

УДК 616.9-036.869

КАВАСАКИ-ПОДОБНЫЙ СИНДРОМ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

И.С. Сабиров

Эпидемиологические данные из многих стран сообщают о низкой заболеваемости и небольшой потребности в госпитализации детей. Тем не менее до 10 % госпитализированных детей в возрасте до 1 года нуждаются в госпитализации в отделения интенсивной терапии. Хотя инфекция SARS-CoV-2 у детей в большинстве случаев имеет легкое клиническое течение, у некоторых пациентов может быть тяжелое заболевание, требующее респираторной и гемодинамической поддержки. ВОЗ предварительно назвала эту новую патологическую ситуацию в период пандемии «мультисистемным воспалительным синдромом у детей и подростков, хронологически связанным с COVID-19». В обзорной статье представлены научные данные мультисистемного воспалительного синдрома у детей и подростков, хронологически связанного с COVID-19. Рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины, возможностей диагностики гипервоспалительных проявлений новой коронавирусной инфекции у детей и подростков, напоминающей классическую картину болезни Kawasaki.

Ключевые слова: COVID-19; детский мультисистемный воспалительный синдром; синдром Kawasaki; болезнь Kawasaki.

ЖАҢЫ КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСЫНДА (COVID-19) КАВАСАКИ СЫЯКТУУ СИНДРОМ

И.С. Сабиров

Көптөгөн өлкөлөрдөн алынган эпидемиологиялык маалыматтар балдардын ооруга чалдыгуу денгээли төмөн жана ооруканага жаткырууга муктаждык анча чоң эмес экендигин билдирет. Ошого карабастан, 1 жашка чейинки ооруканага жаткырылган балдардын 10 % га чейинки бөлүгү интенсивдүү терапия бөлүмүндө дарылоого муктаж болууда. Балдарда SARS-CoV-2 инфекциясы көпчүлүк учурларда клиникалык жеңил өтсө да, айрым бейтаптар респиратордук жана гемодинамикалык колдоону талап кылган олуттуу ооруга чалдыгышы мүмкүн. Дүйнөлүк саламаттык сактоо уюму пандемия мезгилинде бул жаңы патологиялык кырдаалды «COVID-19 менен хронологиялык байланышта болгон балдардагы жана өспүрүмдөрдөгү мультисистемалуу сезгенүү синдрому» деп атады. Обзордук макалада COVID-19 менен хронологиялык байланышта болгон балдардагы жана өспүрүмдөрдөгү мультисистемалуу сезгенүү синдрому менен байланышкан илимий далилдер келтирилген. Балдардагы жана өспүрүмдөрдөгү Kawasaki оорусунун классикалык көрүнүшүнө окшогон жаңы коронавирус инфекциясынын этиологиясы, патогенези, клиникалык көрүнүшү, гипер сезгенүү көрүнүштөрүн диагностикалоо мүмкүнчүлүктөрү жөнүндө маселелер каралат.

Түйүндүү сөздөр: COVID-19; балдардын мультисистемалуу сезгенүү синдрому; Kawasaki синдрому; Kawasaki оорусу.

KAWASAKI-LIKE SYNDROME IN NOVEL CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

I.S. Sabirov

Epidemiological data from many countries report low morbidity and small hospitalization requirements for children. However, up to 10 % of hospitalized children under 1 year of age require hospitalization in an intensive care unit. Although SARS-CoV-2 infection in children in most cases has a mild clinical course, some patients may have a serious

illness that requires respiratory and hemodynamic support. WHO tentatively called this new pathological situation during the pandemic "multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents, chronologically associated with COVID-19". This review article presents the scientific evidence for multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents chronologically associated with COVID-19. The issues of etiology, pathogenesis, clinical picture, possibilities of diagnostics of hyperinflammatory manifestations of new coronavirus infection in children and adolescents, which resemble the classic picture of Kawasaki disease, are considered.

