

УДК 578.834.1+616-036.21+616-053.2-06

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.54.93.002

## КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И COVID-19 У ДЕТЕЙ. ЧАСТЬ 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-19 У ДЕТЕЙ: ЛЕГОЧНЫЕ И ВНЕЛЕГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ОСЛОЖНЕНИЯ, В ТОМ ЧИСЛЕ МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ

© Тамара Васильевна Косенкова<sup>1</sup>, Владимир Николаевич Тимченко<sup>2</sup>,  
Валерия Павловна Новикова<sup>2</sup>, Светлана Леонидовна Баннова<sup>2</sup>,  
Татьяна Маратовна Чернова<sup>2</sup>, Мария Александровна Шакмаева<sup>2</sup>,  
Оксана Владимировна Булина<sup>2</sup>, Ирина Анатольевна Егорова<sup>2, 3</sup>,  
Анна Владимировна Полунина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

<sup>3</sup> Городская поликлиника № 24, детское поликлиническое отделение № 18. 190013, г. Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 123, Российская Федерация

### Контактная информация

Тамара Васильевна Косенкова — д.м.н., профессор, профессор кафедры детских болезней с клиникой Института медицинского образования. E-mail: tamara.kosenkova1955@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6022-3420>  
SPIN: 3719-3172

### Для цитирования:

Косенкова Т.В., Тимченко В.Н., Новикова В.П., Баннова С.Л., Чернова Т.М., Шакмаева М.А., Булина О.В., Егорова И.А., Полунина А.В. Коронавирусная инфекция и COVID-19 у детей. Часть 2. Клинические особенности COVID-19 у детей: легочные и внелегочные проявления, осложнения, в том числе мультисистемный воспалительный синдром. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):16–38. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.54.93.002>

Поступила: 02.12.2024

Одобрена: 21.01.2025

Принята к печати: 26.02.2025

**РЕЗЮМЕ.** Во второй части лекции представлены данные о клинической картине заболевания у детей. Указаны периоды и стадии течения новой коронавирусной инфекции, дана характеристика клинических вариантов COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания с выделением основных параклинических, биохимических, рентгенологических маркеров и данных коагулограммы. Представлены факторы, способствующие более тяжелому течению инфекции и приведены показания к госпитализации пациентов. Подробно описаны внелегочные проявления COVID-19: поражение сердечно-сосудистой системы, в основе которого лежит развитие эндотелиита и протромботических эффектов с последующими кровоизлияниями и тромбозом сосудов; гастроинтестинальные симптомы, которые определяют более продолжительное течение заболевания и могут быть единственным проявлением инфекции у детей; поражение эндокринной системы, особенно поджелудочной железы с возможностью развития сахарного диабета; дана характеристика дерматологического синдрома с описанием различных вариантов сыпей в зависимости от степени тяжести заболевания, при этом все виды сыпей иллюстрированы фотографиями; описаны симптомы поражения нервной и мочевыделительной систем. Перечислены основные осложнения COVID-19 с подробным описанием мультисистемного воспалительного синдрома, его патогенеза, патоморфологии, классификации и клинической характеристики с указанием основных диагностических критериев.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** COVID-19, дети, клиническая картина заболевания, легочные и внелегочные проявления, осложнения

DOI: 10.56871/CmN-W.2025.54.93.002

## CORONAVIRUS INFECTION AND COVID-19 IN CHILDREN. PART 2. CLINICAL FEATURES OF COVID-19 IN CHILDREN: PULMONARY AND EXTRAPULMONARY MANIFESTATIONS, COMPLICATIONS, INCLUDING MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME

© Tamara V. Kosenkova<sup>1</sup>, Vladimir N. Timchenko<sup>2</sup>,  
Valeria P. Novikova<sup>2</sup>, Svetlana L. Bannova<sup>2</sup>,  
Tatyana M. Chernova<sup>2</sup>, Maria A. Shakmaeva<sup>2</sup>,  
Oksana V. Bulina<sup>2</sup>, Irina A. Egorova<sup>2, 3</sup>, Anna V. Polunina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

<sup>2</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

<sup>3</sup> City Polyclinic N 24 Children's Polyclinic Department N 18. 123 Obvodny Canal emb., Saint Petersburg 190013 Russian Federation

### Contact information

Tamara V. Kosenkova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pediatric Diseases with the Clinic at the Institute of Medical Education. E-mail: tamara.kosenkova1955@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6022-3420> SPIN: 3719-3172

### For citation:

Kosenkova TV, Timchenko VN, Novikova VP, Bannova SL, Chernova TM, Shakmaeva MA, Bulina OV, Egorova IA, Polunina AV. Coronavirus infection and COVID-19 in children. Part 2. Clinical features of COVID-19 in children: pulmonary and extrapulmonary manifestations, complications, including multisystem inflammatory syndrome. Children's Medicine of the North-West. 2025;13(1):16–38. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.54.93.002>

Received: 02.12.2024

Revised: 21.01.2025

Accepted: 26.02.2025

**ABSTRACT.** The second part of the lecture presents data on the clinical picture of the disease in children. The periods and stages of the course of the new coronavirus infection are indicated, the characteristics of the clinical variants of COVID-19 depending on the severity of the disease are given, with the identification of the main paraclinical, biochemical, radiological markers and coagulogram data. Factors contributing to a more severe course of infection are presented and indications for hospitalization of patients are given. Extrapulmonary signs of COVID-19 are described in detail: damage to the cardiovascular system, which is based on the development of endotheliitis and prothrombotic effects with subsequent hemorrhages and thrombosis of blood vessels; gastrointestinal manifestations, which determine a longer course of the disease and may be the only symptom of infection in children; damage to the endocrine system, especially the pancreas with the possibility of developing diabetes mellitus; the characteristics of the dermatological syndrome are given with a description of various types of rashes depending on the severity of the disease, while all types of rashes are illustrated with photographs; Symptoms of damage to the nervous and urinary systems are described. The main complications of COVID-19 are listed with a detailed description of multisystem inflammatory syndrome, its pathogenesis, pathomorphology, classification and clinical characteristics with an indication of the main diagnostic criteria.

**KEYWORDS:** COVID-19, children, clinical picture of the disease, pulmonary and extrapulmonary manifestations, complications

## ВВЕДЕНИЕ

Данная статья является продолжением лекции «Коронавирусная инфекция и COVID-19 у детей»<sup>1</sup>.

В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила COVID-19 пандемией, указав на быстрое распространение вируса SARS-CoV-2, определившего клиническую симптоматику новой коронавирусной инфекции. Это создало серьезную глобальную угрозу для здоровья населения всего земного шара и вызвала необходимость у мирового научного сообщества в изучении состояний, ассоциированных с новым возбудителем, клинических и иммунологических изменений, связанных с развитием инфекционного процесса в организме заболевших, коморбидностью патологии, а также поиском новых подходов, методов диагностики и лечения не только COVID-19, но и его последствий. В настоящее время очевидно, что тяжесть клинического течения COVID-19 зависит от штаммов SARS-CoV-2, наличия сопутствующей патологии, возраста, расы, пола, генетических факторов, а также особенностей иммунного ответа пациента.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-19 У ДЕТЕЙ

В начале пандемии мировая статистика свидетельствовала о том, что дети и подростки менее подвержены заболеванию, т.к. доля подтвержденных случаев COVID-19 у них составляла от 2 до 10% в структуре пациентов с диагностированной инфекцией. Так, в базе данных COVerAGE-DB (база данных с открытым доступом из более чем 103 стран) зарегистрировано 56,9 млн случаев COVID-19 среди детей и подростков в возрасте до 20 лет с распространенностью от 0 до 37% [1], из которых 63% – подростки от 10 до 19 лет, а 37% – дети в возрасте от 0 до 9 лет; в отчете Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний о 72 314 лабораторно подтвержденных или предполагаемых (на основании истории контакта) случаях инфицирования SARS-CoV-2 дети в возрасте <19 лет составили 2% общего числа случаев; в Англии в пе-

риод с 16 января по 3 мая 2020 года дети составили 1,1% из 129 704 случаев заражения SARS-CoV-2; в Италии к марту 2020 года дети в возрасте младше 18 лет составляли всего 1%; в Онтарио с 15 января 2020 года по 29 декабря 2020 года дети составили 5,1% общего числа подтвержденных случаев COVID-19. Последующие исследования показали, что дети и подростки восприимчивы к SARS-CoV-2, однако у большинства из них заболевание протекает либо бессимптомно, либо в легкой форме, что затрудняет диагностику, а истинная заболеваемость недооценивается из-за низкого уровня тестирования детей. В 2021 году после появления штамма Дельта отмечалась более быстрая манифестация симптомов, увеличилось количество среднетяжелых и тяжелых форм заболевания, а доля детей возросла до 11% [2]. С 2022 года после начала распространения штамма Омикрон отмечался всплеск заболевания, и значительно возросло число зарегистрированных случаев COVID-19 среди детей, которые составили почти 25% [2]. Только в США в период с 1 января по 12 мая 2022 года было диагностировано более 5 млн случаев заболеваний детей, что соответствовало росту с 10 до 30% [3–5]. При этом в феврале 2022 года 75% детей и подростков, заболевших COVID-19, имели серологические признаки предыдущего инфицирования SARS-CoV-2 [6]. Штамм Омикрон реплицируется в основном в верхних дыхательных путях, вызывая чаще всего локальную инфекцию, и реже – поражение нижних отделов органов дыхания, что проявляется более легким течением заболевания, в том числе у детей, невакцинированных лиц и пациентов без ранее существовавшего адаптивного иммунитета [7–9]. Однако в ряде случаев отмечается тяжелое течение: так, среди детей, госпитализированных с COVID-19 в США, от 28 до 40% были помещены в отделение интенсивной терапии (ОИТ), от 6 до 18% нуждались в инвазивной искусственной вентиляции легких, при этом 3% умерли [10]. По мере развития пандемии число инфицированных детей значительно увеличилось, что было связано с улучшением не только тестирования на SARS-CoV-2, но и диагностики COVID-19 на основании расширения знаний о симптомах болезни.

Считается, что *дети болеют COVID-19 легче*, чем взрослые, потому что: имеют здоровые дыхательные пути; у них меньше сопутствующих заболеваний (гипертония, сахарный диабет, хронические заболевания легких и др.) [11]; имеют более высокий уровень антител к сезонным коронавирусам, которые у детей и молодых людей могут обеспе-

<sup>1</sup> Первая часть статьи была опубликована в журнале «Children's Medicine of the North-West». Т. 12, № 4, 2024 (Косенкова Т.В., Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Чернова Т.М., Шакмаева М.А., Булина О.В., Егорова И.А. Коронавирусная инфекция и COVID-19 у детей. Часть 1. Эпидемиология, этиология, патогенез. Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 4. С. 21–38).

