

УДК [616.98+578.834.1+616-036.21]-616-053.8
DOI: 10.56871/MTP.2025.26.63.008

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ВЗРОСЛЫХ: КАК ДОКАЗАТЬ И ЧЕМ ЛЕЧИТЬ?

© Эльвира Тахировна Манюкова, Зинаида Дмитриевна Михайлова

Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района Нижнего Новгорода. 603000, г. Нижний Новгород, ул. Чернышевского, д. 22, Российская Федерация

Контактная информация: Эльвира Тахировна Манюкова — к.м.н., консультант. E-mail: elwira.manyukova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6816-6699> SPIN: 3190-3263

Для цитирования: Манюкова Э.Т., Михайлова З.Д. Мультисистемный воспалительный синдром у взрослых: как доказать и чем лечить? Медицина: теория и практика. 2025;10(1):77–86. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2025.26.63.008>

Поступила: 26.09.2024

Одобрена: 14.11.2024

Принята к печати: 14.02.2025

РЕЗЮМЕ. Пандемия новой коронавирусной инфекции создала серьезные угрозы для физического здоровья населения и вызвала широкий спектр осложнений, развившихся как в острый период болезни, так и у переболевших. В статье рассмотрен мультисистемный воспалительный синдром, который был описан с началом пандемии у детей и подростков, а затем у взрослых. Представлены данные о распространенности, особенностях клинических проявлений, диагностики, в том числе дифференциальной, и лечения мультисистемного воспалительного синдрома у взрослых. Проведен анализ публикаций, посвященных сериям случаев, систематических обзоров случаев мультисистемного воспалительного синдрома у взрослых при помощи баз данных eLIBRARY, Scopus, PubMed и Google Scholar.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мультисистемный воспалительный синдром, коронавирусная инфекция, COVID-19, взрослые

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN ADULTS: HOW TO PROVE AND HOW TO TREAT IT?

© Elvira T. Manyukova, Zinaida D. Mikhailova

Municipal Clinical Hospital No. 38 of Nizhniy Novgorod region. 22 Chernyshevsky str., Nizhniy Novgorod 603000 Russian Federation

Contact information: Elvira T. Manyukova — Candidate of Medical Sciences, Consultant. E-mail: elwira.manyukova@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6816-6699> SPIN: 3190-3263

For citation: Manyukova ET, Mikhailova ZD. Multisystem inflammatory syndrome in adults: how to prove and how to treat it? Medicine: Theory and Practice. 2025;10(1):77–86. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2025.26.63.008>

Received: 26.09.2024

Revised: 14.11.2024

Accepted: 14.02.2025

ABSTRACT. The pandemic of the new coronavirus disease has created serious threats to the physical health of the population and caused a wide range of complications. The multisystem inflammatory syndrome, which was previously detected in children and adolescents, and later found in adults, is considered. The article presents data on the prevalence, features of clinical manifestations, diagnosis, differential diagnosis and treatment of multisystem inflammatory syndrome in adults. The analysis of publications devoted to a series of cases, systematic reviews of cases of multisystem inflammatory syndrome in adults using eLIBRARY, Scopus, PubMed and Google Scholar.

KEYWORDS: multisystem inflammatory syndrome, coronavirus infection, COVID-19, adults

ВВЕДЕНИЕ

Мультисистемный воспалительный синдром (МВС), ассоциированный с COVID-19, — это гипервоспалительный синдром, развивающийся у пациентов в постинфекционном периоде после первоначального заражения новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2.

Мультисистемный воспалительный синдром впервые был описан в апреле-мае 2020 г., когда появились сообщения о развитии Kawasaki-подобного синдрома с последующим развитием полиорганной недостаточности и шока у детей, перенесших COVID-19 (в том числе бессимптомно) [12, 21, 32]. В мае 2020 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ввели определение multisystem inflammatory syndrome (MIS) [42]. Первые публикации с описанием случаев МВС у взрослых, перенесших новую коронавирусную инфекцию, стали появляться с лета 2020 г. [26]. В настоящее время наиболее часто используется определение Центра по контролю заболеваний и профилактики США (Centers for Disease Control and Prevention — CDC), согласно которому МВС трактуется как детский (MIS-C (child)) при развитии в возрасте до 21 года и как взрослый (MIS-A (adult)) — в возрасте старше 21 года [27]. Сходные критерии предлагаются экспертами ВОЗ, однако в их рекомендациях предписывается диагностировать MIS-A в возрасте старше 19 лет [42]. Согласно последнему определению CDC (от января 2023 г.), MIS-A — редкое жизнеугрожающее иммунопатологическое осложнение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у лиц старше 21 года, развивающееся в течение 12 недель от начала заболевания и характеризующееся тяжелым поражением ≥ 1 органа или системы, за исключением органов дыхания, и наличием лабораторных признаков системного воспаления [27].

В 18-й версии методических рекомендаций по лечению COVID-19 нет информации о MIS-A [3]. При этом в методических рекомендациях «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» представлены некоторые клинические проявления и диагностические критерии MIS-A [2].

