, 41,9% — вазоактивные препараты, 22,6% — ГИБП, 38,1% детей нуждались в кислородной поддержке. Предварительные результаты позволяют предположить, что наиболее эффективным подходом к терапии пациентов, резистентных к ВВИГ и ГК, может быть назначение ингибиторов ИЛ-1 (анакина), весьма эффективных у детей с системным ЮИА [86, 87], САМ [88, 89], вторичным ГЛГ [90, 91], септическим шоком [92] и синдромом «цитокинового шторма» у взрослых пациентов с COVID-19 [93–101]. Можно надеяться, что обобщение результатов открытых исследований и особенно педиатрического сегмента исследования RECOVERY позволит лучше понять механизм и предикторы развития MIS-C и получить ответы на вопросы об эффективных и безопасных методах лечения пациентов.

## Заключение

В настоящее время получены важные данные, позволяющие обсуждать участие инфекции SARS-CoV-2 в патогенезе широкого спектра «гипервоспалительных» синдромов не только у взрослых [35, 36], но и у детей. Можно полагать, что MIS-C является поствирусным (аутоиммунным?) синдромом, индуцированным инфекцией SARS-CoV-2. О роли аутоиммунных механизмов свидетельствуют данные об обнаружении в сыворотках пациентов MIS-C широкого спектра аутоантител, реагирующих с антигенными детерминантами клеток сердца, сосудов, желудочно-кишечного тракта [53, 57]. Среди них привлекает внимание эндоглин — гликопротеин, присутствующий на мембране эндотелиальных клеток и участвующий в поддержании целостности сосудистой стенки. Примечательно, что у взрослых пациентов с COVID-19 наблюдается гиперпродукция широкого спектра антиядерных аутоантител, коррелирующая с тяжестью заболевания [102–105]. Однако остается немало вопросов, касающихся механизмов иммунопатологии MIS-C, их специфики по сравнению с БК, синдромом токсического шока, ГЛГ и САМ. Генетическая предрасположенность является важным фактором риска развития БК и ГЛГ, но неизвестно, участвуют ли сходные или различные генетические (и эпигенетические) механизмы в патогенезе MIS-C. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на разработку наиболее эффективной и безопасной стратегии фармакотерапии MIS-C с учетом клинической и патогенетической гетерогенности этой патологии.

## Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., Peacock S.J., Prescott H.C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 2020;324(8):782–793. DOI: 10.1001/jama.2020.12839
- Jiang L., Tang K., Levin M., et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. Lancet Infect Dis. 2020;S1473-3099(20)30651-4. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4
- Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):123–132. [Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(2):123–132 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
- Методические рекомендации: особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 от 03.07.2020. [Methodical recommendations: features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2 from 03/07/2020 (In Russ.)]. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020\\_дети\\_COVID-19\\_v2.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf)
- Steinman J.B., Lum F.M., Pui-Kay Ho P., Kaminski N., Steinman L. Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics. Proc Nat Acad Sci, 2020;12358. DOI: 10.1073/pnas.2012358117
- Fialkowski A., Gernez Y., Arya P., Weinacht K.G., Kinane T.B., Yonker L.M. Insight into the pediatric and adult dichotomy of COVID-19: Age-related differences in the immune response to SARS-CoV-2 infection. Pediatr Pulmonol. 2020. DOI: 10.1002/ppul.24981
- WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (Date accessed: 2020).
- Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome. URL: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/> (Date accessed: 2020).
- The Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance-paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally asso-

- ciated with COVID-19 (PIMS). URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims> (Date accessed: 2020).