чить некоторую защиту и от COVID-19; часто заражаются от взрослых членов семей, т.е. вторым или третьим поколением вируса, который может иметь меньшую патогенность [12, 13]; характеризуются меньшей зрелостью и функцией ACE2 [12, 14], экспрессия которого в назальном эпителии увеличивается с возрастом: наименьшие значения зафиксированы у детей младше 10 лет, в группе детей от 10 до 17 лет экспрессия ACE2 была выше, но существенно меньше, чем у взрослых пациентов [14–16]; имеют возрастные особенности врожденного иммунитета (лимфоциты, особенно NK-клетки, конституционально определяются у детей в большем количестве, чем у здоровых взрослых) [17]; у новорожденных выражена высокая активность регуляторных Т-клеток, что позволяет в большинстве случаев избежать тяжелой воспалительной реакции при COVID-19 вследствие ограничения синтеза провоспалительных цитокинов [18]; частые вирусные инфекции и живые вакцины у детей могут индуцировать активацию врожденного иммунитета, что приводит к более эффективной защите от различных вирусных патогенов [19]; у детей на слизистых оболочках верхних дыхательных путей часто определяется несколько вирусов, одновременное присутствие которых усиливает их конкуренцию за взаимодействие с рецепторами, что может снижать вероятность того, что в этой борьбе «победит» именно вирус SARS-CoV-2; дети могут генерировать более высокий противовирусный ответ на самых ранних стадиях инфекции [18].

Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ): повышение температуры тела, общая слабость, утомляемость; головная боль, боль в горле, ринорея, заложенность носа, миалгия, кашель сухой или с небольшим количеством мокроты, конъюнктивит, кожные проявления. Среди первых симптомов могут быть также спутанность сознания, сердцебиение, диарея, потеря аппетита, рвота, боль в животе. Патогномоничный для COVID-19 у взрослых симптом гипосмии/аносмии и/или дисгевзии/агевзии отмечается и у детей, однако активных жалоб, в силу возраста, дети часто не предъявляют. В легких и среднетяжелых случаях выздоровление обычно наступает в течение 1–2 недель, однако возможно достаточно длительное выделение вируса (в течение 7–17 дней) после полного разрешения симптомов. У 15% инфицированных детей развивается тяжелая форма COVID-19 с ковид-пневмонией, сопровождающейся одышкой и гипоксией, а у 5% пациентов – тромбоз, септический шок и полиорганная недостаточность из-за цитокинового шторма, возникающего в результате аномального чрезмерного ответа иммунной системы [18, 19].

Выделяют периоды инфекционного процесса при COVID-19: инкубационный период (2–14 дней); начальный (1–7 день); разгара (8–14 дней); реконвалесценции (14 дней – 3–6 месяцев). Продолжительность периодов заболевания может варьировать, а инфекционный процесс – оборваться

**Таблица 1.** Классификация COVID-19 у детей, рекомендованная ВОЗ

**Table 1.** WHO recommended classification of COVID-19 in children

| Признаки /<br>Signs                                                                                                                                                      | Бессимптомная<br>форма /<br>Asymptomatic<br>form | Легкое<br>течение /<br>Mild<br>course | Средне-<br>тяжелое<br>течение /<br>Moderate<br>course | Тяжелое<br>течение /<br>Severe<br>course | Крайне<br>тяжелое<br>течение/<br>Extremely<br>severe course |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Симптомы острых респираторных вирусных инфекций и/или гастроинтестинальные симптомы /<br>Symptoms of acute respiratory viral infections and/or gastrointestinal symptoms | –                                                | +                                     | +                                                     | +                                        | +                                                           |
| Аускультативные изменения в легких /<br>Auscultatory changes in the lungs                                                                                                | –                                                | –                                     | +/-                                                   | +                                        | +                                                           |
| Дыхательная недостаточность /<br>Respiratory failure                                                                                                                     | –                                                | –                                     | –                                                     | +                                        | +++                                                         |
| Изменения на компьютерной томограмме /<br>Changes in the computed tomography scan                                                                                        | –                                                | –                                     | +                                                     | ++                                       | +++                                                         |
| SpO <sub>2</sub> <92%                                                                                                                                                    | –                                                | –                                     | –                                                     | +                                        | +++                                                         |
| Острый респираторный дистресс-синдром /<br>Acute respiratory distress syndrome                                                                                           | –                                                | –                                     | –                                                     | –                                        | +                                                           |

на любой стадии, но возможно пролонгирование в зависимости от наличия у ребенка сопутствующей хронической патологии. У подростков течение заболевания может быть таким же, как у взрослых. В любом периоде могут возникать признаки обострения или декомпенсации сопутствующей хронической патологии, что требует повышенного внимания и коррекции плана обследования и лечения ребенка.

#### **Клинические варианты и проявления COVID-19:**

- ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей);
- гастроинтестинальная форма;
- пневмония без дыхательной недостаточности (ДН);
- пневмония с дыхательной недостаточностью;
- мультисистемный воспалительный синдром (МСВС) (в остром периоде COVID-19).

Согласно рекомендациям ВОЗ, COVID-19 у детей может протекать в бессимптомной, легкой, средне-тяжелой, тяжелой и критической формах (табл. 1).

В зависимости от степени тяжести заболевание может иметь различную клиническую симптоматику (табл. 2).

*Поражение легких при COVID-19 обусловлено развитием в легочной ткани васкулита, микро-тромбозов, системного воспаления и проявляется в тяжелых случаях в виде одышки, ощущения зажатости в грудной клетке, симптомов острого бронхита/бронхиолита с синдромом бронхиальной обструкции или без него, с ДН или без нее, а также ковидной пневмонии. У части пациентов поражение легких может не сопровождаться физикальными данными и протекать бессимптомно, а степень поражения легочной ткани определяется только по данным компьютерной томографии (КТ) легких.*

*Выделяют стадии течения заболевания. На первой стадии (первые 3–7 суток) происходит репликация SARS-CoV-2, который может инициировать патологический ответ иммунной системы, достигающий уровня цитокинового шторма, что приводит к активации системы гемостаза с диффузным тромбообразованием — вторая стадия COVID-19, которая длится около 7 суток. Тромбозы могут происходить в любых органах, но типичной локализацией тромбов являются сосуды легких. Третья стадия COVID-19 наступает после 14–15 суток и характеризуется либо выздоровлением пациента (при благоприятном течении заболевания), либо развитием осложнений, например МСВС [20].*

*Факторы риска тяжелого течения COVID-19 у детей: наличие врожденного порока сердца; неврологиче-*

*ских, генетических или метаболических состояний; хронической болезни почек; нарушений иммунитета при трансплантации органов; первичного иммунодефицита; ВИЧ/СПИД; ожирения; серповидно-клеточной анемии; сахарного диабета 1-го и 2-го типов; хронических заболеваний легких (муковисцидоз и др.); артериальной гипертензии; заболеваний печени [18]. Но дети без сопутствующих заболеваний также могут переносить COVID-19 в тяжелой форме.*

*Тяжелое течение COVID-19 сопровождается значительным повреждением легочной ткани, вплоть до образования гиалиновых мембран, что приводит к нарушению вентиляционной функции легких и гипоксемии [21], которая лежит в основе периферической вазоконстрикции, увеличения сердечной пред- и постнагрузки, изменения реполяризации желудочков, и как следствие — к дисфункции эндотелия сосудов и ишемии миокарда [22, 23]. Наиболее достоверными, чувствительными и специфичными маркерами тяжести COVID-19 у детей являются температура тела, одышка, SpO<sub>2</sub>, уровень С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ), IL-6, фибриногена, альбумина, D-димера, ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), лимфоцитов, а также КТ-картина легких.*

Одной из групп риска тяжелого течения COVID-19 в начале пандемии считались *пациенты с бронхиальной астмой* (БА), но клинические наблюдения показали, что у таких детей выявлена сниженная экспрессия ACE2 в клетках дыхательных путей, а базисная противовоспалительная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами снижает выраженность воспалительного процесса в эпителии дыхательных путей, изменяя синтез провоспалительных цитокинов [24, 25].

В госпитализации в стационар нуждаются, как правило, дети с тяжелой и критической формами COVID-19, а также с осложнениями, в том числе МСВС.

*Особенностью COVID-19 у новорожденных и детей раннего возраста является неспецифичность клинических проявлений заболевания, особенно у недоношенных: отмечается лабильность температуры; респираторные симптомы могут включать тахипноэ, стонущее дыхание, раздувание крыльев носа, усиленную работу дыхательных мышц, апноэ, кашель; вовлечение в патологический процесс желудочно-кишечного тракта (слабое сосание, вялость, срыгивания, диарея, вздутие живота, колит, редко гемоколит). При этом для младенцев характерна высокая виремия в верхних дыхательных путях при низкой экспрессии ACE2, что приводит*

**Таблица 2.** Клинические особенности COVID-19 у детей в зависимости от степени тяжести заболевания [19]**Table 2.** Clinical features of COVID-19 in children depending on the severity of the disease [19]

| Степень тяжести / Severity              | Клинические проявления / Clinical manifestations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Лабораторные данные / Laboratory data                                                                |                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                          | КТ / CT |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | клинический анализ крови / clinical blood test                                                       | биохимический анализ крови / biochemical blood test                                                                                                                                                                                           | коагулограмма / coagulogram                                                                                                                                                              |         |
| Бессимптомная форма / Asymptomatic form | Клинические признаки заболевания отсутствуют. Результаты лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 положительные / There are no clinical signs of the disease. Laboratory test results for the presence of SARS-CoV-2 RNA are positive                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Редко — умеренная лейкопения / лимфопения / Rare — moderate leukopenia / lymphopenia                 | СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритин сыворотки крови в пределах референсных значений / CRP, ALT, AST, LDH, serum ferritin within reference values                                                                                                     | Все показатели в пределах референсных значений / All indicators within reference values                                                                                                  | -       |
| Легкое течение / Mild course            | Повышение температуры тела <38 °C, симптомы интоксикации (слабость, миалгия) и поражения верхних дыхательных путей (кашель, боль в горле, заложенность носа). При осмотре: изменения в ротоглотке; аускультативных изменений в легких нет. В некоторых случаях может не быть лихорадки или наблюдаются только гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, боль в животе и диарея) или только кожные высыпания. SpO <sub>2</sub> >95% / Fever <38 °C, symptoms of intoxication (weakness, myalgia) and upper respiratory tract damage (cough, sore throat, nasal congestion). On examination: changes in the oropharynx; There are no auscultatory changes in the lungs. In some cases, there may be no fever or only gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, abdominal pain and diarrhoea) or only skin rashes. SpO <sub>2</sub> >95% | Редко — умеренная лейкопения / лимфопения / Rare — moderate leukopenia / lymphopenia                 | СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритин сыворотки крови в пределах референсных значений / CRP, ALT, AST, LDH, serum ferritin within reference values                                                                                                     | Все показатели в пределах референсных значений / All indicators within reference values                                                                                                  | -       |
| Среднетяжелое течение / Moderate course | Повышение температуры тела >38 °C; частота дыхательных движений >22/мин; кашель (главным образом сухой непродуктивный). Аускультативно могут выслушиваться хрипы (сухие или влажные), одышка при физической нагрузке; гипоксемия нет, SpO <sub>2</sub> составляет >93%. Клинических симптомов поражения нижних дыхательных путей может не быть / Increased body temperature >38 °C; respiratory rate >22/min; cough (mainly dry unproductive). Auscultation may reveal wheezing (dry or wet), dyspnea during physical exertion; no hypoxemia, SpO <sub>2</sub> is >93%. There may be no clinical symptoms of lower respiratory tract damage                                                                                                                                                                                                   | Нет изменений или умеренная лейкопения / лимфопения / No change or moderate leukopenia / lymphopenia | СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритин сыворотки крови в пределах референсных значений или умеренно повышены, прокальцитонин <0.25 нг/мл / CRP, ALT, AST, LDH, serum ferritin within reference values or moderately elevated, procalcitonin <0.25 ng/ml | Нормокоагуляция, возможно незначительное повышение уровня D-димера и фибриногена крови / Normocoagulation, a slight increase in the level of D-dimer and fibrinogen of blood is possible | 1-2     |