Диагностика и лечение MIS-A часто затруднены по причине мультиорганного поражения, схожести его клинических проявлений с системной гипериммунной реакцией, которая может наблюдаться как при продолжающемся симптоматическом COVID-19 или постковидном синдроме, так и при инфицировании ред-

кими патогенами, а также при наличии злокачественных новообразований.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА У ВЗРОСЛЫХ

В литературе первые сообщения о MIS-A появились весной 2020 г. [26]. При этом на основании данных о пациентах, зарегистрированных в CDC и опубликованных в литературе, MIS-A встречается гораздо реже, чем MIS-C: по состоянию на май 2021 г. — менее 150 случаев MIS-A и более 3700 случаев MIS-C [26, 27]. В дальнейшем накопленный опыт о MIS-A был обобщен в систематических обзорах [7, 23, 30].

По данным P. Patel и соавт. (2021), максимальный возраст больных MIS-A — 34 года (медиана — 21 год), 70% заболевших — мужчины, манифестная форма COVID-19 выявлена у 68%, 15 (7%) человек умерли. В сравнении с детьми взрослые чаще имели в анамнезе симптоматическую инфекцию COVID-19, MIS-A чаще сопровождался поражением сердечно-сосудистой системы (ССС) (миокардит, артериальная гипотензия) и реже в сравнении с MIS-C отмечались кожные проявления. По данным T.P. Vogel и соавт. (2021), MIS-A чаще развивался у лиц в возрасте до 50 лет и при наличии у больного сопутствующих заболеваний [38]. У взрослых также отмечалось более тяжелое поражение ССС и более высокая частота тромбозов, чем у детей [26].

ПАТОГЕНЕЗ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА У ВЗРОСЛЫХ

Патофизиология МВС как у детей, так и у взрослых в настоящее время изучена недостаточно.

Развитие MIS-C/-A характеризуется гипериммунной воспалительной реакцией и высвобождением цитокинов, имеющими определенное сходство с синдромом активации макрофагов. Также определенную роль, возможно, играет длительная экстрапульмональная персистенция вируса, которая, как известно, обнаруживается во многих органах и тканях, включая сердце, печень, головной мозг, почки, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и др. Важное значение имеет вызванное вирусом SARS-CoV-2 повреждение эндотелия, тромботическая микроангиопатия, дисрегуляция иммунного ответа и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [26, 35]. Повреждение эндотелия, вызванное прямым действием вируса или развивающееся в рамках систем-

ного воспаления, приводит к гиперкоагуляции, коагулопатии и тромбоэмболическим осложнениям при развитии MIS-A [22, 37]. Особенности иммунного ответа у пациентов с MIS-A требуют дальнейших исследований, однако существующие данные уже позволяют говорить о том, что описанный механизм является одним из основных. Есть предположение, что развитие MIS-A — следствие отсроченной реакции системы иммунитета [40].

Клинические характеристики синдрома воспалительной реакции, результаты лабораторных тестов и временная связь с инфекцией SARS-CoV-2 подтверждают гипотезу о том, что эта инфекция вызывает иммуноопосредованное повреждение тканей и органов, приводящее к МВС. Однако точная патофизиология MIS-A остается неясной.

Инфекция SARS-CoV-2 характеризуется воспалительным иммунным ответом, действующим как врожденную, так и адаптивную иммунную систему, в большинстве случаев, приводящим к выздоровлению. Однако в некоторых случаях через несколько недель после выздоровления (бессимптомного течения) происходит нарушение регуляции иммунного ответа с вовлечением врожденной (за счет активации макрофагов) и адаптивной иммунной системы (включающей В-клетки и Т-клетки) с выработкой воспалительных цитокинов (ЦТ), а также антител. Это приводит к мультисистемной воспалительной реакции и развитию МВС [7, 20, 23].

Так, в развитии MIS-C уже доказана роль снижения количества нейтрализующих антител и их ограниченной функциональности, что приводит к персистирующему инфекционному воспалению в органах и тканях, и аутоантител, выступающих в роли промоторов воспаления [20, 41]. То же самое может происходить и у взрослых, при этом у них дисбаланс между противовирусным и провоспалительным ответом организма, вызывающий гипертрофическое воспаление, усугубляется возрастом и сопутствующей патологией [36]. Для понимания иммунопатогенеза MIS-A необходимы дальнейшие исследования, направленные в том числе на выявление специфических иммунологических маркеров этого патологического процесса.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА У ВЗРОСЛЫХ

Развитие МВС происходит через несколько недель после заражения инфекцией SARS-CoV-2: у взрослых через 4–6 [26], а у детей