10. Nakra N.A., Blumberg D.A., Herrera-Guerra A., Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children* (Basel). 2020;7(7):69. DOI: 10.3390/children7070069. PMID: 32630212. PMCID: PMC7401880
  11. Koné-Paut I., Cimaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD Open*. 2020;6(2):e001333. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001333
  12. Loke Y.H., Berul C.I., Harahsheh A.S. Multisystem inflammatory syndrome in children: Is there a linkage to Kawasaki disease? *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(7):389–396. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.07.004
  13. Henderson L.A., Cron R.Q. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Paediatr Drugs*. 2020;22(1):29–44. DOI: 10.1007/s40272-019-00367-1
  14. Dufort E.M., Koumans E.H., Chow E.J., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383:347–358. DOI: 10.1056/NEJMoa2021756
  15. Levin M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome — A New Challenge in the Pandemic. *N Engl J Med*. 2020;383(4):393–395. DOI: 10.1056/NEJMe2023158
  16. Cheung E.W., Zachariah P., Gorelik M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA*. 2020;e2010374. DOI: 10.1001/jama.2020.10374
  17. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
  18. Ahmed M., Advani S., Moreira A., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review [published online ahead of print, 2020]. *EClinicalMedicine*. 2020;100527. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100527
  19. Radia T., Williams N., Agrawal P., Harman K., Weale J., et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2020;S1526-0542(20)30117-2. DOI: 10.1016/j.prv.2020.08.001
  20. Abrams J.Y., Godfred-Cato S.E., Oster M.E., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2020;S0022-3476(20)30985-9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.08.003
  21. Hoste L., Van Paemel R., Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A systematic review medRxiv. 2020.08.17.20173641. DOI: 10.1101/2020.08.17.20173641
  22. Aronoff S.C., Hall A., Del Vecchio M.T. The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2020, p1aa112. DOI: 10.1093/jpids/piaa112
  23. Godfred-Cato S., Bryant B., Leung J., et al. COVID-19–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1074–1080. Published 2020. DOI: 10.15585/mmwr.mm6932e2
  24. Rowley A.H. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Kawasaki Disease: Two Different Illnesses with Overlapping Clinical Features. *J Pediatr*. 2020;224:129–132. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.06.057
  25. 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(17):e927–e999. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484. Erratum in: *Circulation*. 2019;140(5):e181–e184.
  26. Elakabawi K., Lin J., Jiao F., Guo N., Yuan Z. Kawasaki Disease: Global Burden and Genetic Background. *Cardiol Res*. 2020;11(1):9–14. DOI: 10.14740/cr993
  27. Jhaveri S., Ahluwalia N., Kaushik S., et al. Longitudinal Echocardiographic Assessment of Coronary Arteries and Left Ventricular Function following Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Pediatr*. 2020;S0022-3476(20)30984-7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.08.002
  28. Muniz J.C., Dummer K., Gauvreau K., Colan S.D., Fulton D.R., Newburger J.W. Coronary artery dimensions in febrile children without Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar 1;6(2):239–244. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000159
  29. Fox S.E., Lameira F.S., Rinker E.B., Vander Heide R.S. Cardiac Endotheliitis and Multisystem Inflammatory Syndrome After COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020:L20-0882. DOI: 10.7326/L20-0882
  30. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., Li G., Quincy Brown J., Vander Heide R.S. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):681–686. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5
  31. Dolhnikoff M., Ferreira Ferranti J., de Almeida Monteiro R.A., et al. 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. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):e39.
  32. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A., et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
  33. Rowley A.H., Shulman S.T., Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *J Clin Invest*. 2020. DOI: 10.1172/JCI143840
  34. Rowley A.H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020(8):453–454. DOI: 10.1038/s41577-020-0367-5
  35. Henderson L.A., Canna S.W., Schuler G.S., et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheum*. 2020. DOI: 10.1002/art.41285
  36. Nasonov E., Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110698. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110698
  37. Carter S.J., Tattersall R.S., Ramanav A.V. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):5–17. DOI: 10.1093/rheumatology/key006
  38. Behrens E.M., Koretzky G.A. Review: Cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine era. *Arthritis Rheum*. 2017;69(6):1135–1143. DOI: 10.1002/art.40071
  39. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М., Лиля А.М., Ананьева Л.П., Лисицина Т.А., Соловьев С.К. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. Научно-практическая ревматология. 2020;58(4):353–367. [Nasonov E.L., Beketova T.V., Reshetnyak T.M., Lila A.M., Ananieva L.P., Lisitsyna T.A., Soloviev S.K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):353–367 (In Russ.)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
  40. Merrill J.T., Erkan D., Winakur J., James J.A. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications.

- Nat Rev Rheumatol. 2020;16(10):581–589. DOI: 10.1038/s41584-020-0474-5
41. Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Lopez-Guillermo A., et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014;383:1503–1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X
  42. Junior H.S., Sakano T.M.S., Rodrigues R.M., et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;S0021-7557(20)30203-5. DOI: 10.1016/j.jpmed.2020.08.004
  43. Wang Z., Wang Y., Huang W., et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Is Not Only a Childhood Disease: A Multi-Center Study of 613 Cases from Chinese HLH Workgroup. *Blood* 2014;124(21):4146. DOI: 10.1182/blood.V124.21.4146.4146
  44. Halyabar O., Chang M.H., Schoettler M.L., et al. Calm in the midst of cytokine storm: a collaborative approach to the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):7. DOI: 10.1186/s12969-019-0309-6
  45. Tanner T., Wahezi D.M. Hyperinflammation and the utility of immunomodulatory medications in children with COVID-19. *Paediatr Respir Rev*. 2020;35:81–87. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.07.003
  46. Perez-Toledo M., Faustini S.E., Jossi S.E., et al. Serology confirms SARS-CoV-2 infection in PCR-negative children presenting with Paediatric Inflammatory Multi-System Syndrome. *medRxiv*. 2020:2020.06.05.20123117. DOI: 10.1101/2020.06.05.20123117
  47. Anderson E.M., Diorio C., Goodwin E.C., et al. SARS-CoV-2 antibody responses in children with MIS-C and mild and severe COVID-19. *medRxiv*. 2020;2020.08.17.20176552. Published 2020. DOI: 10.1101/2020.08.17.20176552
  48. Weisberg S.P., Connors T., Zhu Y., et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19. *medRxiv* 2020.07.12.20151068. DOI: 10.1101/2020.07.12.20151068
  49. Sette A., Crotty S. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(8):457–458. DOI: 10.1038/s41577-020-0389-z. Erratum in: *Nat Rev Immunol*. 2020 Oct;20(10):644.