Keywords: COVID-19; childhood multisystem inflammatory syndrome; Kawasaki syndrome; Kawasaki disease.

Введение. По состоянию на 15 октября 2020 года SARS-CoV-2 стал причиной 38 735 268 заражений инфекций и 1 100 870 смертей во всем мире, но данные об эпидемиологических и клинических характеристиках инфицированных детей ограничены [1–3]. У взрослых COVID-19 проявляется классическими симптомами, которые варьируют от тяжелой интерстициальной пневмонии до гиперактивации воспалительного каскада («цитокиновый шторм») с развитием полиорганной недостаточности с поражением не только респираторной системы [4, с. 43–49; 5, с. 5–57; 6]. У детей поражение дыхательных путей протекает в легкой форме, благоприятно и почти не приводит к летальному исходу [7–9]. Согласно отчету американских ученых, среди 149 082 случаев заболевания, зарегистрированных в США до 2 апреля 2020 года, у детей наблюдались менее серьезные симптомы COVID-19. Лихорадка, кашель или одышка наблюдались у 73 % детей по сравнению с 93 % – у взрослых. Кроме того, пациенты детского возраста реже сообщали о миалгии, боли в горле, головной боли и диарее. Есть несколько объяснений возможных причин того, что у детей болезнь протекает относительно легко. Помимо того, что дети реже занимаются активным отдыхом на свежем воздухе, они обладают рядом характеристик, которые защищают их от инфекции SARS-CoV-2 [10]. У них более здоровый дыхательный аппарат и другая экспрессия рецепторов в нижних дыхательных путях. Кроме того, Sinaei R. et al. полагают, что набор характеристик иммунной системы, включая менее активную адаптивную систему, помимо предварительного мощного врожденного ответа, конституциональный более высокий уровень количества лимфоцитов, тренированный иммунитет с перекрестно-реактивными нейтрализующими антителами, отсутствие эффектов старения и взаимодействие между иммунной системой и дыхательными путями, могут защитить детей от инфекции SARS-CoV-2 [11]. Однако в настоящее время появляется все больше информации о пациентах детского возраста с гипертрофической реакцией, напоминающей болезнь Kawasaki с характерными аневризматическими изменениями коронарных артерий [12–14].

Этиология и патогенез болезни Kawasaki и Kawasaki-подобного синдрома, хронологически связанного с COVID-19

Несмотря на то, что прошло полвека с тех пор, как болезнь Kawasaki была впервые зарегистрирована в Японии [15], причина этого состояния остается неизвестной, однако эпидемиологические данные предполагают, что болезнь Kawasaki может быть вызвана обычным инфекционным агентом. Некоторые патогены, такие как ретровирусы [16], вирус Эпштейна – Барра [17], парвовирус B19 [18] и хламидиоз [19], были предложены различными исследователями как возможно важные триггеры в патогенезе болезни Kawasaki. Однако в этих исследованиях либо отсутствовали контрольные субъекты, либо они контролировались плохо, и точная связь между какими-либо из этих патогенов и болезнью Kawasaki не была установлена. Имеются также данные, указывающие на вероятную вирусную этиологию болезни [20–23]. К вирусам, связанным с болезнью Kawasaki, относятся вирус гриппа, энтеровирус, аденовирус, парвовирус, риновирус, респираторно-сингициальный вирус, ветряная оспа, вирус Эпштейна – Барра, кори и флавивирус лихорадки денге [24–26], причем некоторые дети могут быть генетически предрасположены к более устойчивой воспалительной реакции на определенные вирусы. Таким образом, хотя причина болезни Kawasaki остается неизвестной, однако имеются свидетельства [27], предполагающие, что инфекционный агент запускает каскад, вызывающий болезнь.