Продолжение табл. 2 / Continuation of the Table 2

| Степень тяжести / Severity                       | Клинические проявления / Clinical manifestations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Лабораторные данные / Laboratory data                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                            | КТ / СТ |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | клинический анализ крови / clinical blood test                                                                                        | биохимический анализ крови / biochemical blood test                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | коагулограмма / coagulogram                                                                |         |
| Тяжелое течение / Severe course                  | Симптомы острой респираторной инфекции в начале заболевания (лихорадка, кашель), которые могут сопровождаться симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта — диареей. Заболевание прогрессирует в течение недели, появляются признаки дыхательной недостаточности (одышка с центральным цианозом), частота дыхательных движений >30/мин; SpO <sub>2</sub> ≤93%; PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤300 мм рт.ст. Снижение уровня сознания, агитация; нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час); лактат артериальной крови >2 ммоль/л; qSOFA >2 баллов /<br>Symptoms of an acute respiratory infection at the onset of the disease (fever, cough), which may be accompanied by symptoms from the gastrointestinal tract — diarrhea. The disease progresses within a week, signs of respiratory failure appear (dyspnea with central cyanosis), respiratory rate >30/min; SpO <sub>2</sub> ≤93%; PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤300 mm Hg Decreased level of consciousness, agitation; unstable hemodynamics (systolic BP less than 90 mm Hg or diastolic BP less than 60 mm Hg, diuresis less than 20 ml/h); arterial blood lactate >2 mmol/L; qSOFA >2 points | Лейкопения / лейкоцитоз, лимфопения / Leukopenia / leukocytosis, lymphopenia                                                          | Нарастание уровня СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритина сыворотки крови, повышение уровня тропонина I и КФК-MB до пороговых значений или в пределах 2 норм. Прокальцитонин может быть >2 нг/мл / An increase in the level of CRP, ALT, AST, LDH, serum ferritin, an increase in the level of troponin I and CPK-MB to threshold values or within 2 norms. Procalcitonin can be >2 ng/mL | Высокий уровень D-димера крови и фибриногена / High levels of blood D-dimer and fibrinogen | 3–4     |
| Крайне тяжелое течение / Extremely severe course | Критическая форма — мультисистемный воспалительный синдром (МСВС, цитокиновый шторм, Кавасаки-подобный синдром). Стойкая фебрильная лихорадка >24 ч, вовлечение различных органов (поражение сердца, почек, центральной нервной системы, респираторные симптомы, гастроинтестинальные симптомы, гематологические нарушения, кожные высыпания, миалгии, артралгии); острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких); септический шок; полиорганная недостаточность. Мультисистемный воспалительный синдром:<br>• МСВС с признаками острой COVID-19;<br>• МСВС, развивающийся через 3–4 недели (ПЦР «+»);<br>• МСВС, развивающийся через 3–4 недели после перенесенной острой COVID-19, с признаками синдрома Кавасаки (ПЦР «-»);<br>• МСВС с миокардитом, шоком, полиорганным поражением и высоким ферритином (на любом этапе болезни).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Нарастание СО <sub>2</sub> , нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитопения / thrombocytosis / neutrophilic leukocytosis, thrombocytopenia | Повышение уровня СРБ ≥ 100 мг/л, ферритина ≥ 500 нг/мл, ЛДГ, АЛТ, АСТ сыворотки крови > 2 норм, уровня IL-6 крови; гипоальбуминемия; при повреждении миокарда — повышение уровня тропонина, NT-proBNP, КФК-MB фракции >2 норм; возможно повышение прокальцитонина >2 нг/мл. При развитии полиорганной недостаточности —                                                         |                                                                                            |         |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                   |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                      |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| <p>Гиперкоагуляция, ДВС-синдром, возможны тромбозы и тромбоэмболические осложнения.</p> <p>Возможно развитие теплового васоплегического шока, рефрактерного к коррекции объема циркулирующей крови, требующего введения норадреналина.</p> <p>При ультразвуковом исследовании сердца регистрируют: дилатацию полости левого желудочка и снижение фракции выброса, недостаточность митрального клапана, дилатацию коронарных артерий, утолщение их стенок и в ряде случаев формирование аневризм коронарных артерий. /</p> <p>The critical form is multisystem inflammatory syndrome (MSVS, cytokine storm, Kawasaki-like syndrome). Persistent febrile fever &gt;24 h, involvement of various organs (damage to the heart, kidneys, central nervous system, respiratory symptoms, gastrointestinal symptoms, hematological disorders, skin rashes, myalgias, arthralgias); acute respiratory distress syndrome (ARDS) with the need for respiratory support (invasive ventilation); septic shock; multiple organ failure.</p> <p><i>Multisystem inflammatory syndrome:</i></p> <p>1. with signs of acute COVID-19;</p> <p>2. developing in 3-4 weeks (PCR "+");</p> <p>3. developing 3-4 weeks after acute COVID-19, with signs of Kawasaki syndrome (PCR "-");</p> <p>MSVS with myocarditis, shock, multiple organ lesions, and high ferritin (at any stage of the disease).</p> <p><i>Hypercoagulability, DIC syndrome, thrombosis and thromboembolic complications are possible.</i></p> <p>The development of warm vasoplegic shock is possible, refractory to the correction of the circulating blood volume, requiring the administration of norepinephrine.</p> <p>Ultrasound examination of the heart records: dilatation of the left ventricular cavity and a decrease in ejection fraction, mitral valve insufficiency, dilatation of the coronary arteries, thickening of their wall and, in some cases, the formation of coronary artery aneurysms</p> |                                                                                   |                                                                                                                                      | <p>значительное повышение уровня ГТ, АЛТ, АСТ, мочевины, мочевой кислоты, креатинина в сыворотке крови / An increase in the level of CRP ≥ 100 mg/l, ferritin ≥ 500 ng/ml, LDH, АЛТ, АСТ of blood serum &gt; 2 norms, the level of IL-6 of the blood; hypoalbuminemia; in case of myocardial damage — an increase in the level of troponin, NT-proBNP, CFC-MB fraction &gt;2 norms; An increase in procalcitonin &gt;2 ng/ml is possible. With the development of multiple organ failure - a significant increase in the level of GGT, АЛТ, АСТ, urea, uric acid, creatinine in the blood serum</p> | <p>Повышение D-димера, фибриногена &gt; 2 норм / An increase in D-dimer, fibrinogen &gt; 2 norms</p> | 4 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Снижение СОЭ, трехростковая цитопения / Decreased ESR, trilinear cytopenia</p> | <p>Повышение уровня ферритина сыворотки крови более 500 нг/мл, повышение активности АСТ, АЛТ, ЛДГ, триглицеридов сыворотки крови</p> | <p>Снижение фибриногена крови ≤360 мг/дл, повышение уровня D-димера, продуктов деградации</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                      |   |

Окончание табл. 2 / Ending of the Table 2

| Степень тяжести / Severity | Клинические проявления / Clinical manifestations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Лабораторные данные / Laboratory data                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                      | КТ / СТ |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | клинический анализ крови / clinical blood test                                                                                                                                                                                 | биохимический анализ крови / biochemical blood test                                                                                                                                                                                                                                      | коагулограмма / coagulogram                                                                                                                                                          |         |
|                            | прокальцитонина в сыворотке крови, повышение уровня D-димера, продуктов деградации фибрина крови, гипофибриногенемия, быстрое снижение СОЭ и числа лейкоцитов, несмотря на высокую воспалительную активность, тромбоцитопения, двух- или трехкратная цитопения, коагулопатия потребления / <i>Haemophagocytic syndrome</i> (HFS): febrile fever refractory to antimicrobial therapy, ARDS, lymphadenopathy, multiple organ failure. In laboratory tests, the following are possible: a significant increase in the level of CRP, ferritin, LDH, AST, ALT, serum triglycerides, hyponatremia, hyperbilirubinemia, an increase in serum procalcitonin, an increase in the level of D-dimer, blood fibrin degradation products, hypofibrinogenemia, a rapid decrease in ESR and leukocyte count, despite high inflammatory activity, thrombocytopenia, two- or triple-germ cytopenia, consumption coagulopathy |                                                                                                                                                                                                                                | >156 мг/дл, гипонатриемия, гипербилирубинемия, значительное нарастание СРБ / An increase in the level of serum ferritin more than 500 ng/ml, an increase in the activity of AST, ALT, LDH, serum triglycerides >156 mg/dL, hyponatremia, hyperbilirubinemia, significant increase in CRP | фибрина, удлинение АЧТВ и тромбинового времени / Decreased blood fibrinogen $\leq 360$ mg/dL, increased D-dimer, fibrin degradation products, prolongation of APTT and thrombin time |         |
| Осложнения / Complications | Сепсис. Наличие инфекционного процесса с системными проявлениями воспаления в сочетании с гипер- или гипотермией, тахикардией и с не менее чем одним из проявлений органических дисфункций в виде нарушенного сознания, гипоксемии, вариабельного пульса, а также повышения сывороточного лактата / <i>Sepsis</i> . The presence of an infectious process with systemic manifestations of inflammation in combination with hyper- or hypothermia, tachycardia and with at least one of the manifestations of organ dysfunction in the form of impaired consciousness, hypoxemia, variable pulse, as well as an increase in serum lactate                                                                                                                                                                                                                                                                    | Септический шок. Тяжелый сепсис в сочетании с артериальной гипотензией, рефрактерной к массивной инфузионной терапии / <i>Septic shock</i> . Severe sepsis in association with hypotension refractory to massive fluid therapy |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                      |         |
|                            | Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Быстрое развитие тяжелой дыхательной недостаточности («шоковое легкое» или диффузное альвеолярное повреждение) / <i>Acute respiratory distress-syndrome</i> (ARDS). Rapid development of severe respiratory failure («shock lung» or diffuse alveolar injury)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                      |         |
|                            | Тромбогеморрагический синдром (ДВС-синдром), тромбозы и тромбоэмболии / Thrombohemorrhagic syndrome (DIC syndrome), thrombosis and thromboembolism                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                      |         |
|                            | Синдром полиорганной недостаточности / Multi-organ failure syndrome                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                      |         |

**Примечание:** АД — артериальное давление; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЧТВ — активированное тромбопластинное время; ГТТ — гамма-глутамилтрансфераза; КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ; ЛДГ — лактадегидрогеназа; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок.

**Note:** BP — blood pressure; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; APTT — activated partial thromboplastin time; GGT — gamma-glutamyl transferase; CPK-MB — creatine phosphokinase-MB; LDH — lactate dehydrogenase; ESR — erythrocyte sedimentation rate; CRP — C-reactive protein.

к низкому показателю инфицирования. При анализе лабораторных данных обнаруживалось повышение СРБ >10 мг/л, ПКТ >0,5 нг/мл; наиболее часто отмечалось повышение D-димера и IL-6. Критериями для предположительного диагноза неонатальной инфекции COVID-19 могут являться: наличие хотя бы одного клинического симптома; изменения на томограмме грудной клетки, включая односторонние или двусторонние изменения по типу «матового стекла»; наличие среди членов семьи или лиц, осуществляющих уход за больным, людей с подтвержденной инфекцией COVID-19 или тесный контакт с людьми с подтвержденной инфекцией COVID-19 либо пациентами с тяжелой пневмонией [26–28].

## ВНЕЛЕГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ

**Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС).** В основе повреждения миокарда при COVID-19 может лежать как прямое вирусное поражение эндотелиальных клеток, так и развитие *эндотелиита и протромботических эффектов* (коагулопатия) вследствие массивного высвобождения цитокинов [29]. Вирус SARS-CoV-2 через носоглотку вначале попадает в легкие, инициируя воспалительный процесс в альвеолах, а благодаря своему родству к ACE2 эндотелия сосудов вызывает там локальное острое повреждение с активацией местных, а затем системных воспалительных реакций и привлечением гуморальных и клеточных компонентов, следствием чего и является развитие *эндотелиита с последующей эндотелиальной дисфункцией* и клеточным некрозом, кровоизлияниями, тромбозами интрамуральных артерий, а также сужением мелких сосудов за счет снижения выработки сосудорасширяющих факторов, что может лежать в основе тромбоза легочных сосудов и легочной гипертензии [30, 31].

Прямое повреждение эндотелия сосудов и миокарда вирусом может увеличивать свертываемость крови, т.к. острая воспалительная реакция в сосудистом русле при COVID-19 приводит к потере защитного антикоагулянтного эндотелиального и гликокаликсного интерфейса, что способствует возникновению микрососудистых тромботических последствий, а также вызывает гибель клеток (апоптоз) [32]. При этом высвобождаются и другие прокоагулянтные факторы, включая фактор Виллебранда, усиливающие гиперкоагуляционный ответ, который проявляется, в том числе, признака-

ми активации системы комплемента (повышение sC5b9-биомаркера, связанного с повреждением кровеносных сосудов), что соответствует клинико-диагностическим критериям *тромботической микроангиопатии* – синдрома, включающего свертывание крови в мелких кровеносных сосудах и идентифицированного как потенциальная причина поражения ССС и тяжелого течения COVID-19 [33]. Одними из механизмов повреждения миокарда при COVID-19 могут быть подавление экспрессии ACE2 и, как следствие, повышение ангиотензина II с активацией пути калликреин-брадикинин, что приводит к увеличению проницаемости сосудов [34], а также эффекты некоторых противовирусных препаратов и лекарств, используемых для предотвращения чрезмерной активации иммунной системы, которые могут повреждать миокард и приводить к сердечной недостаточности и аритмии. Искусственная вентиляция легких у детей в критическом состоянии является еще одной возможной причиной поражений ССС, приводящей к снижению сердечного выброса, дисфункции правого и нарушению растяжимости левого желудочка [35].

Предсуществующие у ребенка сердечная недостаточность, а также пороки сердца могут способствовать развитию бактериальной суперинфекции при COVID-19, которая, с одной стороны, способна индуцировать легочную гипертензию, увеличивая нагрузку на правый желудочек, с другой – при любой ОРВИ в легочной ткани происходит нарушение газообмена, приводящее к гипоксемии и повреждению кардиомиоцитов [36].

У детей с COVID-19 при поражении ССС встречались нарушения ритма в виде наджелудочковой тахикардии, преждевременных предсердных и желудочковых комплексов, атриовентрикулярной блокады I степени и неполной блокады правой ножки пучка Гиса. Среди лабораторных маркеров определялось повышение сердечных ферментов (креатинфосфокиназа (КФК), ЛДГ), а также тропонина в сочетании с высокими уровнями цитокинов (IL-6, IL-4, IL-10 и TNF $\alpha$ ) и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP/BNP) [37, 38].

В 38% случаев COVID-19 даже легкого и бессимптомного течения ассоциируется с высоким риском отсроченного поражения ССС у детей, что может привести к проблемам во взрослой жизни, включая гипертонию, легочную гипертензию, insult и хроническую болезнь почек [37].

**Поражение почек.** Почки являются одной из частых мишеней для SARS-CoV-2 вследствие коэкспрессии ACE2 и TMPRSS2 в почечной ткани. Острое

повреждение почек обычно развивается в течение 7–14 дней после госпитализации пациента. «COVID-19-ассоциированный нефрит» (низкая концентрация антитромбина III, тяжелая гипоальбуминемия, гематурия, альбуминурия, лейкоцитурия) может сопровождаться развитием острой почечной недостаточности [38].

**Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).**

У 12–66% пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, отмечаются *гастроинтестинальные симптомы* (анорексия, тошнота и/или рвота, диарея и боли в животе), которые связаны с более продолжительным течением заболевания [39, 40] и могут регистрироваться раньше других клинических проявлений COVID-19 или быть единственными симптомами и не сопровождаться респираторными признаками [41]. Диарея встречалась почти у половины детей с ЖКТ-симптомами (49,5%), была связана с более высокой частотой положительного результата исследования кала на вирусную RNA (48,1%) [42, 43], определялась даже при отрицательных результатах исследования образцов из носа и горла (ОТ-ПЦР). Длительность обнаружения RNA SARS-CoV-2 в фекальных массах варьировала от 33 до 47 дней [44]. У пациентов с исключительно ЖКТ-симптомами наблюдалась задержка в диагностике заболевания, что делает таких больных источником вирусной диссеминации.

Пациенты со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 чаще указывали на симптомы диареи, тошноты или рвоты [45–47], а в анализах у них отмечались нейтрофильный лейкоцитоз, высокие уровни СРБ, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и билирубина [48, 49]. Сообщалось об остром геморрагическом колите, ЖК-кровотечениях, которые сопровождали заболевание [50–52]. У пациентов с желудочно-кишечными проявлениями время между появлением симптомов и клиренсом вируса было значительно больше, чем у больных только с респираторными признаками [53, 54].

Высокая частота гастроинтестинальных симптомов связана с экспрессией ACE2 на протяжении всего кишечного тракта, что подтверждается идентификацией вируса в цитоплазме эпителиальных клеток желудка и кишечника, тонкой и толстой кишки, а также длительным выделением вируса или его фрагментов с фекальными массами [55–57]. Экспрессия ACE2 играет значимую роль в гомеостазе и функциях кишечника: регулирует перфузию кровотока; усиливает выработку слизистой оболочкой окиси азота, которая влияет на свой-

ства эпителиального барьера; модулирует ионный транспорт и вне/околоклеточную проницаемость; стимулирует абсорбцию натрия и воды; опосредует всасывание аминокислот в кишечнике и выработку антимикробных пептидов, перистальтику кишечника и кишечную микробиоту; влияет на электрофизиологические и синаптические функции нейронов энтеральной нервной системы, изменяя моторику, чувствительность и механизмы воспаления в ЖКТ и др. И поэтому нарушение экспрессии или функции ACE2 в эпителиоцитах потенциально является активатором развития дисбиоза кишечника, в том числе при COVID-19 [58, 59]. В отличие от слизистой оболочки дыхательных путей, в эпителиальных клетках кишечника экспрессируются сразу две сериновые протеазы – TMPRSS2 и TMPRSS4, а их совместная коэкспрессия способствует наиболее выраженной агрессии со стороны SARS-CoV-2 [47], что может объяснить очень частую манифестацию COVID-19, особенно у детей, с кишечных проявлений.

SARS-CoV-2 может вызывать поражения ЖКТ путем прямой вирусной инвазии в клетки-мишени либо в результате иммуноопосредованного повреждения – путем воздействия на энтероциты активированных в легочной ткани вирусом эффекторных CD4<sup>+</sup> Т-клеток, которые достигают тонкой кишки через ось «кишечник–легкие» и вызывают иммунное повреждение с появлением соответствующих клинических симптомов [60]. Следовательно, ЖКТ, особенно у детей, является местом активной репликации SARS-CoV-2 и может функционировать как долгосрочный резервуар вируса, который обнаруживался в кишечнике в течение 1 года и более после перенесенной острой инфекции. При гистологическом исследовании у пациентов с COVID-19 выявлялась плазмочитарная и лимфоцитарная инфильтрация с интерстициальным отеком, преимущественно в желудке, двенадцатиперстной и прямой кишке, а также очаговая лимфоцитарная инфильтрация в пищеводе [61].

**Поражение эндокринной системы.** Экспрессия ACE2 обнаружена в гипоталамусе, гипофизе [62], а ACE2 и TMPRSS2 – в надпочечниках при наиболее высокой экспрессии в стромальных клетках и в мелких капиллярах и низкой – в стероидпродуцирующих клетках. При этом само повреждение клеток надпочечников вирусом SARS-CoV-2 не приводит к надпочечниковой недостаточности, но кровотечения и инфаркты, связанные с COVID-19, могут быть следствием поражения надпочечников,

в сосудах которых выявлены отложения фибрина и микротромбы [63, 64].

COVID-19 может привести к *сахарному диабету (СД) и гипергликемии*, что значительно ухудшает прогноз течения заболевания и повышает риск смерти у пациентов. В поджелудочной железе отмечается высокая экспрессия ACE2 (в основном в  $\beta$ -клеточных и экзокринных протоках), что повышает чувствительность тканей к SARS-CoV-2 и вызывает поражение поджелудочной железы с последующим нарушением секреции инсулина и развитием гипергликемии даже у пациентов без предсуществующего СД. При этом инсулинпродуцирующие  $\beta$ -клетки являются восприимчивыми к прямому действию SARS-CoV-2, следствием чего является дегрануляция, нарушение секреции инсулина, де- или трансдифференцировка и гибель клеток. Вызванное SARS-CoV-2 воспаление и цитокиновый шторм могут приводить к периферической инсулинорезистентности и ухудшать функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что подавляет секрецию инсулина. Все это способствует возникновению порочного круга в развитии и прогрессировании гипергликемии у пациентов с COVID-19. Кроме того, SARS-CoV-2 может увеличивать высвобождение липазы поджелудочной железы, вызывающей липолиз, а также ненасыщенных жирных кислот, которые повреждают митохондрии клеток поджелудочной железы и инициируют чрезмерную выработку провоспалительных цитокинов [65–68].

SARS-CoV-2 часто обнаруживался в *жировой ткани* у пациентов с COVID-19, следствием чего являлось ее поражение и развитие липотоксичности. Было высказано предположение, что жировая ткань может выступать в качестве резервуара для вирусов, как это было ранее показано для гриппа А [65–68].

*Яичко* имеет высокую экспрессию ACE2, при этом коэкспрессия ACE2 и TMPRSS2 обнаружена в сперматоцитах, сперматиде, клетках Сертоли, канальцах яичек и интерстиции. В *яичниках* коэкспрессия ACE2 и TMPRSS2 была выявлена преимущественно в ооцитах и частично в гранулезных клетках. Высокая экспрессия ACE2 коррелирует с выработкой ангиотензина 1–7, который стимулирует рост фолликулов яичников, созревание ооцитов и овуляцию. Экспрессия ACE2 в яичниках ниже, чем в яичках, что может указывать на более высокую восприимчивость мужских гонад к SARS-CoV-2, чем женских [69, 70].