через 1–6 недель [1]. При этом MIS-A может развиваться у людей как с легким, так и с бессимптомным течением COVID-19 [7, 43]. По данным систематического обзора (Patel P. et al., 2021), основными клиническими проявлениями MIS-A являются персистирующая лихорадка (до 96%), одышка (52%), диарея (52%), гипотензия (60%) и другие нарушения со стороны CCC (87%): миокардит (30%), выпот в перикарде (25%), артериальные и/или венозные тромбозы (5%) [30]. Похожие результаты были получены в ходе систематического обзора и метаанализа 37 наблюдательных исследований с представлением клинических случаев [31]. В качестве наиболее важных клинических критериев диагноза MIS-A определены симптомы поражения кожи и слизистых оболочек (сыпь, эритема, растрескивание губ и слизистой оболочки полости рта, отеки и эритема кистей и стоп, двусторонний конъюнктивит) [7], ЖКТ (боли в животе, тошнота, рвота, диарея), а также шок или гипотензия, поскольку именно эти проявления наблюдались у большинства пациентов [7, 26, 28]. В перечень клинических критериев MIS-A включены неврологические симптомы (нарушение сознания, головная боль, слабость, парестезии, сонливость): они являются нечастыми, однако достаточно специфичны [30]. Описан случай развития рефрактерного эпилептического статуса как раннее проявление MIS-A [28]. В то же время в этот перечень не вошли симптомы поражения органов дыхания в связи с тем, что не они обычно определяют тяжесть состояния больного. Более того, наличие тяжелых респираторных симптомов, согласно действующему определению, исключает диагноз MIS-A [27]. Тяжелое течение MIS-A отмечается примерно у 50% пациентов, летальность составляет около 7% [30]. Стойкая (продолжительная) лихорадка — наиболее частый и ключевой симптом заболевания, может достигать высоких значений и быть устойчивой к действию жаропонижающих средств. Возможен длительный субфебрилитет с тенденцией к повышению температуры в ночное время [31, 39, 43]. Изменениями со стороны CCC, связанными с мультисистемным воспалением, являются снижение артериального давления, появление признаков сердечной недостаточности (СН), нового сердечного шума, ритма галопа, аритмии, а также сохраняющаяся тахикардия [17, 25, 34]. При эхокардиографии (ЭхоКГ) наблюдаются снижение функции левого желудочка (ЛЖ), митральная регургитация, перикардальный выпот и др. [28, 31, 39, 43]. Пациенты с MIS-A подвержены риску развития аневризм

коронарных артерий (КА) [13], однако в меньшей степени, чем при MIS-C [8]. Желудочно-кишечные симптомы включают сильную боль в животе, тошноту или рвоту (повторную рвоту), диарею [7]. У ранее здоровых пациентов возможно развитие острого повреждения печени при MIS-A, проявляющегося повышением уровня печеночных аминотрансфераз [39]. У пациентов без предшествующего поражения почек возможно развитие острого повреждения почек с типичными изменениями, характерными для тромботической микроангиопатии [6]. В литературе описаны случаи лимфоаденопатии различных локализаций [10, 11, 43] и тяжелая миопатия при MIS-A [43].

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА У ВЗРОСЛЫХ

В большинстве описанных к настоящему времени случаев у пациентов отмечались повышение уровней D-димера (91%) и лимфопения (86%). У большинства пациентов были повышены маркеры коагулопатии (фибриноген) и/или воспаления (интерлейкин-6 (ИЛ-6), С-реактивный белок (СРБ), ферритин, натрий-уретический гормон (В-типа) N — концевого пропептида (NT-proBNP) [6, 29, 30].

Наиболее типичными лабораторными признаками MIS-A являются нейтрофилия, лимфопения и тромбоцитопения. Эти показатели, наряду с тропонином и NT-proBNP, служат критериями вовлеченности в патологический процесс системы крови, ССС и используются для мониторинга активности заболевания. Активность воспаления оценивается по повышению уровней СРБ, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), ИЛ-6, ферритина или прокальцитонина. При этом изолированное повышение D-димера, ИЛ-6 или лактатдегидрогеназы (ЛДГ) без повышения вышеуказанных маркеров воспаления, согласно действующим рекомендациям, не имеет диагностического значения [26, 29].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА У ВЗРОСЛЫХ

В 2021 г. Т.Р. Vogel и соавт. предложили диагностические критерии MIS-A, ассоциированного с COVID-19. MIS-A можно диагностировать при наличии следующих критериев: 1) возраст от 21 года и старше; 2) персистирующая лихорадка в течение 3 дней и более; 3) два

клинических признака и более (поражение кожи и слизистых оболочек, поражение ЖКТ, шок, гипотензия, неврологические симптомы, миокардит и др.); 4) лабораторные маркеры воспаления и коагулопатии (СРБ, D-димер, фибриноген, ИЛ-6 и др.); 5) два признака активности заболевания и более (повышение уровней NT-proBNP и/или тропонина; нейтрофилия, лимфопения и/или тромбоцитопения; изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) и ЭхоКГ); 6) подтвержденная связь с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [38].