У взрослых COVID-19 обычно характеризуется тяжелой интерстициальной пневмонией и гиперактивацией воспалительного каскада [9; 28; 29, с. 75–82]. У детей поражение дыхательных путей

протекает мягко, летальных исходов в этой возрастной группе почти не зарегистрировано [10, 30, 31]. Тем не менее дыхательные пути, по-видимому, не единственная система, восприимчивая к инфекции SARS-CoV-2 [32, с. 49–58; 33, с. 35–41; 34]. Все больше данных свидетельствует о том, что повреждение тканей при COVID-19 в основном опосредуется врожденным иммунитетом хозяина [35, 36]. COVID-19 характеризуется «цитокиновым штормом», напоминающим активацию макрофагов, наблюдаемую при вирусном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе [37].

Болезнь Kawasaki – это острый и обычно самоограничивающийся васкулит сосудов среднего калибра, который почти исключительно поражает детей [15, 38]. В острой фазе заболевания у пациентов с болезнью Kawasaki может наблюдаться гемодинамическая нестабильность, состояние, известное как шоковый синдром при болезни Kawasaki [39]. Другие пациенты с болезнью Kawasaki могут соответствовать критериям синдрома активации макрофагов (SAM), напоминающего вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, т. е. многие из этих пациентов имеют совокупность признаков, классифицируемых под термином «цитокиновый шторм», таких как лихорадка, лимфопения, повышенные трансаминазы, лактатдегидрогеназа, D-димер и ферритин, в соответствии с критериями SAM [37, 40].

Положительный результат на наличие антител IgG у пациентов с COVID-19 предполагает более позднее начало заболевания по сравнению с первичной инфекцией, и этот факт подтверждает гипотезу о том, что иммунный ответ на SARS-CoV-2 отвечает за развитие Kawasaki-подобного синдрома.

Клиника болезни Kawasaki и Kawasaki-подобного синдрома, хронологически связанного с COVID-19

При классической болезни Kawasaki у людей должна быть лихорадка ≥ 5 дней и они должны соответствовать как минимум 4 из 5 критериев: 1) двусторонний конъюнктивит; 2) эритема рта или глотки, клубничная язва или стоматит; 3) полиморфная сыпь; 4) эритема или отек рук или ног; 5) негнойная шейная лимфаденопатия – или соответствует по крайней мере 3 из этих критериев и имеет доказательства аномалий коронарных артерий [41]. Может возникнуть *неполная или атипичная болезнь Kawasaki*, при которой полностью эти критерии не наблюдаются, но могут привести к *аневризмам коронарных артерий* [42]. Есть данные, свидетельствующие о том, что болезнь Kawasaki может быть вызвана реакцией на инфекционный агент. Эпидемии болезни Kawasaki с волнообразным распространением наблюдались во многих странах [43]. Эпидемии обычно происходят зимой и весной. Болезнь Kawasaki редко встречается у детей младше 3 месяцев, что предполагает возможность того, что они защищены от инфекции антителами, которые пассивно приобретаются от матери. Точно так же широко распространенный иммунитет к распространенному инфекционному агенту может объяснить редкость болезни Kawasaki у взрослых.

В середине апреля 2020 г. ученые из Великобритании сообщили о восьми детях (в возрасте 4–14 лет) с гипервоспалительным шоком, демонстрирующих черты, *сходные* с атипичной болезнью Kawasaki, шоковым синдромом при болезни Kawasaki [10], или синдромом токсического шока (типичное количество – один-два ребенка в неделю), пять из которых дали положительный результат на SARS-CoV-2 или потенциально подвергались воздействию SARS-CoV-2 от членов семьи [14]. Все дети ранее были в хорошей физической форме. Шесть из детей были афро-карибского происхождения, пятеро из них были мальчиками. Все дети, кроме одного, имели вес значительно выше 75-го центиля. Клинические проявления включали лихорадку (38–40 °C), различные формы сыпи, конъюнктивит, периферический отек и общую боль в конечностях со значительными желудочно-кишечными симптомами. У всех пациентов развилось снижение артериального давления, устойчивое к объемной реанимации и потребовавшее гемодинамической поддержки с использованием норадреналина и милринона.