Экспрессия ACE2 в щитовидной железе была выявлена у 90% умерших пациентов с COVID-19,

в то время как в нормальной ткани щитовидной железы у пациентов без инфицирования SARS-CoV-2 экспрессия ACE2 отсутствовала [71]. Вирус может напрямую поражать клетки щитовидной железы, т.к. после перенесенного COVID-19 были зарегистрированы случаи атипичного подострого тиреоидита с отрицательным результатом на антитела к щитовидной железе и аутоиммунного тиреоидита. Пациенты с контролируемым гипо- и гипертиреозом не имеют худшего прогноза при инфицировании SARS-CoV-2 [71–73].

У детей с тяжелой формой COVID-19 могут развиваться *неврологические симптомы*, чаще у пациентов с фоновыми заболеваниями ЦНС: головная боль (8–42%), головокружение (12%), миалгия и/или усталость (11–44%), анорексия (40%), anosmia (5%) и agnosia (5%), энцефалит, энцефаломиелит, кровоизлияния в мозг. Редко у пациентов может регистрироваться синдром задней обратимой энцефалопатии (posterior reversible encephalopathy syndrome – PRES) – редкий острый неврологический синдром, который развивался чаще у пациентов с тяжелой формой COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких, имели плохо контролируемую артериальную гипертензию и принимали иммуносупрессивные препараты [74, 75].

#### **Дерматологические проявления при COVID-19.**

Поражения кожи, которые во время пандемии впервые были зарегистрированы в Китае (0,2–1,2%), затем в Италии (20,4%) и Индии (7,25%), могут встречаться у пациентов в любом возрасте [76, 77], предшествовать (10%), совпадать (44%) или следовать за симптомами COVID-19; появляться как у мало-/бессимптомных пациентов, так и у пациентов с тяжелым течением заболевания [78]; быть единственным клиническим признаком болезни (21%) [79]. В большинстве случаев сыпь появлялась в пределах «воспалительной фазы COVID-19», т.е. между 7-м и 12-м днями [80, 81]. У 76,7% пациентов кожные высыпания были ассоциированы с различными симптомами COVID-19: респираторными (33,9%), кишечными (27%), лихорадкой (28%), головной болью (5,5%), астенией (3,5%) и болью в суставах (2%) [82]. Продолжительность сыпей варьировала, но для большинства подтипов кожных элементов длилась от 7 до 14 дней, при этом крапивница разрешалась быстрее всего (6,7 дня) [83]. Большинство кожных проявлений при COVID-19 проходили самостоятельно. Морфологические элементы, связанные с более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, появлялись на более поздних этапах заболевания.

У детей с распространенными поражениями кожи не наблюдалось существенных отклонений в биохимических показателях крови, за исключением незначительного повышения уровней D-димера. При этом ПЦР мазков из носоглотки была отрицательной у большинства пациентов (73%) при наличии антител класса IgG и IgM к SARS-CoV-2 (23,7%) [82, 84].

Морфологический спектр кожных проявлений, ассоциированных с COVID-19, неоднороден. Так, французские и итальянские исследователи выделяют 6 групп высыпаний: акральные (псевдообморожения (51%), везикулы (15%), уртикарии (9%),



**Рис. 1.** Периорбитальная эритема и отек (адаптировано из [84])

**Fig. 1.** Periorbital erythema and edema (adapted from [84])



**Рис. 2.** Очаги гиперемии, красно-пурпурные папулы с акральным цианозом (адаптировано из [87])

**Fig. 2.** Foci of hyperemia, red-purple papules with acral cyanosis (adapted from [87])

макуло-папулезные (9%), петехиальные (3%), ретикулярное ливедо (1%) и другие (15%)) [82]. С. Casas и соавт. выделяют пять групп: макуло-папулезная сыпь (47%), крапивница (19%), псевдообморожения (19%), везикулы (9%) и ливедо или некроз (6%) [85]. S. Farajzadeh и соавт. выделяют 10 разновидностей сыпей: акральная папуло-везикулярная сыпь, уртикарные поражения, невоспалительная пурпура и некроз, акроишемия, акральный васкулит, псевдообморожения, акральная многоформная эритема, поражение кожи кисти и стопы, связанное с мультисистемным воспалительным синдромом у детей [72]. При этом наиболее распространенными кожными паттернами являются: *эритематозные макуло-папулезные экзантемы, псевдообморожения, везикулярные и уртикарные высыпания*. Однако Tunç Özen и соавт. [86] считают, что наиболее часто при COVID-19 встречаются *периорбитальная эритема и отек* (63,6%), которые остаются недооцененными среди кожных находок у детей с COVID-19 и которые связаны с более тяжелым течением заболевания (рис. 1).

*Высыпания по типу псевдообморожений* – воспалительно-ишемические поражения кожи – темные, отечные, эритематозно-фиолетовые пятна, узелки, бляшки, реже буллезные образования на акральных поверхностях конечностей (рис. 2), характеризуются болью, ощущением жжения, зуда, похолоданием конечностей [88, 89]; длятся в среднем от 12,7 до 18,5 дней, чаще регистрируются у детей, подростков, молодых людей и девочек; являются поздними проявлениями COVID-19 и сопровождают более легкое течение заболевания [88].

*Везикулярные высыпания* встречались у детей в 11–18% случаев, характеризовались небольшими, мономорфными пузырьками, которые могли разрастаться в геморрагические буллы; сопровождалась зудом (который мог быть основным и единственным симптомом заболевания, но мог отсутствовать или быть слабовыраженным), *болью или жжением*; регистрировались как до появления (15%), так и с началом, и даже после развития основных симптомов COVID-19 (рис. 3, 4) [90, 91].

*Крапивница* составляет от 4 до 26% дерматологических проявлений, связанных с COVID-19 [90, 91]; преимущественно поражает туловище мигрирующими, зудящими, отечными, разного размера волдырями, которые проходят в течение 24 ч и не оставляют синяков или гиперпигментации (рис. 5). Уртикарные элементы могут сочетаться с ангионевротическим отеком [89].



**Рис. 3.** Папуло-везикулезные высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей (адаптировано из [87])

**Fig. 3.** Papulo-vesicular rashes on the skin of the trunk, upper and lower extremities (adapted from [87])



**Рис. 4.** Акральное папуло-везикулярное и крупные волдырные образования, связанные с COVID-19 (адаптировано из [92])

**Fig. 4.** Acral papulo-vesicular and large blisters associated with COVID-19 (adapted from [92])



**Рис. 5.** Уртикарные элементы на коже ребенка с COVID-19 (адаптировано из [89])

**Fig. 5.** Urticarial elements on the skin of a child with COVID-19 (adapted from [89])



**Рис. 6.** Макуло-папулезная сыпь на коже нижних конечностей (адаптировано из [87])

**Fig. 6.** Maculopapular rash on the skin of the lower extremities (adapted from [87])

Макуло-папулезная (кореподобная) сыпь чаще встречалась у взрослых (16–70%) [77, 86], а у детей — в 4,3% случаев [91]; включала кореподобные, бляшечные и розовые эритематозные или отрубевидные высыпания; характеризовалась зудом (57%) (рис. 6); локализовалась преимущественно на туловище, ягодицах и конечностях; возникала до (редко), чаще одновременно или после других симптомов COVID-19 [91]; длилась 7–9 дней [78]; не поражала слизистую оболочку, ладони и подошвы [93].

Ливедо — симметричные, нефиксированные кружевные темные пятна, образующие бледно-центрированные кольца вдоль кровеносных сосудов. Вызваны частичным или прерывистым снижением притока крови к коже (*Livedo racemosa*) [89]; редко встречается у пациентов с COVID-19 (от 0,6 до 3,5%) [90]; чаще регистрируется у взрослых, чем у детей [94], для которых характерно более легкое течение ливедо. *Livedo reticularis* проявляется стойкими эритематозными разорванными кольцами, которые редко бывают некротическими или язвенными [91].



**Рис. 7.** *Livedo reticularis* на руке (адаптировано из [84])

**Fig. 7.** *Livedo reticularis* on the hand (adapted from [84])



**Рис. 8.** Петехиальная сыпь (адаптировано из [95])

**Fig. 8.** Petechial rash (adapted from [95])



**Рис. 9.** Очаг эритемы на коже левого лучезапястного сустава, умеренная отечность левой кисти у пациента 7 лет с мультисистемным воспалительным синдромом (адаптировано из [87])

**Fig. 9.** Erythema focus on the skin of the left wrist joint, moderate swelling of the left hand in a 7-year-old patient with multisystem inflammatory syndrome (adapted from [87])



**Рис. 10.** Мишенеподобная папула на указательном пальце (адаптировано из [89])

**Fig. 10.** Target-like papule on the index finger (adapted from [89])

Обычно ливедо появляется после возникновения основных симптомов заболевания, локализуется на акральных участках и длится около 10 дней [93] (рис. 7).

Петехиально-пурпурные высыпания могут встречаться у пациентов как при легком, так и при тяжелом течении COVID-19; локализуются преимущественно на ягодицах, в проксимальном отделе передней поверхности бедер, нижней части живота, а также в подколенной ямке [91]. Гистологически

характеризуются тромбогенной васкулопатией с отложением C5b-9 и C4d компонентов комплемента и колокализацией спайковых гликопротеинов COVID-19 и C5b-9 и C4d в коже [84] (рис. 8).

Поражения кожи в виде эритематозных мишенеподобных, сливающихся макул, папул и бляшек разных размеров с кровоизлияниями и корочками в центре, которые состоят из двух (атипичные) или трех (типичные) колец, часто наблюдаются на дистальных участках конечностей, включая ладони,

стопы, локти и колени [89, 96] (рис. 9, 10). Очаги эритемы располагаются симметрично, сопровождаются плотным отеком кистей и стоп [97, 98]. У некоторых пациентов наблюдалось вовлечение в процесс слизистой оболочки полости рта (нёбные макулы и петехии, а также эрозивный хейлит), у 58,3% высыпания сопровождались зудом и болевыми ощущениями [88].

Поражения кожи в виде некроза, ливедо и ретиформной эритемы связаны с коагулопатией и более тяжелым течением COVID-19. Для этих пациентов характерен аномальный профиль свертывания крови и тромботическая васкулопатия, а поражения кожи в виде псевдообморожений с локализацией на пальцах рук или ног обычно возникают как часть фазы разрешения и указывают на более легкое течение заболевания.

## ОСЛОЖНЕНИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ

### **Мультисистемный воспалительный синдром.**

В начале 2020 года были впервые зарегистрированы тяжелые случаи COVID-19 у детей и подростков, которые первоначально описывались как синдром Кавасаки, Кавасаки-подобная болезнь или синдром токсического шока. Через 2 месяца после начала пандемии появились сообщения из Великобритании, США, Италии и других стран о том, что через 2–6 недель после заражения SARS-CoV-2 у детей может развиваться тяжелый воспалительный синдром, имеющий черты атипичной болезни Кавасаки, который был назван **мультисистемным воспалительным синдромом** (MIS-C, MCBC), ассоциированным с SARS-CoV-2. (В англоязычной литературе используются термины *pediatric inflammatory multisystem syndrome*, PIMS или PIM-S, *pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2*, PIMS-TS, или *multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C, определение CDC наиболее часто используемое в настоящее время.)