В январе 2023 г. более четкое определение случая MIS-A дал Центр по контролю и профилактике заболеваний США [27], согласно которому диагноз MIS-A может быть установлен у пациента в возрасте 21 года и старше, госпитализированного ≥ 24 часов назад, или с заболеванием, приведшим к неблагоприятному исходу при исключении альтернативной причины для своего состояния (например, бактериального сепсиса или обострения хронического заболевания). Обязательным клиническим критерием является субъективно ощущаемая или документированная лихорадка ($\geq 38,0$ °C) в сочетании с тремя клиническими критериями (по меньшей мере один из них должен быть первичным) продолжительностью 24 часа и более (до госпитализации) или в течение первых трех дней госпитализации. Среди клинических критериев выделяют: первичные (тяжелое кардиальное поражение, включая миокардит, перикардит, дилатацию КА / аневризму, впервые развившуюся право- или левожелудочковую дисфункцию (фракция выброса ЛЖ $< 50\%$); атриовентрикулярная блокада II или III степени, желудочковая тахикардия; сыпь и негнойный конъюнктивит) и вторичные (впервые появившиеся неврологические симптомы (энцефалопатия у пациента без предшествующего нейрокогнитивного дефицита, судороги, менингеальные признаки, периферическая невропатия (включая синдром Гийена–Барре); шок или гипотензия, не связанная с медицинскими вмешательствами; абдоминальные боли, рвота или диарея; тромбоцитопения (тромбоциты $< 150 \times 10^9/\text{л}$)). Лабораторные критерии подразумевают наличие признаков воспаления (повышенные уровни по меньшей мере двух из следующих показателей: СОЭ, СРБ, ферритин, ИЛ-6, прокальцитонин) и SARS-CoV-2 инфекции (положительный тест на текущую или в недавнем прошлом SARS-CoV-2 (ПЦР, серологические тесты или детекция антигена)). Следует отметить, что все указанные критерии должны быть выполнены к концу 3-го дня пре-

бывания в больнице (где датой госпитализации является больничный день 0).

У пациентов, которые не соответствуют критериям MIS-A, следует исключать другие заболевания, продолжая при этом наблюдение и лечение, особенно в случае подтвержденной связи, в том числе эпидемиологической, с SARS-CoV-2. Необходимо также дифференцировать данный синдром от волнообразного течения острого периода COVID-19. В этом могут помочь повторные исследования на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР и серологические тесты на наличие антител. При этом нужно иметь в виду, что у ряда коморбидных пациентов образование антител может быть более поздним и в течение длительного времени может наблюдаться положительный тест на РНК SARS-CoV-2.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА У ВЗРОСЛЫХ

Дифференциальную диагностику МВС проводят с другими состояниями, сопровождающимися иммуновоспалительными реакциями, со схожими клиническими проявлениями: болезнью Кавасаки (БК), вторичным гемофагоцитарным синдромом (ГС) при гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе (ГЛГ) и синдромом токсического шока (СТШ).

Как правило, от БК дифференцируют прежде всего MIS-C у детей (преимущественно в возрасте до 5 лет). Известно, что это заболевание крайне редко встречается у взрослых; в то же время определенные ее признаки наблюдаются при MIS-A, поэтому необходимо сделать акцент на особенностях анамнеза и клинической картины заболевания пациента, не свойственных БК [24, 26]. Так, симптомы поражения ЖКТ, типичные для MIS-A, такие как абдоминальные боли, рвота, диарея, для БК не характерны. Очевидно также, что для MIS-A более типичны высокие уровни маркеров воспаления, тропонина и NT-proBNP, более выражены анемия, лимфопения и тромбоцитопения [6, 26, 29, 30]. При MIS-A чаще развиваются шок или гипотензия, требующие применения вазопрессоров, изменения на ЭКГ [7, 26]. Частота развития шока при БК составляет не более 5%, тогда как при MIS-A этот показатель равен 80% [7, 24, 26]. Поражение КА при МВС протекает в легкой форме и выявляется на ранней стадии заболевания. Умеренная коронарная дилатация обусловлена возникающей дисфункцией и отеком эндотелиальных клеток

посредством повышения уровня циркулирующих ЦТ. При БК поражение КА достигает максимальных значений после ремиссии лихорадки: инфильтрация КА воспалительными клетками с последующим разрушением эластиновых и коллагеновых волокон, потерей структурной целостности и формированием аневризмы [15, 16].

Вирусные инфекции, как и MIS-A, могут протекать с мультисистемным поражением. Так, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) способен вызывать поражение центральной нервной системы, печени, легких и сердца [26, 33]. ВЭБ и другие вирусы могут индуцировать гипериммунное воспаление, сходное с таковым при MIS-A, приводя к развитию вторичного ГС, ассоциированного с инфекцией. ГС, как и MIS-A, сопровождается лихорадкой, лимфоаденопатией, развитием неврологических расстройств, различных видов сыпи на коже, гепато- и спленомегалией, тромбоцитопенией, лейкопенией, повышением уровня ферритина, ЛДГ [4]. Однако при MIS-A будут отсутствовать такие характерные для ГС изменения, как снижение активности NK-клеток, повышение уровня растворимого sCD25 в крови, гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе. Многие вирусы могут также оказывать прямое токсическое действие на кардиомиоциты и индуцировать миокардиты, приводящие к СН [33], в то время как при MIS-A дисфункция миокарда, скорее всего, носит транзиторный характер и, как правило, разрешается без последствий [9, 17, 25, 34].