У большинства детей не было значительного респираторного поражения, хотя семерым пациентам потребовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) для стабилизации сердечно-сосудистой системы. Другие примечательные особенности (помимо стойкой лихорадки и сыпи) включали развитие небольших плевральных, перикардальных и асцитических выпотов, что свидетельствовало о диффузном воспалительном процессе.

Кроме того, были такие клинические проявления, как лихорадка, различной формы сыпь, конъюнктивит, периферический отек, боль в конечностях и тяжелые желудочно-кишечные симптомы. При проведении эхокардиографического обследования были обнаружены коронарные сосуды с ярким эхосигналом, которые у одного пациента после выписки из отделения интенсивной терапии (ОИТ) прогрессировали до гигантской коронарной аневризмы в течение недели. У одного ребенка развилась аритмия с рефрактерным шоком, потребовавшая экстракорпорального жизнеобеспечения, однако этот пациент впоследствии умер от обширного цереброваскулярного инфаркта. О поражении миокарда при этом синдроме свидетельствуют очень высокие уровни сердечных ферментов во время болезни [44].

Эта клиническая картина при COVID-19 представляет собой новое явление, затрагивающее ранее бессимптомных детей с инфекцией SARS-CoV-2, проявляющейся в виде гипервоспалительного синдрома с поражением многих органов, аналогичного шоковому синдрому болезни Kawasaki.

Verdoni L. et al. обнаружили 30-кратное увеличение заболеваемости Kawasaki-подобным синдромом среди детей во время пика пандемии [45]. В то время Бергамо был городом с самым высоким уровнем инфекций и смертей в Италии. В эту группу обследованных входили пять детей, у которых были признаки, сходные с болезнью Kawasaki (т. е. негнойный конъюнктивит, полиморфная сыпь, изменения слизистой оболочки и опухшие конечности). Однако у еще пятерых детей имелось менее трех диагностических клинических признаков, а пациенты, у которых отмечался более высокий уровень поражения сердца, были старше, чем больные, у которых классическая болезнь Kawasaki была диагностирована еще до пандемии COVID-19.

Важным фактом является высокая доля развития шока (у пяти из десяти детей выявлялась гипотензия, требующая объемной коррекции, а двое из десяти детей нуждались в инотропной поддержке). Большинство пациентов с Kawasaki-подобным синдромом хорошо реагировали на внутривенное введение иммуноглобулина, однако 10–20 % нуждались в дополнительном противовоспалительном лечении [46]. Восемь из десяти детей получали высокие дозы кортикостероидов в дополнение к внутривенному иммуноглобулину.

Обнаруженный у детей новый синдром, напоминающий болезнь Kawasaki (васкулит) [47], был назван «*детским мультисистемным воспалительным синдромом*», он характеризуется высокой лихорадкой, гипотензией, желудочно-кишечными симптомами и дисфункцией органов. В дальнейшем у всех пациентов может развиваться шок, рефрактерный на объемную реанимационную терапию. К другим признакам, помимо лихорадки и сыпи, относятся небольшие плевральные перикардальные и асцитические выпоты, свидетельствующие о мультисистемном воспалительном процессе [14], причем респираторные симптомы встречаются нечасто.

Несмотря на то, что этот синдром во многом напоминает болезнь Kawasaki, классические симптомы болезни Kawasaki, такие как двусторонняя инъекция конъюнктивы, клубничный язык и сыпь, не всегда присутствуют [48]. Кроме того, возраст пациентов с COVID-19 при Kawasaki-подобном синдроме был выше, чем при классической болезни Kawasaki, который обычно составляет 3 года. В Бергамо (Италия) было проведено сравнительное исследование между 19 пациентами, у которых было заболевание, подобное Kawasaki, до пандемии, с десятью пациентами, у которых после начала пандемии возникла болезнь, похожая на Kawasaki [45].