Согласно существующим клиническим консенсусам, у детей, инфицированных SARS-CoV-2, выделяют два редких тяжелых состояния: гипервоспаление/цитокиновый шторм во время острой фазы заболевания и MCBC, который чаще является поздним проявлением COVID-19 – редкое острое жизнеугрожающее иммунопатологическое состояние, протекающее с лихорадкой, мультисистемным поражением органов, с развитием полиорганной дисфункции в виде артериальной гипотензии/шока, системного васкулита сосудов мелкого и среднего калибра, поражения кожи и слизистых оболочек,

сердца, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нервной системы, легких и почек [60, 62, 99–104].

MCBC может развиваться как в *острый период*, так и после перенесения COVID-19. Если MCBC развивается в остром периоде, то характеризует тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания. При развитии MCBC *через 2–6 недель* после COVID-19 дети могут иметь как положительный, так и отрицательный результат ПЦР-теста на наличие RNA SARS-CoV-2, а также сформированные IgG к вирусу, что свидетельствует об осложнении заболевания. Развитие MCBC возможно даже после бессимптомно перенесенной инфекции. Задержка заболевания на 2–6 недель от начала COVID-19 указывает на вовлечение в воспалительный процесс аутоантител, которые связываются с эндотелиальными, интерстициальными и иммунными клетками, что позволяет рассматривать MCBC как своеобразную форму вирус-индуцированного аутоиммунного заболевания. Имеются данные о способности SP SARS-CoV-2 напрямую активировать Т-клетки вследствие наличия в его структуре мотива, который может индуцировать гиперпродукцию провоспалительных цитокинов. Предполагается, что при MCBC анти-SARS-CoV-2-антитела индуцируют провоспалительный фенотип иммунного ответа за счет механизмов антителозависимого усиления [60, 62, 99–104].

Примерно у половины детей с MCBC имеется сопутствующая патология: избыточная масса тела/ожирение (у 1/4 больных); аллергические заболевания (атопический дерматит, бронхиальная астма, пищевая или лекарственная аллергия, поллиноз) – у 1/6 детей; реже встречается эндокринная патология (СД 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит); врожденные пороки развития.

Патоморфологическая картина при MCBC характеризуется развитием тромбовоспаления, генерализованной микроангиопатии в виде деструктивно-продуктивного вирусного васкулита и коагулопатии с вторичным поражением кожи, внутренних органов, центральной нервной системы (ЦНС), гемофагоцитозом. Основными органами-мишенями являются легкие (признаки острой фазы диффузного альвеолярного повреждения), сердце (признаки миокардита), почки («шоковые» почки), головной мозг (отек, васкулит). Поражения сосудов протекают в виде полиангиита, преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра. Морфологическим выражением MCBC являются многочисленные воспалительные инфильтраты (преимущественно лимфо-моноцитарно-макрофагальные, в меньшей

степени гранулоцитарные) в различных органах [60, 62, 99–104].

*Основные клинические проявления МСВС у детей: персистирующая лихорадка* (обычно фебрильная), которая характеризуется рефрактерностью к антибактериальной терапии и может сохраняться в течение 1–2 недель после начала заболевания или иметь волнообразный характер, возобновляясь после «светлого» промежутка; *системное воспаление* с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем; *дерматологические симптомы* (полиморфная сыпь, чаще пятнистая, пятнисто-папулезная); *возможно развитие поражения глаз* (конъюнктивит, склерит); *лимфаденопатия; отечность ладоней и стоп* (как проявление кардиоваскулярных осложнений, сближающих фенотип МСВС с болезнью Kawasaki (БК) (чаще неполной формы). Чем младше ребенок, тем чаще проявления МСВС у него соответствуют БК. У 79,3% пациентов с МСВС обнаруживались *сердечно-сосудистые проявления*: боль в области сердца, за грудиной, иррадирующая в спину, левое плечо, шею; тахикардия; гипотензия; часто развивается циркуляторный шок, поражение миокарда и коронарных артерий с формированием их дилатации или аневризмы (6–24%); возможно обнаружение аномалий движения стенок сосудов, обратимой ишемии и даже инфаркта миокарда, а также коронарного васкулита и бивентрикулярной дисфункции [105, 106]. При этом кардиоваскулярные осложнения могут развиваться как в начале заболевания, так и на фоне нарастания цитокинового шторма. Острое повреждение миокарда сопровождалось повышением тропонина, NT-proBNP или BNP и характеризовалось изменениями на ЭхоКГ в виде снижения фракции выброса, коронарита, эктазии, аневризмы коронарных артерий, перикардального выпота. *Поражение легких у детей с МСВС* проявлялось в виде кашля, одышки, усиливающихся в горизонтальном положении; десатурации; плеврального выпота. При этом респираторные симптомы при МСВС чаще всего являются следствием недостаточности кровообращения, шока, а не истинного поражения легочной ткани, вызванного SARS-CoV-2. У большинства пациентов с МСВС результаты рентгенографии органов грудной клетки в норме, иногда могут определяться небольшой плевральный выпот, признаки разрешающейся или перенесенной пневмонии. *Гастроинтестинальные симптомы* могут быть одним из основных проявлений МСВС у детей и включают боль в животе, рвоту, тошноту, диарею, одинофагию (боль за грудиной при глота-

нии), в ряде случаев симптомы могут имитировать острый аппендицит, что требует лапароскопии. Возможно развитие серозного перитонита. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) или компьютерной томографии (КТ) брюшной полости могут определяться скопление свободной жидкости, асцит, а также воспаление кишки и брыжейки, включая терминальный илеит, мезентериальную лимфаденопатию и перихолецистический отек, по данным колоноскопии — колит. В биохимическом анализе крови определяется повышение АЛТ, АСТ. *Поражение печени* развивается у подавляющего большинства пациентов с гемофагоцитарным синдромом (ГФС), варьируя от бессимптомного течения с повышением уровня трансаминаз в сыворотке крови до развития острого поражения печени, печеночной недостаточности, печеночной энцефалопатии, тяжелой гипокоагуляции, отечно-асцитического синдрома, спонтанного возникновения веноокклюзионной болезни. Возможно развитие серозного перитонита. У ряда пациентов могут отмечаться возбудимость, судороги, менингеальные знаки, угнетение сознания, возбуждение; развитие цереброваскулита, ишемического/геморрагического инсульта [60, 62, 99–104]. У детей до 5 лет чаще, по сравнению с другими возрастными группами, регистрируются кожные и кожно-слизистые симптомы, в то время как у подростков МСВС чаще манифестировал в виде миокардита или неврологических симптомов.

Определение случая МСВС включает шесть критериев:

- 1) тяжесть состояния пациента, требующая госпитализации;
- 2) лихорадка (температура тела  $>38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) не менее 24 ч;
- 3) повышение уровня маркеров воспаления (СРБ, фибриноген, ПКТ, D-димер);
- 4) мультисистемное воспаление (с участием не менее двух систем/органов);
- 5) возраст менее 18 лет;
- 6) лабораторно подтвержденная инфекция COVID-19.

Прогрессирование МСВС у детей с тяжелым течением COVID-19 может привести к развитию синдрома активации макрофагов — *вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз* (ГФС), который представляет собой вариант вирус-индуцированного цитокинового шторма, проявляющегося массивной, неконтролируемой, часто фатальной активацией иммунной системы, высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, GCSF и др.) и

нарастанием маркеров воспаления (СРБ, сывороточный ферритин и др.). Неконтролируемое течение МСВС у детей может осложниться шоком, сепсисом, развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), привести к полиорганной недостаточности и гибели пациента. У детей, перенесших МСВС, отмечается повышенная частота проявлений со стороны ЛОР-органов, таких как дисфония, дисфагия и аносмия/гипосмия, сохраняющихся более 6 недель и требующих проведения оториноларингологического скрининга. Прогноз при МСВС остается до конца не определенным, частота летальных исходов в разных странах составляет от 0,4 до 1,7%.

## ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ COVID-19 У ДЕТЕЙ

**Сепсис.** Наличие инфекционного процесса с системными проявлениями воспаления в сочетании с гипер- или гипотермией, тахикардией и с не менее чем одним из проявлений органной дисфункции: нарушенное сознание, гипоксемия, повышение сывороточного лактата, переменный пульс. *Септический шок.* Тяжелый сепсис в сочетании с артериальной гипотензией, рефрактерной к массивной инфузионной терапии. *ОРДС* – быстрое развитие тяжелой дыхательной недостаточности («шоковое легкое» или диффузное альвеолярное повреждение). У детей, выживших после ковидной пневмонии, может развиваться долгосрочное осложнение в виде фиброзирующего интерстициального заболевания легких. Довольно распространенным осложнением COVID-19 является острое почечное повреж-

дение, которое развивалось в течение 7–14 дней после госпитализации пациента. Типичными для COVID-19 являются *инфекционные нозокомиальные и тромбоэмболические осложнения*, а также полиорганная дисфункция (СПОН), развившиеся в результате этих осложнений [60, 62, 99–104].

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- COVID-19 confirmed cases and deaths the United Nations Children's Fund (UNICEF). Available at: <https://data.unicef.org/resources/covid-19-confirmed-cases-and-deaths-dashboard/> (accessed: June 28, 2022).
- Chiodo F., Bruijns S.C.M., Rodriguez E., Li R.J.E., Molinaro A., Silipo A., Di Lorenzo F. et al. Novel ACE2-independent carbohydrate-binding of SARS-CoV-2 spike protein to host lectins and lung microbiota. *BioRxiv*; 2020. DOI: 10.1101/2020.05.13.092478.
- Children and COVID-19: state-level data report. American Academy of pediatrics. Available at: <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/> (accessed: June 24, 2022).
- COVID data tracker/demographics. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#datatracker-home>. (accessed: June 28, 2022).
- COVID-19 dashboard by the center for systems science and engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Johns Hopkins University, center for systems science and engineering. 2022. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed: June 28, 2022).
- Clarke K.E.N., Jones J.M., Deng Y., Elise Nycz, Adam Lee, Ronaldo Iachan et al. Seroprevalence of infection-induced SARS-CoV-2 antibodies – United States, september 2021-february 2022. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(17):606–608. DOI: 10.15585/mmwr.mm7117e3.
- Zeng H., Xu C., Fan J., Tang Y., Deng Q., Zhang W., Long X. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA*. 2020;323(18):1848–1849. DOI: 10.1001/jama.2020.4861.
- Ulrich H., Pillat M. CD147 as a Target for COVID-19 treatment: suggested effects of azithromycin and stem cell