Кожные симптомы MIS-A (полиморфные высыпания) необходимо дифференцировать от СТШ стафилококковой или стрептококковой этиологии. К общим проявлениям этих патологических состояний относятся лихорадка, шок, кожные сыпи, конъюнктивит чаще наблюдаются при стафилококковом шоке. Абдоминальные симптомы являются типичными для MIS-A, при этом профузная диарея с гипотензией чаще сопутствует стафилококковому, чем стрептококковому токсическому шоку. Для шока не характерны такие часто наблюдаемые при MIS-A проявления, как головная боль и респираторные симптомы [30].

Кроме того, клинические проявления MIS-A могут быть схожи с системной гипериммунной реакцией при продолжающейся симптоматической (подострой) коронавирусной инфекцией (признаки и симптомы COVID-19 продолжительностью от 4 до 12 недель) и состоянием после COVID-19 (постковидный синдром свыше 12 недель).

ЛЕЧЕНИЕ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА У ВЗРОСЛЫХ

В настоящее время нет рекомендаций по лечению MIS-A, основанных на принципах доказательной медицины. Лечение MIS-A обычно основывается на рекомендациях, разработанных для MIS-C [18, 20], и включает в себя внутривенное введение иммуноглобулина человека против COVID-19 (КОВИД-глобулин), глюкокортикостероидов (ГКС), ингибиторов ИЛ-6, ИЛ-1. Антикоагулянты в лечебных дозах назначают длительно (особенно в случае формирования аневризм КА). При необходимости проводят плазмообмен (до 1,5 объема циркулирующей плазмы). Интенсивная терапия, включающая инотропные препараты и вазопрессоры либо экстракорпоральную мембранную оксигенацию, либо временные вспомогательные устройства для левого и правого желудочков, искусственную вентиляцию легких, применяется дополнительно при наличии показаний [5, 19, 30, 31].

Терапией первой линии является применение инъекционных форм системных ГКС: метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг ежедневно (до 1 г в сутки); при тяжелых случаях — в режиме пульс-терапии в дозе 30 мг/кг (1 раз в сутки) до 1–3 дней, с последующим постепенным снижением (до 2 мг/кг в сутки) в течение нескольких недель и полной отменой. К схеме терапии первой линии MIS-A также относится КОВИД-глобулин, применяемый однократно в дозе 2 г/кг в виде внутривенных инфузий в течение не менее 8–12 часов. В случае отсутствия или при слабом эффекте (стойкая лихорадка и/или продолжающееся тяжелое поражение органов) возможно введение второй дозы иммуноглобулина. При поражении сердца или состояниях, подобных ГЛГ или СТШ, возможно комбинированное применение ГКС и иммуноглобулина.

В случае рефрактерного течения применяется вторая линия терапии в виде назначения одного из генно-инженерных биологических препаратов: рекомбинантный рецепторный антагонист (анакинра в дозе 4–6 мг/кг однократно подкожно или внутривенно (не более 1 часа)), ингибитор фактора некроза опухоли α (инфликсимаб в дозе 5–10 мг/кг в сутки однократно внутривенно), ингибитор ИЛ-6 (тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг однократно внутривенно (при недостаточном эффекте двукратно, через 8 часов)) [18, 20].

Описаны отдельные случаи успешного применения колхицина и монтелукаста [14].

Критерии для определения показаний к назначению разных схем терапии пациентов с MIS-A до настоящего момента не разработаны. Начало терапии с применением ГКС и/или препаратов иммуноглобулина человека против COVID-19 может предотвратить тяжелые исходы [17, 23, 25, 26, 31, 34, 39]. В то же время в условиях своевременно проведенной интенсивной помощи быстрый клинический ответ с нормализацией температуры и провоспалительных маркеров подтверждает диагноз MIS-A.

После перенесенного MIS-A за пациентами следует наблюдать в течение 1–2 месяцев, а через 6 недель после выписки проводить повторную ЭхоКГ [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важно заподозрить и идентифицировать MIS-A как отсроченный иммунологический ответ на инфекцию SARS-CoV-2 у взрослых. На ранней стадии заболевания диагноз MIS-A основывается исключительно на клинических симптомах и истории болезни пациента, что значительно затрудняет постановку диагноза на практике. Прогноз заболевания зависит от ранней диагностики и своевременной иммуномодулирующей терапии. В настоящий момент не верифицированы факторы риска развития MIS-A и однозначно не определены меры профилактики его развития.