Те пациенты, которые обратились после начала пандемии, имели средний возраст 7,5 года, в то время как для другой группы средний возраст составлял 3 года, и у 50 % пациентов были неполные признаки болезни Kawasaki. Признаки и симптомы, не относящиеся к Kawasaki, включали диарею, менингеальные признаки и симптомы гипоперфузии. У большинства пациентов наблюдалась нейтрофильная гипонатриемия, гипертриглицеридемия, высокий уровень СОЭ (скорость оседания эритроцитов), СРБ, ферритин и про-BNP (натрийуретический пептид мозга) [45]. Также весьма интересным явился тот факт, что детский мультисистемный воспалительный синдром, хронологически связанный с COVID-19, чаще встречался у африканских детей, в то время как болезнь Kawasaki чаще встречается у детей азиатского происхождения, что указывает на расовую предрасположенность этих нозологий [49].

Еще одним поразительным моментом в развитии COVID-19 являются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта. SARS-CoV-2 потенциально может инфицировать энтероциты через рецепторы ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент), экспрессируются в желудочном эпителии, что может привести к диарее примерно у 1/3 инфицированных взрослых. Возникновение диареи при заболевании после COVID-19, скорее всего, не связано напрямую с инфекцией. При типичной болезни Kawasaki рвота встречается реже, чем при Kawasaki-подобном синдроме, хронологически связанном с COVID-19 [14, 50]. Синдром, связанный с COVID-19, по-видимому, проявляет больше желудочно-кишечных симптомов, таких как рвота, диарея и боль в животе, по сравнению с классической болезнью Kawasaki. Кроме того, в различных исследованиях было обнаружено, что при детском мульти-системном воспалительном синдроме, хронологически связанном с COVID-19, определяется низкое количество тромбоцитов, в то время как при болезни Kawasaki количество тромбоцитов повышенное.

Поэтому для дифференциальной диагностики весьма своевременными оказались предложенные Центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC), Королевским колледжем врачей по вопросам здоровья детей (RCPCH) и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) диагностические критерии детского мульти-системного воспалительного синдрома, хронологически связанного с COVID-19 [51–53]. Эти публикации определили несколько критериев детского мульти-системного воспалительного синдрома, так к ним были отнесены следующие симптомы:

а) у человека с возрастом менее 21 года наблюдается лихорадка ($\geq 38,0$ °C в течение ≥ 24 часов или субъективное сообщение о продолжающейся лихорадке ≥ 24 часов);

б) лабораторные признаки воспаления (повышенный уровень С-реактивного белка, скорость оседания эритроцитов, фибриноген, прокальцитонин, D-димер, ферритин, дегидрогеназа молочной кислоты, интерлейкин-6, повышенный уровень нейтрофилов, низкий уровень лимфоцитов и низкий уровень альбумина);

в) с вовлечением мульти-системных (≥ 2) органов (например, сердечных, почечных, респираторных, гематологических, желудочно-кишечных, дерматологических или неврологических и т. д.);

г) отсутствие альтернативного диагноза;

д) положительный результат на текущую или недавнюю инфекцию COVID-19.

Профилактика. Лучший способ предупреждения детского мульти-системного воспалительного Kawasaki-подобного синдрома – это контроль взаимодействия детей с инфицированными или подозреваемыми пациентами с COVID-19, а также соблюдение всех мер предосторожности, таких как многократное мытье рук в течение не менее 20 секунд, избегание контактов с людьми, которые болеют, соблюдение социальной дистанции между ребенком и другими людьми на улице (минимум 2 метра), использование защитной маски, регулярная дезинфекция поверхностей с частым касанием [11]. Дети и родители, инфицированные COVID-19, должны получить консультацию врача относительно симптомов и немедленно обращаться к врачу. Поэтому огромная потребность в осведомленности об этом осложнении в обществе является весьма актуальной. Это необходимо, чтобы заботиться о своих детях и следовать превентивным мерам ВОЗ.