  50. Cheng M.H., Zhang S., Porritt R.A., Arditi M., Baha I. An insertion unique to SARS-CoV-2 exhibits superantigenic character strengthened by recent mutations. *bioRxiv* 2020.05.21.109272. DOI: 10.1101/2020.05.21.109272
  51. Rostad C.A., Chahroudi A., Mantus G., et al. Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). *Pediatrics*. 2020:e2020018242. DOI: 10.1542/peds.2020-018242
  52. Lee W.S., Wheatley A.K., Kent S.J., et al. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol*. 2020;5:1185–1191. DOI: 10.1038/s41564-020-00789-5
  53. Gruber C., Patel R., Trachman R., et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Preprint. *medRxiv*. 2020;2020.07.04.20142752. DOI: 10.1101/2020.07.04.20142752
  54. Hoepel W., Chen H.-J., Allahverdiyeva S., et al. Anti-SARS-CoV-2 IgG from severely ill COVID-19 patients promotes macrophage hyper-inflammatory responses. *bioRxiv* 2020.07.13.190140. DOI: 10.1101/2020.07.13.190140
  55. 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. DOI: 10.1038/s41591-020-1054-6
  56. Mangalmurti N., Hunter C.A. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;53(1):19–25. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.06.017
  57. Consiglio C.R., Cotugno N., Sardh F., et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020:S0092-8674(20)31157-0. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016
  58. Lee P.Y., Day-Lewis M., Henderson L.A., et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-COV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020;141:113. DOI: 10.1172/JCI141113
  59. 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*. 2020:140970. DOI: 10.1172/JCI140970
  60. Harwood R., Allin B., Jones C.E., et al.; PIMS-TS National Consensus Management Study Group. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020:S2352-4642(20)30304-7. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30304-7
  61. Henderson L.A., Canna S.W., Friedman K.G., et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020;10.1002/art.41454. DOI: 10.1002/art.41454
  62. Elias M.D., McCrindle B.W., Larios G., et al. Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: A Survey from the International Kawasaki Disease Registry. *CJC Open*. 2020 Sep 11. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.09.004
  63. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC; Stockholm: 2020. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-risk-assessment-paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf> (Date accessed: 7.07.2020).
  64. Grimaud M., Starck J., Levy M., et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):69. DOI: 10.1186/s13613-020-00690-8
  65. 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. DOI: 10.1136/bmj.m2094
  66. Chiotos K., Bassiri H., Behrens E.M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(3):393–398. DOI: 10.1093/jpids/piaa069
  67. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607–1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
  68. Belhadj 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
  69. Cheung E.W., Zachariah P., Gorelik M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA*. 2020;324(3):294–296. DOI: 10.1001/jama.2020.10374
  70. Whittaker E., Bamford A., Kenny J., et al.; 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;324(3):259–269. DOI: 10.1001/jama.2020.10369
  71. Miller J., Cantor A., Zachariah P., et al. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases. *Gastroenterology*. 2020:S0016-5085(20)34753-3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.079
  72. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
  73. Capone C.A., Subramony A., Sweberg T., et al. 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. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.06.044
74. Lo M.S., Newburger J.W. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):64–69. DOI: 10.1111/1756-185X.13220
  75. Wong P.H., White K.M. Impact of Immunoglobulin Therapy in Pediatric Disease: a Review of Immune Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(3):303–314. DOI: 10.1007/s12016-015-8499-2
  76. Perez E.E., Orange J.S., Bonilla F., et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:S1–46. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.023
  77. Prete M., Favoino E., Catacchio G., Racanelli V., Perosa F. SARS-CoV-2 infection complicated by inflammatory syndrome. Could high-dose human immunoglobulin for intravenous use (IVIG) be beneficial? *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102559. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102559
  78. Xie Y., Cao S., Dong H., et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(2):318–356. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.044
  79. Cao W., Liu X., Bai T., et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(3):ofaa102. DOI: 10.1093/ofid/ofaa102
  80. Diez J.-M., Romero C., Gajardo R. Currently available intravenous immunoglobulin (Gamunex®-C and Flebogamma® DIF) contains antibodies reacting against SARS-CoV-2 antigens. *bioRxiv*. 2020:029017. DOI: 10.1101/2020.04.07.029017