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

- Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю. и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(3):219–229.
- Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». *Терапия*. 2022;1(Приложение):1–147.
- Министерство здравоохранения России. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 от 26.10.2023. Доступен по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/609/original/BMP_short_V18.pdf (дата обращения: 25.07.2024).
- Потапенко В.Г., Потихонова Н.А., Байков В.В. и др. Вторичный гемофагоцитарный синдром у взрослых в клинической практике гематолога: обзор литературы и собственные данные. *Клиническая онкогематология*. 2015;8(2):169–184.
- Amato M.K., Hennessy C., Shah K. et al. Multisystem inflammatory syndrome in an adult. *J Emerg Med*. 2021;61(1):1–3. DOI: 10.1016/j.jemermed.2021.02.007.
- Atchessi N., Edjoc R., Striha M. et al. Epidemiologic and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in adults: a rapid review. *Canada Communicable Disease Report*. 2021;47(7-8):305–315. DOI: 10.14745/ccdr.v47i78a03.
- Bastug A., Aslaner H., Aybar Bilir Y. et al. Multiple system inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in an adult and an adolescent. *Rheumatology International*. 2021;41(5):993–1008. DOI: 10.1007/s00296-021-04843-1.
- Belay E.D., Abrams J., Oster M.E. et al. Trends in geographic and temporal distribution of US children with multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic. *JAMA Pediatrics*. 2021;175(8):837–845.
- Belhadj Z., Méot M., Bajolle F. et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429–436. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
- Carvalho V., Damasco P.H., Mello T.S. et al. Para-aortic lymphadenopathy associated with adult COVID-19 multisystem inflammatory syndrome. *BMJ Case Rep*. 2021;14(12):246884. DOI: 10.1136/bcr-2021-246884.
- Costa A.E., Bernasconi N.S., Trendelenburg M. et al. Severe myopathy complicating multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in a young man. *BMJ Case Reports CP*. 2022;15:250054. DOI: 10.1136/bcr-2022-250054.
- DeBiasi R.L., Song X., Delaney M. et al. Severe coronavirus disease-2019 in children and young adults in the Washington, DC, Metropolitan Region. *J. Pediatr*. 2020;223:199–203. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.05.007.
- DeCuir J., Baggs J., Melgar M. et al. Identification and description of patients with multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection using the Premier Healthcare Database. *Epidemiology and Infection*. 2022;150:26. DOI: 10.1017/s0950268822000024.
- Downing S., Chauhan V., Chaudry I.H. et al. Colchicine, Aspirin, and Montelukast — A Case of Successful Combined Pharmacotherapy for Adult Multisystem Inflammatory Syndrome in COVID-19. *J Glob Infect Dis*. 2020;12(4):221–224. DOI: 10.4103/jgid.jgid_296_20.
- Farooqi K.M., Chan A., Weller R.J. et al. Longitudinal Outcomes for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*. 2021;148(2):e2021051155. DOI: 10.1542/peds.2021-051155.
- Feldstein L.R., Tenforde M.W., Friedman K.G. et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared with Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1074–1087. DOI: 10.1001/jama.2021.2091.
- Gurin M.I., Lin Y.J., Bernard S. et al. Cardiogenic shock complicating multisystem inflammatory syndrome following COVID-19 infection: a case report. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):522. DOI: 10.1186/s12872-021-02304-y.
- Henderson L.A., Canna S.W., Friedman K.G. et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(4):1–20. DOI: 10.1002/art.42062.
- Hookham L., Fisher C., Manson J.J. et al. Understanding the diagnosis and management of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in the UK: results of a national Delphi process. *Clinical Medicine (London, England)*. 2022;22(3):266–270. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0700.
- Hosseini P., Fallahi M.S., Erabi G. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome and Autoimmune Diseases Following COVID-19: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Front Mol Biosci*. 2022;9:804109. DOI: 10.3389/fmolb.2022.804109.
- Jones V.G., Mills M., Suarez D. et al. COVID-19 and Kawasaki disease: Novel virus and novel case. *Hosp Pediatr*. 2020;10(6):537–540. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123.
- Kumar M.A., Krishnaswamy M., Arul J.N. Post COVID-19 sequelae: Venous thromboembolism

- complicated by lower GI bleed. *BMJ Case Rep.* 2021;14(1):241059. DOI: 10.1136/bcr-2020-241059.
23. Kunal S., Ish P., Sakthivel P. et al. The emerging threat of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in COVID-19: A systematic review. *Heart Lung.* 2022;54:7–18. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2022.03.007.
 24. McCrindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(17):927–999. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000703.
 25. Mittal N., Abohelwa M., Brogan J. et al. A case report of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) associated with heart failure. *Eur Heart J Case Rep.* 2021;5(10):381. DOI: 10.1093/ehjcr/ytab381.
 26. Morris S.B., Schwartz N.G., Patel P. et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection — United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(40):1450–1456. DOI: 10.15585/mmwr.mm6940e1.
 27. Multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) case definition information for healthcare providers. Centers for Disease Control and Prevention. Доступен по: <https://www.cdc.gov/mis/hcp/case-definition-reporting> (дата обращения: 25.07.2024).
 28. Nawfal O., Toufaily H., Dib G. et al. New-onset refractory status epilepticus as an early manifestation of multisystem inflammatory syndrome in adults after COVID-19. *Epilepsia.* 2022;63(5):51–56. DOI: 10.1111/epi.17231.
 29. Parums D.V. Editorial: Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A) and the Spectrum of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2021;27:935005. DOI: 10.12659/MSM.935005.
 30. Patel P., DeCuir J., Abrams J. et al. Clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in adults: A systematic review. *JAMA Netw. Open.* 2021;4(9):2126456. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.26456.
 31. Qamar M.A., Afzal S.S., Dhillon R.A. et al. A global systematic review and meta-analysis on the emerging evidence on risk factors, clinical characteristics, and prognosis of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A). *Annals of Medicine and Surgery.* 2023;85(9):4463–4475. DOI: 10.1097/ms9.0000000000000732.
 32. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10237):1607–1608.
 33. Schultz J.C., Hilliard A.A., Cooper L.T. Jr. et al. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(11):1001–9. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60670-8.
 34. Shen M., Milner A., Foppiano Palacios C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) associated with SARS-CoV-2 infection with delayed-onset myocarditis: case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2021;5:470. DOI: 10.1093/ehjcr/ytab470.
 35. Stratton C.W., Tang Y.W., Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. *J Med Virol.* 2021;93:1320–1342. DOI: 10.1002/jmv.26610.
 36. Tahaghoghi-Hajghorbani S., Zafari P., Masoumi E. et al. The role of dysregulated immune responses in COVID-19 pathogenesis. *Virus Res.* 2020;290:198197. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198197.
 37. Townsend L., Fogarty H., Dyer A. et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J. Thromb Haemost.* 2021;19(4):1064–1070. DOI: 10.1111/jth.15267.
 38. Vogel T.P., Top K.A., Karatzios C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2021;39(22):3037–3049. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.01.054.
 39. Vujaklija Brajković A., Zlopaša O., Gubarev Vrdoljak N. et al. Acute liver and cardiac failure in multisystem inflammatory syndrome in adults after COVID-19. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2021;45(3):101678. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101678.
 40. Weatherhead J.E., Clark E., Vogel T.P. et al. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J. Clin Invest.* 2020;130(12):6194–6197. DOI: 10.1172/JCI145301.
 41. Weisberg S.P., Connors T.J., Zhu Y. et al. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nat Immunol.* 2021;22(1):25–31. DOI: 10.1038/s41590-020-00826-9.
 42. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. May 15, 2020. Доступен по: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (дата обращения: 09.11.2023).
 43. Yamada Y., Fujinami K., Eguchi T. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults after Mild SARS-CoV-2 Infection, Japan. *Emerging Infectious Diseases.* 2021;27(6):1740–1742. DOI: 10.3201/eid2706.210728.