- engagement stem cell rev. Rep., Stem Cell Rev Rep. 2020;16(3):434–440. DOI: 10.1007/s12015-020-09976-7.
9. Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Горина Я.В., Пожиленкова Е.А., Белова О.А., Салмина А.Б. Полифункциональность CD147 и новые возможности для диагностики и терапии. Сибирское медицинское обозрение. 2018; 4:22–30. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-22-30. Uspenskaya Yu.A., Komleva Yu.K., Gorina Ya.V., Pozhilenkova E.A., Belova O.A., Salmina A.B. Polyfunctionality of CD147 and new possibilities for diagnostics and therapy. Sibirskoye meditsinskoye obozreniye. 2018; 4:22–30. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-22-30.
  10. Waghmare A., Hijano D.R. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in Children. Clin Chest Med. 2022;44(2):359–371. DOI: 10.1016/j.ccm.2022.11.014.
  11. Steenblock Ch., Toepfner N., Beuschlein F., Perakakis N., Anjana R.M., Mohan V. et al. SARS-CoV-2 infection and its effects on the endocrine system. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2023;37(4):101761. DOI: 10.1016/j.beem.2023.101761.
  12. Vaz-Silva J., Carneiro M.M., Ferreira M.C., Pinheiro S.V.B., Silva D.A., Silva A.L. et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. Reprod Sci. 2009;16(3):247–56. DOI: 10.1177/1933719108327593.
  13. Cui P., Chen Z., Wang T., Dai J., Zhang J., Ding T. et al. Clinical features and sexual transmission potential of SARS-CoV-2 infected female patients: a descriptive study in Wuhan, China. medRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.02.26.20028225.
  14. Carly G.K. Ziegler, Samuel J. Allon, Sarah K. Nyquist, Ian M. Mbano, Vincent N. Miao, Constantine N. Tzouanas et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Enriched in Specific Cell Subsets Across Tissues. Cell. 2020;28,181(5):1016–1035. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
  15. Scorzolini L., Corpolongo A., Castilletti C., Lalle E., Mariano A., Nicastrì E. Comment of the potential risks of sexual and vertical transmission of Covid-19 infection. Clin Infect Dis. 2020;16:ciaa445. DOI: 10.1093/cid/ciaa445.
  16. Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S., Azad H.A., Miller E.S., Goldstein J.A. Placental pathology in COVID-19. Am J Clin Pathol. 2020;154:23–32. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa089.
  17. Soll D., Beer F., Spranger L., Linna Li, Spranger J., Mai K. Effects of weight loss on adipose and muscular neuropilin 1 mRNA expression in obesity: potential implication in SARS-CoV-2 infections? Obes Facts. 2022;15(1):90–98. DOI: 10.1159/000520419.
  18. Османов И.М., Мазанкова Л.Н., Борзакова С.Н., Юдина А.Е., Миронова А.К., Винокуров А.В. Особенности клинических проявлений и терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей раннего возраста в период распространения варианта «Омикрон». Практика педиатра. 2022;2:60–64. Osmanov I.M., Mazankova L.N., Borzakova S.N., Yudina A.E., Mironova A.K., Vinokurov A.V. Features of clinical manifestations and therapy of a new coronavirus infection (COVID-19) in young children during the spread of the Omicron variant. Praktika pediatria. 2022;2:60–64.
  19. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Версии 1-18 (2020–2023). Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”, Versions 1-18 (2020–2023).
  20. Османов И.М., Алексеева Е.И., Мазанкова Л.Н., Захарова И.Н. и др.; А.И. Хрипун, ред. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. М.: НИИОЗММ ДЗМ; 2021. Osmanov I.M., Alekseeva E.I., Mazankova L.N., Zakharova I.N. et al.; A.I. Khripun, ed. Clinical protocol for the treatment of children with a new coronavirus infection (COVID-19) undergoing inpatient treatment in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow. Moscow: NIIOZMM DZM; 2021.
  21. Xu Z., Shi L., Wang Y., Jiyuan Zhang, Lei Huang, Chao Zhang et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. Lancet Respir Med. 2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
  22. Xiao H.-H., Wang X., Xu Y., Wang C. Research advances in cardiovascular system damage caused by SARS-CoV-2 in children. 2020;22(4):299–304. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2003086.
  23. Morand J., Arnaud C., Pepin J.-L., Godin-Ribuot D. Chronic intermittent hypoxia promotes myocardial ischemia-related ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Sci Rep. 2018;8(1):1–8. DOI: 10.1038/s41598-018-21064-y.
  24. Kimura H., Francisco D., Conway M., Martinez F.D., Vercelli D., Polverino F. et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(1):80–88.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.004.
  25. Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B., Kattan M., O'Connor G.T., Wood R.A. et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARSCoV-2 receptor ACE2. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(1):203–206.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
  26. Spoulou V., Noni M., Koukou D., Kossyvakis A., Michos A. Clinical characteristics of COVID-19 in neonates and

- young infants. *Eur J Pediatr.* 2021;1–5. DOI: 10.1007/s00431-021-04042-x.
27. Zeng L., Xia S., Yuan W., Yan K., Xiao F., Shao J. et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020;174(7):722–5. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878.
  28. Sobolewska-Pilarczyk M., Pokorska-Śpiewak M., Stachowiak A., Marczyńska M., Talarek E., Ołdakowska A. et al. COVID-19 infections in infants. *Sci Rep.* 2022;12(1):7765. DOI: 10.1038/s41598-022-11068-0.
  29. Burkert F.R., Niederreiter L., Dichtl W., Mayr A., Virgolini I., Andrea Klauser et al. Case report of a COVID-19-associated myocardial infarction with no obstructive coronary arteries: the mystery of the phantom embolus or local endothelitis. *Eur Heart J Case Rep.* 2021;5(2):ytaa521. DOI: 10.1093/ehjcr/ytaa521.
  30. Norderfeldt J., Liliequist A., Eksborg S., Frostell C., Eriksson M.J., Adding C. et al. Severe Covid-19 and acute pulmonary hypertension: 24-month follow-up regarding mortality and relationship to initial echocardiographic findings and biomarkers. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2022;1–7. DOI: 10.1111/aas.14168.
  31. Verma A., Ramayya T., Upadhyaya A., Valenta I., Lyons M., Marschall J. et al. Post COVID-19 syndrome with impairment of flow-mediated epicardial vasodilation and flow reserve. *Eur J Clin Invest.* 2022;52(12):e13871.
  32. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
  33. Levy J.H., Iba T., Connors J.M. Vascular injury in acute infections and COVID-19: everything old is new again. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31(1):6–7.
  34. Wang Y., Shang J., Graham R., et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decadelong structural studies of SARS[J]. *J Virol*, 2020. DOI: 10.1128/JVI.00127-20.
  35. Li B, Yang J, Zhao F, Wang X, Liu L, Bi Z et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109:531–538. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9.
  36. Sanna G., Serrau G., Bassareo P.P., Neroni P., Fanos V., Marcialis M.A. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020;179(7):1079–1087. DOI: 10.1007/s00431-020-03699-0.
  37. Lakkireddy D.R., Chung M.K., Gopinathannair R., Patton K.K., Gluckman T.J., Turagam M. et al. Guidance for cardiac electrophysiology during the coronavirus (COVID-19) pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Heart Rhythm.* DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.03.028.
  38. Lara D., Young T., Del Toro K., Chan V., Ianiro C., Hunt K. et al. Acute fulminant myocarditis in a pediatric patient with COVID-19 infection. *Pediatrics.* 2020;146(2):e20201509. DOI: 10.1542/peds.2020-1509.
  39. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., Баранов А.А., Батышева Т.Т., Вашакмадзе Н.Д. и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. Педиатрическая фармакология. 2020;17(3):187–212. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123.  
Aleksandrovich Yu.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D., Baranov A.A., Batysheva T.T., Vashakmadze N.D. et al. Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2020;17(3):187–212. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123.
  40. Евсеева Г.П., Телепнева Р.С., Книжникова Е.В., Супрун С.В., Пичугина С.В., Яковлев Е.И. и др. COVID-19 в педиатрической популяции. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021;80:100–114. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-100-114.  
Evseeva G.P., Telepneva R.S., Knizhnikova E.V., Suprun S.V., Pichugina S.V., Yakovlev E.I. and others. COVID-19 in the pediatric population. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2021;80:100–114. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-100-114.
  41. An P., Chen H., Jiang X., Su J., Xiao Y., Ding Y. et al. Clinical Features of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia Presented Gastrointestinal Symptoms But Without Fever Onset. *SSRN Electron J.* 2020;43(0):E013. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0013.
  42. Ungaro R.C., Sullivan T., Colombel J.F., Patel G. What Should Gastroenterologists and Patients Know About COVID-19? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:1409–1411. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.020.
  43. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y., Lung K.C., Tso E., Liu R. et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159:81–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
  44. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.

45. Abbasi A.F., Marinkovic A., Prakash S., Sanyaolu A., Smith S. COVID-19 and the Human Gut Microbiome: An Under-Recognized Association. *Chonnam Med J.* 2022;58(3):96–101. DOI: 10.4068/cmj.2022.58.3.96.
46. Ye Q., Wang B., Zhang T., Xu J., Shang S. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020;319(2):G245–G252. DOI: 10.1152/ajpgi.00148.2020.
47. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., Gao J., Zheng L., Zhang Y.M. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020;69:1002–1009. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
48. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51:843–851. DOI: 10.1111/apt.15731.
49. Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:766–773. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620.
50. Carvalho A., Alqusairi R., Adams A., Paul M., Kothari N., Peters S. et al. SARS-CoV-2 Gastrointestinal infection causing hemorrhagic colitis: implications for detection and transmission of COVID-19 disease. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:942–946. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000667.
51. Ling Y., Xu S.-B., Lin Y.-X., Tian D., Zhu Z.-Q., Dai F.-H. et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(9):1039–1043. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000774.
52. Gu S., Chen Y., Wu Z., Chen Y., Gao H., L. Lv et al. Alterations of the gut microbiota in patients with coronavirus disease 2019 or H1N1 influenza. *Clin Infect Dis.* 2020;71(10):2669–2678. DOI: 10.1093/cid/ciaa709.
53. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158:1831–1833.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
54. Xu Y., Li X., Zhu B., Liang H., Fang C., Gong Y. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 2020;26:502–505. DOI: 10.1038/s41591-020-0817-4.
55. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G. et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020;323(18):1843–1844. DOI: 10.1001/jama.2020.3786.
56. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y., Lung K.C., Tso E., Liu R. et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal Samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159(1):81–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
57. Li J., Yan Y., Fu Y., Chen Z., Yang Y., Li Y. et al. ACE2 mediates tryptophan alleviation on diarrhea by repairing intestine barrier involved mTOR pathway. *Cell Mol Biol Lett.* 2024;29(1):90. DOI: 10.1186/s11658-024-00603-8.
58. Ye Q., Wang B., Zhang T., Xu J., Shang S. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020;319(2):G245–G252. DOI: 10.1152/ajpgi.00148.2020.
59. Craddock V., Mahajan A., Spikes L., Krishnamachary B., Ram A.K., Kumar A. et al. Persistent circulation of soluble and extracellular vesicle-linked Spike protein in individuals with postacute sequelae of COVID-19. *J Med Virol.* 2023;95:e28568. DOI: 10.1002/jmv.28568.
60. Lazartigues E., Qadir M.M.F., Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology* 2020;161(9):bqaa108. DOI: 10.1210/endo/bqaa108.
61. Mao Y., Xu B., Guan W., Xu D., Li F., Ren R. et al. The adrenal cortex, an underestimated site of SARS-CoV-2 infection. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;11:593179. DOI: 10.3389/fendo.2020.593179.
62. Kanczkowski W., Evert K., Stadtmüller M., Haberecker M., Laks L., Chen M.L.-S. et al. COVID-19 targets human adrenal glands. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(1):13–16. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00291-6.
63. Paul T., Ledderose S., Bartsch H., Sun N., Soliman S., Märkl B. et al. Adrenal tropism of SARS-CoV-2 and adrenal findings in a post-mortem case series of patients with severe fatal COVID-19. *Nat Commun.* 2022;13:1589. DOI: 10.1038/s41467-022-29145-3.
64. Fitzek A., Gerling M., Püschel K., Saeger W. Post-mortem histopathology of pituitary and adrenals of COVID-19 patients. *Leg Med (Tokyo).* 2022;57:102045. DOI: 10.1016/j.legalmed.2022.102045.
65. Taneera J., El-Huneidi W., Hamad M., Mohammed A.K., Elaraby E., Hachim M.Y. Expression profile of SARS-CoV-2 host receptors in human pancreatic islets revealed upregulation of ACE2 in diabetic donors. *Biology.* 2020;9:215. DOI: 10.3390/biology9080215.
66. Steenblock C., Toepfner N., Beuschlein F., Perakakis N., Anjana R.M., Mohan V. et al. SARS-CoV-2 infection and its effects on the endocrine system. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;37(4):101761. DOI: 10.1016/j.beem.2023.101761.
67. Basolo A., Poma A. M., Bonuccelli D., Proietti A., Macerola E., Ugolini C. et al. Adipose tissue in COVID-19:

- detection of SARS-CoV-2 in adipocytes and activation of the interferon-alpha response. *J Endocrinol Invest.* 2022;45:1021–1029. DOI: 10.1007/s40618-022-01742-5.
68. Saccon T.D., Mousovich-Neto F., Ludwig R.G., Carregari V.C., Dos Anjos Souza A.B., Dos Passos A.S.C. et al. SARS-CoV-2 infects adipose tissue in a fat depot- and viral lineage-dependent manner. *Nat Commun.* 2022;13:5722. DOI: 10.1038/s41467-022-33218-8.
  69. Bechmann N., Maccio U., Kotb R., Al Dweik R., Cherfane M., Moch H. et al. COVID-19 infections in gonads: consequences on fertility? *Horm Metab Res.* 2022;54:549–555. DOI: 10.1055/a-1891-6621.
  70. Ma X., Guan C., Chen R., Wang Y., Feng S., Wang R. et al. Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARS-CoV-2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(2):487–489. DOI: 10.1038/s41423-020-00604-5Cell.
  71. Koehler V.F., Knösel T., Hasmann S.E., Scherer C., Hellmuth J.C., Muenchhoff M. et al. Thyroidal ACE2 protein expression and thyroid function tests in patients with COVID-19: results from a retrospective case series and a prospective cohort study. *Thyroid.* 2023;33(2):177–185 DOI: 10.1089/thy.2022.0229.
  72. Farajzadeh S., Khalili M., Dehghani S., Babaie S., Fattah M., Abtahi-Naeini B. Top 10 acral skin manifestations associated with COVID-19: A scoping review *Dermatol Ther.* 2021;34(6):e15157. DOI: 10.1111/dth.15157.
  73. Rossetti C.L., Cazarin J., Hecht F., de Lima Beltrão F.E., Ferreira A.C.F., Fortunato R.S. et al. COVID-19 and thyroid function: what do we know so far? *Front Endocrinol.* 2022;1041676:13. DOI: 10.3389/fendo.2022.1041676.
  74. Wang L., Wang Z., Huang R., Li W., Zheng D. SARS-CoV-2 may play a direct role in the pathogenesis of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) associated with COVID-19: A CARE-compliant case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(5):e37192. DOI: 10.1097/MD.00000000000037192.
  75. LaRovere K.L., Riggs B.J., Poussaint T.Y., Young C.C., Newhams M.M., Maamari M. et al. Neurologic involvement in children and adolescents hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol.* 2021;78:536–547. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.0504.
  76. McLendon L.A., Rao C.K., Da Hora C.C., Islamovic F., Galan F.N. Post-COVID-19 acute disseminated encephalomyelitis in a 17-month-old. *Pediatrics* 2021;147(6):e2020049678. DOI: 10.1542/peds.2020-049678.
  77. Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Чухляев П.В., Гарбузов А.А., Попова Р.В., Мешкова Н.А. Экзантемы при COVID-19 у детей: нужна ли дополнительная терапия? *Медицинский алфавит.* 2020;34:32–35. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-34-32-35.
  - Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A., Chukhlyayev P.V., Garbuzov A.A., Popova R.V., Meshkova N.A. Exanthems in COVID-19 in children: is additional therapy needed? *Meditsinskiy alfavit.* 2020;34:32–35. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-34-32-35.
  78. Alotaibi H.M., Alharthi S.A., Alhammad G. Jacquet erosive diaper dermatitis in a child with COVID-19. *SAGE Open Med Case Rep.* 2023;11:2050313X231173792. DOI: 10.1177/2050313X231173792.
  79. Martora F., Villani A., Fabbrocini G., Battista T. COVID-19 and cutaneous manifestations: A review of the published literature. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(1):4–10. DOI: 10.1111/jocd.15477.
  80. Visconti A., Bataille V., Rossi N., Kluk J., Murphy R., Puig S. et al. Diagnostic value of cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 infection. *Br J Dermatol.* 2021;184(5):880–887. DOI: 10.1111/bjd.19807.
  81. Zhao Q., Fang X., Pang Z., Zhang B., Liu H., Zhang F. COVID-19 and cutaneous manifestations: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:2505–2510. DOI: 10.1111/jdv.16778.
  82. Gisondi P., Di Leo S., Bellinato F., Cazzaniga S., Piaserico S., Naldi L. Time of onset of selected skin lesions associated with COVID-19: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(3):695–705. DOI: 10.1007/s13555-021-00526-8.
  83. Romita P., Maronese C.A., De Marco A., Balestri R., Belloni Fortina A., Brazzelli V. et al. COVID 19-associated chilblain-like acral lesions among children and adolescents: an Italian retrospective, multicenter study. *Ital J Dermatol Venereol.* 2023;158:117–23. DOI: 10.23736/S2784-8671.23.07539-4.
  84. Böncüoğlu E., Kıymet E., Şahinkaya Ş., Cem E., Çelebi M.Y., Düzgö M. et al. Mucocutaneous findings of multisystem inflammatory syndrome in children: a single-center experience. *J Trop Pediatr.* 2021;67(3):fmab070. DOI: 10.1093/tropej/fmab070.
  85. Casas C., Català A., Carretero Hernández G., Rodríguez-Jiménez P., Fernández-Nieto D., Rodríguez-Villa Lario A. et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020;183:71–77. DOI: 10.1111/bjd.19163.
  86. Özen T., Kahraman F.C., Öcal S., Ovalı H.F. Skin, mucosa and nail findings in hospitalized pediatric patients with Coronavirus disease-2019 (COVID-19). *An Bras Dermatol.* 2023;98(2):208–215. DOI: 10.1016/j.abd.2022.03.006.
  87. Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Рудикова Е.В. Поражение кожи у детей при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2021;25(1):16–24. DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-16-24.

- Tamrazova O.B., Stadnikova A.S., Rudikova E.V. Skin lesions in children with the new coronavirus infection COVID 19. *Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina*. 2021;25(1):16–24. DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-16-24.
88. Ciechanowicz P., Dopytalska K., Szczerba M., Szymańska E., Walecka I. Dermatological manifestations of the Coronavirus disease 2019 in children: a systemic review. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022;39(3):491–508. DOI: 10.5114/ada.2020.99294.
  89. Huynh T., Sanchez-Flores X., Yau J., Huang J.T. Cutaneous Manifestations of SARS-CoV-2 Infection. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):277–286. DOI: 10.1007/s40257-022-00675-2.
  90. Bassetti M., Massone C., Vena A., Dettori S., Conforti C., Giacobbe D.R. et al. Skin manifestations in patients with coronavirus disease 2019. *Curr Opin Infect Dis*. 2022;35(2):88–94. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000816.
  91. Do M.H., Stewart C.R., Harp J. Cutaneous manifestations of COVID-19 in the inpatient setting. *Dermatol Clin*. 2021;39(4):521–532. DOI: 10.1016/j.det.2021.05.011.
  92. Farajzadeh S., Khalili M., Dehghani S., Babaie S., Fattah M., Abtahi-Naeini B. Top 10 acral skin manifestations associated with COVID-19: a scoping review. *Dermatol Ther*. 2021;34(6):e15157. DOI: 10.1111/dth.15157.
  93. Rongioletti F., Ferrelli C., Sena P., Caputo V., Atzori L. Clinicopathologic correlations of COVID-19-related cutaneous manifestations with special emphasis on histopathologic patterns. *Clin Dermatol*. 2021;39(1):149–162. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2020.12.004.
  94. Carrascosa J.M., Morillas V., Bielsa I., Munera-Campos M. Cutaneous manifestations in the context of SARS-CoV-2 infection (COVID-19) *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111(9):734–742. DOI: 10.1016/j.ad.2020.08.002.
  95. Sodeifian F., Mushtaq S., Rezaei N. Cutaneous manifestation of COVID-19: What have we learned an year into the pandemic? *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113(2):157–165. DOI: 10.1016/j.ad.2022.01.023.
  96. Torreló A., Andina D., Santonja C., Noguera-Morel L., Bascuas-Arribas M., Gaitero-Tristán J. et al. Erythema multiforme-like lesions in children and COVID-19. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(3):442–446. DOI: 10.1111/pde.14246.
  97. Traves K.P., Love G., Studdiford J.S. Erythema multiforme: recognition and management. *Am Fam Physician*. 2019;100:82–88.
  98. Gargiulo L., Pavia G., Facheris P., Valenti M., Sacchini F., Narcisi F.A., et al. A fatal case of COVID-19 infection presenting with an erythema multiforme-like eruption and fever. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13779. DOI: 10.1111/dth.13779.
  99. Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия. Часть 9. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19. Методические рекомендации. 2023.  
Osobennosti techeniya Long-COVID infektsii. Terapevticheskiye i reabilitatsionnyye meropriyatiya. Chast' 9. Detskiy mul'tisistemnyy vospalitel'nyy sindrom, assotsiirovanny s COVID-19. Metodicheskiye rekomendatsii. 2023.
  100. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., Collins J.P., Newhams M.M., Son M.B.F. et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. *New Engl J Med*. 2020;383:334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680.
  101. Dinah V. Parums editorial: COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Med Sci Monit*. 2021;27:e933369. DOI: 10.12659/MSM.933369.
  102. Caro-Domínguez P., Navallas M., Ríaza-Martin L., Mahani M.G., Charcape C.F.U., Valverde I. et al. Imaging findings of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Pediatr Radiol*. 2021;51(9):1608–1620. DOI: 10.1007/s00247-021-05065-0.
  103. Горбунов С.Г., Одинаева Н.Д., Бицуева А.В. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у детей: особенности клинического течения и тактика терапии. Учеб.-метод. пособие. М.; 2022.  
Gorbunov S.G., Odinaeva N.D., Bitsueva A.V. New coronavirus infection COVID-19 in children: features of the clinical course and therapy tactics. Textbook. Moscow:2022.
  104. Петров О.И., Павелкина В.Ф., Ширманкина М.В., Маркосян Н.С., Игнатьев В.Н. Клинико-эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. Современные проблемы науки. 2022;3:114.  
Petrov O.I., Pavelkina V.F., Shirmankina M.V., Markosyan N.S., Ignatiev V.N. Clinical and epidemiological features of the new coronavirus infection COVID-19 in children. Modern problems of science. 2022;3:114.
  105. Theocharis P., Wong J., Pushparajah K., Mathur S.K., Simpson J.M., Pascall E. et al. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(8):896–903. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa212.
  106. Toubiana J., Poirault C., Corsia A., Bajolle F., Fourgeaud J., Angoulvant F. 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.