Заключение

Таким образом, различные инфекционные агенты, в том числе и вирусные респираторные инфекции, включая SAR-CoV-2, могут быть триггерами для развития мульти-системного воспалительного синдрома. Вспышки детского мульти-системного Kawasaki-подобного воспалительного синдрома, хронологически связанного COVID-19, могут возникать в странах, затронутых пандемией SARS-CoV-2, и могут также проявляться за пределами классического фенотипа болезни Kawasaki. Это состояние может быть серьезным и требует быстрого и более агрессивного лечения. Дальнейшие исследования этой патологии должны быть сосредоточены на иммунных ответах на вирусные триггеры.

Существует острая необходимость в многоцентровых международных исследованиях, чтобы лучше понять особенности, потребности и проблемы тяжелобольных детей с инфекцией SARS-CoV-2, особенно детей с уже существующими заболеваниями. Многогранный характер течения болезни

подчеркивает необходимость привлечения внимания широкой медицинской общественности к этой подгруппе детей и оптимизировать раннее распознавание и лечение с участием разных специалистов (интенсивная терапия, кардиология, инфекционные болезни, иммунология и ревматология), особенно в странах, где недавно был достигнут пик COVID-19.

Литература

1. Guan W., Ni Z., Hu., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N Engl J Med.* 2020; 382:1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report – 50. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200310-sitrep-50-covid-19.pdf?sfvrsn=55e904fb>.
3. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA.* 2020; 323 (13):1239–1242. DOI:10.1001/jama.2020.2648.
4. Муркамилов И.Т. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и нефро-церебральная система / И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев, В.В. Фомин // *The Scientific Heritage.* 2020. № 46 (3).
5. Сабиров И.С. Практические аспекты применения эзетимиба при неалкогольной жировой болезни печени / И.С. Сабиров // *The Scientific Heritage.* 2020. № 47-2 (47).
6. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 // *N Engl J Med.* 2020 Feb 20; 382 (8):727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
7. Yonker L., Shen K., Kinane T. Lessons unfolding from pediatric cases of COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 infection // *Pediatr Pulmonol.* 2020 May; 55 (5):1085–1086. DOI: 10.1002/ppul.24748.
8. Lu X., Zhang L., Du H. et al. SARS-CoV-2 Infection in Children // *N Engl J Med.* 2020 Apr 23; 382 (17): 1663–1665. DOI:10.1056/NEJMc2005073.
9. González Cortés, R., García-Salido, A., Roca Pascual, D. et al. A multicenter national survey of children with SARS-CoV-2 infection admitted to Spanish Pediatric Intensive Care Units // *Intensive Care Med.* 2020; 46, 1774–1776. DOI:10.1007/s00134-020-06146-8.
10. Sinaei R., Pezeshki S., Parvaresh S. et al. Why COVID-19 is less frequent and severe in children: a narrative review // *World J Pediatr.* 2020. DOI:10.1007/s12519-020-00392-y.
11. Feldstein L., Rose E., Horwitz S. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents // *N Engl J Med.* 2020 Jul 23; 383 (4): 334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680.
12. Zhang M., Shi L., Li X., Lin Y., Liu Y. Clinical Analysis of Kawasaki Disease Shock Syndrome // *Chin Med J (Engl).* 2017 Dec 5; 130 (23): 2891–2892. DOI: 10.4103/0366-6999.219151.
13. Nakra N., Blumberg D., Herrera-Guerra A., Lakshminrusimha S. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management // *Children (Basel).* 2020; 7: 69.
14. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic // *Lancet.* 2020 May 23; 395 (10237): 1607–1608. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
15. Kawasaki T., Kosaki F., Okawa S. et al. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan // *Pediatrics.* 1974 Sep; 54 (3): 271–6. PMID: 4153258.
16. Burns J., Geha R., Schneeberger E. et al. Polymerase activity in lymphocyte culture supernatants from patients with Kawasaki disease // *Nature.* 1986 Oct 30–Nov 5; 323 (6091): 814–6. DOI:10.1038/323814a0.
17. Kikuta H., Sakiyama Y., Matsumoto S. et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA in cardiac and aortic tissues from chronic, active Epstein – Barr virus infection associated with Kawasaki disease-like coronary artery aneurysms // *J Pediatr.* 1993 Jul; 123 (1): 90–2. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)81546-x.
18. Nigro G., Zerbini M., Krzysztofiak A. et al. Active or recent parvovirus B19 infection in children with Kawasaki disease // *Lancet.* 1994 May 21; 343 (8908): 1260–1. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)92154-7.
19. Normann E., Nääs J., Gnarpe J. et al. Demonstration of Chlamydia pneumoniae in cardiovascular tissues from children with Kawasaki disease. // *Pediatr Infect Dis J.* 1999 Jan; 18 (1): 72–3. DOI: 10.1097/00006454-199901000-00020.
20. Giray T., Biçer S., Küçük Ö. et al. Four cases with Kawasaki disease and viral infection: aetiology or association // *Infez Med.* 2016 Dec 1; 24 (4): 340–344. PMID: 28011972.