REFERENCES

1. Kantemirova M.G., Novikova Yu.Yu., Ovsyannikov D Yu. i dr. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with new coronavirus infection (COVID-19): current information and clinical observation. *Pediatriceskaya farmakologiya.* 2020;17(3):219–229. (In Russian).
2. Metodicheskie rekomendatsii “Osobennosti techeniya Long-COVID-infektsii. Terapevticheskie i reabilitatsionnye meropriyatiya”. *Terapiya.* 2022;1(Prilozhenie):1–147. (In Russian).

3. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossii. Vremennyye metodicheskie rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu novoy koronavirusnoj infektsii (COVID-19). Versiya 18 ot 26.10.2023. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/609/original/BMP_short_V18.pdf (accessed: 25.07.2024). (In Russian).
4. Potapenko V.G., Potikhonova N.A., Bajkov V.V. i dr. Secondary hemophagocytic syndrome in adults in the clinical practice of a hematologist: a review of the literature and own data. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2015;8(2):169–184. (In Russian).
5. Amato M.K., Hennessy C., Shah K. et al. Multisystem inflammatory syndrome in an adult. *J Emerg Med*. 2021;61(1):1–3. DOI: 10.1016/j.jemermed.2021.02.007.
6. Atchessi N., Edjoc R., Striha M. et al. Epidemiologic and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in adults: a rapid review. *Canada Communicable Disease Report*. 2021;47(7-8):305–315. DOI: 10.14745/ccdr.v47i78a03.
7. Bastug A., Aslaner H., Aybar Bilir Y. et al. Multiple system inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in an adult and an adolescent. *Rheumatology International*. 2021;41(5):993–1008. DOI: 10.1007/s00296-021-04843-1.
8. Belay E.D., Abrams J., Oster M.E. et al. Trends in geographic and temporal distribution of US children with multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic. *JAMA Pediatrics*. 2021;175(8):837–845.
9. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F. et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429–436. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
10. Carvalho V., Damasco P.H., Mello T.S. et al. Para-aortic lymphadenopathy associated with adult COVID-19 multisystem inflammatory syndrome. *BMJ Case Rep*. 2021;14(12):246884. DOI: 10.1136/bcr-2021-246884.
11. Costa A.E., Bernasconi N.S., Trendelenburg M. et al. Severe myopathy complicating multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in a young man. *BMJ Case Reports CP*. 2022;15:250054. DOI: 10.1136/bcr-2022-250054.
12. DeBiasi R.L., Song X., Delaney M. et al. Severe coronavirus disease-2019 in children and young adults in the Washington, DC, Metropolitan Region. *J Pediatr*. 2020;223:199–203. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.05.007.
13. DeCuir J., Baggs J., Melgar M. et al. Identification and description of patients with multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection using the Premier Healthcare Database. *Epidemiology and Infection*. 2022;150:26. DOI: 10.1017/S0950268822000024.
14. Downing S., Chauhan V., Chaudry I.H. et al. Colchicine, Aspirin, and Montelukast – A Case of Successful Combined Pharmacotherapy for Adult Multisystem Inflammatory Syndrome in COVID-19. *J Glob Infect Dis*. 2020;12(4):221–224. DOI: 10.4103/jgid.jgid_296_20.
15. Farooqi K.M., Chan A., Weller R.J. et al. Longitudinal Outcomes for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*. 2021;148(2):e2021051155. DOI: 10.1542/peds.2021-051155.
16. Feldstein L.R., Tenforde M.W., Friedman K.G. et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared with Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1074–1087. DOI: 10.1001/jama.2021.2091.
17. Gurin M.I., Lin Y.J., Bernard S. et al. Cardiogenic shock complicating multisystem inflammatory syndrome following COVID-19 infection: a case report. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):522. DOI: 10.1186/s12872-021-02304-y.
18. Henderson L.A., Canna S.W., Friedman K.G. et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(4):1–20. DOI: 10.1002/art.42062.
19. Hookham L., Fisher C., Manson J.J. et al. Understanding the diagnosis and management of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in the UK: results of a national Delphi process. *Clinical Medicine (London, England)*. 2022;22(3):266–270. DOI: 10.7861/clinmed.2021-0700.
20. Hosseini P., Fallahi M.S., Erabi G. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome and Autoimmune Diseases Following COVID-19: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Front Mol Biosci*. 2022;9:804109. DOI: 10.3389/fmolb.2022.804109.
21. Jones V.G., Mills M., Suarez D. et al. COVID-19 and Kawasaki disease: Novel virus and novel case. *Hosp. Pediatr*. 2020;10(6):537–540. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123.
22. Kumar M.A., Krishnaswamy M., Arul J.N. Post COVID-19 sequelae: Venous thromboembolism complicated by lower GI bleed. *BMJ Case Rep*. 2021;14(1):241059. DOI: 10.1136/bcr-2020-241059.
23. Kunal S., Ish P., Sakthivel P. et al. The emerging threat of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in COVID-19: A systematic review. *Heart Lung*. 2022;54:7–18. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2022.03.007.
24. McCrindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):927–999. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000703.
25. Mittal N., Abohelwa M., Brogan J. et al. A case report of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) associated with heart failure. *Eur Heart J Case Rep*. 2021;5(10):381. DOI: 10.1093/ehjcr/ytab381.