  81. Rojas M., Rodríguez Y., Monsalve D.M., et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102554. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102554
  82. Hardy R.S., Raza K., Cooper M.S. Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):133–144. DOI: 10.1038/s41584-020-0371-y
  83. Strehl C., Ehlers L., Gaber T., Buttgerit F. Glucocorticoids-all-rounders tackling the versatile players of the immune system. *Front Immunol*. 2019;10:1744. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01744
  84. Cain D.W., Cidowski J.A. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233–247. DOI: 10.1038/nri.2017.1
  85. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2021436. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
  86. Vastert S.J., Jamilloux Y., Quartier P., et al. Anakinra in children and adults with Still's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 6):vi9–vi22. DOI: 10.1093/rheumatology/kez350
  87. Toplak N., Blazina Š., Avčin T. The role of IL-1 inhibition in systemic juvenile idiopathic arthritis: current status and future perspectives. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:1633–1643. DOI: 10.2147/DDDT.S114532
  88. Monteagudo L.A., Boothby A., Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR Open Rheumatol*. 2020;2(5):276–282. DOI: 10.1002/acr2.11135
  89. Sönmez H.E., Demir S., Bilginer Y., Özen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol*. 2018;37(12):3329–3335. DOI: 10.1007/s10067-018-4095-1
  90. Mehta P., Cron R.Q., Hartwell J., Manson J.J., Tattersall R.S. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e358–e367. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30096-5
  91. Eloseily E.M., Weiser P., Crayne C.B., et al. Benefit of anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheum*. 2020;72(2):326–334. DOI: 10.1002/art.41103
  92. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W., et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med*. 2016;44(2):275–281. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001402
  93. Aouba A., Baldolli A., Geffray L., et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series [published online ahead of print, 2020]. *Ann Rheum Dis*. 2020;annrheumdis-2020-217706. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217706
  94. Cavalli G., De Luca G., Campochiaro C., et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(6):e325–e331. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2
  95. Navarro-Millán I., Sattui S.E., Lakhnani A., Zisa D., Siegel C.H., Crow M.K. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. *Arthritis Rheumatol*. 2020;10.1002/art.41422. DOI: 10.1002/art.41422
  96. Franzetti M., Pozzetti U., Carugati M., et al. Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in association with remdesivir in severe COVID-19: A case report. *Int J Infect Dis*. 2020;97:215–218. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.050
  97. Dimopoulos G., de Mast Q., Markou N., et al. Favorable Anakinra Responses in Severe Covid-19 Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cell Host Microbe*. 2020;28(1):117–123.e1. DOI: 10.1016/j.chom.2020.05.007
  98. Day J.W., Fox T.A., Halsey R., Carpenter B., Kottaridis P.D. Interleukin-1 blockade with anakinra in acute leukaemia patients with severe COVID-19 pneumonia appears safe and may result in clinical improvement. *Br J Haematol*. 2020;190(2):e80–e83. DOI: 10.1111/bjh.16873
  99. Pontali E., Volpi S., Antonucci G., et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):213–215. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.002
  100. Huet T., Beaussier H., Voisin O., et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e393–e400. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8
  101. Cauchois R., Koubi M., Delarbre D., et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(32):18951–18953. DOI: 10.1073/pnas.2009017117
  102. Gagiannis D., Steinestel J., Hackenbroch C., et al. COVID-19-induced acute respiratory failure: an exacerbation of organ-specific autoimmunity? *medRxiv*. 2020.04.27.20077180. DOI: 10.1101/2020.04.27.20077180
  103. Didier K., Bolko L., Giusti D., et al. Autoantibodies Associated With Connective Tissue Diseases: What Meaning for Clinicians? *Front Immunol*. 2018;9:541. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00541
  104. Gazzaruso C., Carlo Stella N., Mariani G., et al. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV2 pneumonia. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2095–2097. DOI: 10.1007/s10067-020-05180-7
  105. Zhou Y., Han T., Chen J., et al. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19. *Clin Transl Sci*. 2020;10.1111/cts.12805. DOI: 10.1111/cts.12805

**Каледа М.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>  
**Никишина И.П.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>  
**Федоров Е.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2671-1655>  
**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/000-002-1598-8360>