21. *L'Huillier A., Brito F., Wagner N. et al.* Identification of Viral Signatures Using High-Throughput Sequencing on Blood of Patients With Kawasaki Disease // *Front Pediatr.* 2019 Dec 19; 7: 524. DOI: 10.3389/fped.2019.00524.
22. *Pitzer V., Burgner D., Viboud C. et al.* Modelling seasonal variations in the age and incidence of Kawasaki disease to explore possible infectious aetiologies // *Proc Biol Sci.* 2012 Jul 22; 279 (1739): 2736–43. DOI:10.1098/rspb.2011.2464.
23. *Rowley A., Baker S., Shulman S. et al.* RNA-containing cytoplasmic inclusion bodies in ciliated bronchial epithelium months to years after acute Kawasaki disease // *PLoS One.* 2008 Feb 13; 3 (2):e1582. DOI: 10.1371/journal.pone.0001582.
24. *Guleria S., Jindal A., Pandiarajan V. et al.* Dengue-Triggered Kawasaki Disease: A Report of 2 Cases // *J Clin Rheumatol.* 2018 Oct; 24 (7): 401–404. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000704.
25. *Hu P., Guan Y., Fan X. et al.* Incomplete Kawasaki disease induced by measles in a 6-month-old male infant // *Int J Dermatol.* 2016; 55:e34–e36.
26. *Huang X., Huang P., Zhang L. et al.* Influenza infection and Kawasaki disease // *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015 May-Jun; 48(3): 243–8. DOI:10.1590/0037-8682-0091-2015.
27. *Rowley A.* Is Kawasaki disease an infectious disorder? // *Int J Rheum Dis.* 2018 Jan; 21 (1): 20–25. DOI: 10.1111/1756-185X.13213.
28. *Huang C., Wang Y., Li X. et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020 Feb 15; 395 (10223): 497–506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
29. *Саби́ров И.С.* Атеросклероз и новая коронавирусная инфекция (COVID-19): в фокусе печень / И.С. Саби́ров // *Вестник КРСУ.* 2020. Т. 20. № 9.
30. *Dong Y., Mo X., Hu Y. et al.* Epidemiology of COVID-19 Among Children in China // *Pediatrics.* 2020 Jun; 145 (6): e20200702. DOI:10.1542/peds.2020-0702.
31. *Nicastro E., D'Antiga L.* Reply // *J Pediatr.* 2020 Jan; 216: 248. DOI:10.1016/j.jpeds.2019.09.046.
32. *Саби́ров И.С.* Гепатобилиарная система и новая коронавирусная инфекция (COVID-19) / И.С. Саби́ров, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин // *The Scientific Heritage.* 2020. № 49-2 (47).
33. *Саби́ров И.С.* Функциональное состояние печени и поджелудочной железы при COVID-19: взгляд терапевта // И.С. Саби́ров, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин // *The Scientific Heritage.* 2020. № 50-2 (50).
34. *Xiao F., Tang M., Zheng X. et al.* Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2 // *Gastroenterology.* 2020 May; 158 (6): 1831–1833.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.
35. *D'Antiga L.* Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic // *Liver Transpl.* 2020; (published online March 20). DOI:10.1002/lt.25756.
36. *Henderson L., Canna S., Schuler G. et al.* On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19 // *Arthritis Rheumatol.* 2020 Jul; 72 (7): 1059–1063. DOI: 10.1002/art.41285.
37. *Mehta P., McAuley D., Brown M., Sanchez E. et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet.* 2020 Mar 28; 395 (10229): 1033–1034. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
38. *Kato H., Sugimura T., Akagi T. et al.* Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients // *Circulation.* 1996 Sep 15; 94 (6): 1379–85. DOI: 10.1161/01.cir.94.6.1379.
39. *Kanegaye J.T., Wilder M.S., Molkara D. et al.* Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome // *Pediatrics.* 2009 May; 123(5): e783-9. DOI:10.1542/peds.2008-1871.
40. *Wang W., Gong F., Zhu W. et al.* Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease: more common than we thought? // *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Feb; 44 (4): 405–10. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.07.007.
41. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Red book: report of the Committee on Infectious Diseases. – American Academy of Pediatrics, 2006.
42. *Rosenfeld E.A., Corydon K.E., Shulman S.T.* Kawasaki disease in infants less than one year of age // *J Pediatr.* 1995 Apr; 126 (4): 524–9. DOI: 10.1016/s0022-3476(95)70344-6.
43. *Yanagawa H., Nakamura Y., Kawasaki T., Shigematsu I.* Nationwide epidemic of Kawasaki disease in Japan during winter of 1985–86 // *Lancet.* 1986 Nov 15; 2 (8516): 1138–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(86)90541-6.
44. *Liu P., Blet A., Smyth D., Li H.* The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system // *Circulation.* 2020; 142: 68–78. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.
45. *Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. et al.* An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study // *Lancet.* 2020; 395 (10239): 1771–1778. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31103-X.