26. Morris S.B., Schwartz N.G., Patel P. et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection — United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(40):1450–1456. DOI: 10.15585/mmwr.mm6940e1.
27. Multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) case definition information for healthcare providers. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/mis/hcp/case-definition-reporting> (accessed: 25.07.2024).
28. Nawfal O., Toufaily H., Dib G. et al. New-onset refractory status epilepticus as an early manifestation of multisystem inflammatory syndrome in adults after COVID-19. *Epilepsia.* 2022;63(5):51–56. DOI: 10.1111/epi.17231.
29. Parums D.V. Editorial: Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A) and the Spectrum of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2021;27:935005. DOI: 10.12659/MSM.935005.
30. Patel P., DeCuir J., Abrams J. et al. Clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in adults: A systematic review. *JAMA Netw. Open.* 2021;4(9):2126456. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.26456.
31. Qamar M.A., Afzal S.S., Dhillon R.A. et al. A global systematic review and meta-analysis on the emerging evidence on risk factors, clinical characteristics, and prognosis of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A). *Annals of Medicine and Surgery.* 2023;85(9):4463–4475. DOI: 10.1097/ms9.0000000000000732.
32. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10237):1607–1608.
33. Schultz J.C., Hilliard A.A., Cooper L.T. Jr. et al. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(11):1001–9. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60670-8.
34. Shen M., Milner A., Foppiano Palacios C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) associated with SARS-CoV-2 infection with delayed-onset myocarditis: case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2021;5:470. DOI: 10.1093/ehjcr/ytab470.
35. Stratton C.W., Tang Y.W., Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. *J. Med. Virol.* 2021;93:1320–1342. DOI: 10.1002/jmv.26610.
36. Tahaghoghi-Hajghorbani S., Zafari P., Masoumi E. et al. The role of dysregulated immune responses in COVID-19 pathogenesis. *Virus Res.* 2020;290:198197. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198197.
37. Townsend L., Fogarty H., Dyer A. et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J. Thromb Haemost.* 2021;19(4):1064–1070. DOI: 10.1111/jth.15267.
38. Vogel T.P., Top K.A., Karatzios C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2021;39(22):3037–3049. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.01.054.
39. Vujaklija Brajković A., Zlopaša O., Gubarev Vrdoljak N. et al. Acute liver and cardiac failure in multisystem inflammatory syndrome in adults after COVID-19. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2021;45(3):101678. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101678.
40. Weatherhead J.E., Clark E., Vogel T.P. et al. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J. Clin Invest.* 2020;130(12):6194–6197. DOI: 10.1172/JCI145301.
41. Weisberg S.P., Connors T.J., Zhu Y. et al. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nat Immunol.* 2021;22(1):25–31. DOI: 10.1038/s41590-020-00826-9.
42. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. May 15, 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (accessed: 09.11.2023).
43. Yamada Y., Fujinami K., Eguchi T. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults after Mild SARS-CoV-2 Infection, Japan. *Emerging Infectious Diseases.* 2021;27(6):1740–1742. DOI: 10.3201/eid2706.210728.