46. *McCrindle B., Rowley A., Newburger J. et al.* Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association // *Circulation*. 2017 Apr 25; 135 (17): e927-e999. DOI:10.1161/CIR.0000000000000484.
47. *Rauf A., Vijayan A., John S.T. et al.* Multisystem inflammatory syndrome with features of atypical Kawasaki disease during COVID-19 pandemic // *The Indian J Pediatr*. 2020; 87: 745–7472-4. DOI:10.1007/s12098-020-03357-1.
48. *Ma L., Zhang Y.Y., Yu H.G.* Clinical Manifestations of Kawasaki Disease Shock Syndrome // *Clin Pediatr (Phila)*. 2018 Apr; 57 (4): 428–435. DOI:10.1177/0009922817729483.
49. *Rehman S., Majeed T., Ansari M., Al-Suhaimiuriya E.* Syndrome resembling Kawasaki disease in COVID-19 asymptomatic children // *J InfectPublic Health*. 2020. DOI:10.1016/j.jiph.2020.08.003.
50. *Lamers M., Beumer J., van der Vaart J. et al.* SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes // *Science*. 2020 Jul 3; 369 (6499): 50–54. DOI:10.1126/science.abc1669.
51. *Centers for Disease Control and Prevention* Emergency preparedness and response. URL: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
52. *HAN Archive-00432* Health Alert Network (HAN). Emergency.cdc.gov. URL: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
53. *Kaushik S., Aydin S., Derespina K. et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City // *J Pediatr*. 2020; 224: 24–29. DOI:10.1016/j.jpeds.2020.06.045.