

Л.А. Балыкова¹, Д.О. Владимиров¹, А.В. Краснополянская¹, О.М. Солдатов^{1,2},
Н.В. Ивянская², Н.В. Щёкина²

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19 У ДЕТЕЙ

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»
(директор медицинского института – член-корр. РАН Л.А. Балыкова),
²ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница», г. Саранск, РФ



Коронавирусная инфекция представляет особую опасность в отношении декомпенсации имеющихся хронических заболеваний и специфического поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) как в ходе острой инфекции, так и в период реконвалесценции. Цель исследования: обобщить текущие знания о потенциальном участии ССС в развитии и прогрессировании острой инфекции COVID-19 и мультисистемного воспалительного синдрома (МСВС) у детей и сформировать представление о прогностической значимости, тактике диагностики и лечения сердечных аномалий во время пандемии. Был выполнен поиск в MEDLINE, PubMed, e-library с использованием поисковых терминов «сердечно-сосудистое поражение при COVID-19/МСВС у детей», «врожденный порок сердца/легочная гипертензия/удлиненный интервал QT и COVID-19 у детей» для идентификации статей, опубликованных с 1 апреля 2020 г. по 1 мая 2021 г. Обзор данных литературы свидетельствует, что кардиальные нарушения, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией у детей, в подавляющем большинстве случаев развиваются в ходе МСВС, который проявляется фебрильной лихорадкой, внешними признаками болезни Kawasaki, гипертоническим состоянием и мультиорганным поражением с акцентом на ССС. Кардиоваскулярные симптомы возникают у абсолютного большинства детей с МСВС, причем более чем у половины пациентов – по типу дисфункции миокарда и/или шока, несколько реже – в виде изменений ЭКГ, перикардального выпота, расширения коронарных артерий. На фоне лечения стероидами, внутривенным человеческим иммуноглобулином (ВВЧИГ) и биологическими препаратами в сочетании с инотропной поддержкой почти у всех детей за несколько дней восстанавливаются морфофункциональные характеристики ССС до нормального или субнормального уровня. Потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации и летальные случаи редки. Описана также возможность развития миокардита (в том числе фатального), легочной гипертензии и сердечных аритмий, ассоциированных с COVID-19, у педиатрических пациентов с обсуждением возможных патофизиологических механизмов. Длительное наблюдение за данной категорией лиц необходимо в связи с неясным прогнозом и риском прогрессирования кардиальных проявлений. Необходимы ранняя комплексная диагностика кардиальных нарушений и мониторинг выявленных изменений у детей с МСВС и острой коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: COVID-19, дети, мультисистемный воспалительный синдром у детей, дисфункция миокарда, SARS-CoV-2-миокардит, нарушения ритма сердца.

Цит.: Л.А. Балыкова, Д.О. Владимиров, А.В. Краснополянская, О.М. Солдатов, Н.В. Ивянская, Н.В. Щёкина. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (5): 90–98.

Л.А. Balykova¹, D.O. Vladimirov¹, A.V. Krasnopol'skaya¹, O.M. Soldatov^{1,2},
N.V. Ivyanskaya², N.V. Shchekina²

CARDIOVASCULAR SYSTEM DAMAGE IN CHILDREN WITH COVID-19

¹Ogarev Mordovia State University, ²Children's Republican Clinical Hospital, Saransk, Russia

Контактная информация:

Балыкова Лариса Александровна – член-корр.
РАН, д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии,
директор медицинского института
«НИ МГУ им. Н.П. Огарева»
Адрес: Россия, 43005, г. Саранск,
ул. Большевикская, 68
Тел.: (834) 235-30-02
larisabalykova@yandex.ru
Статья поступила 12.07.21
Принята к печати 24.09.21

Contact Information:

Balykova Larisa Aleksandrovna – Corresponding
Member, RAS, D. Sc. Med., Prof., Head, Department
of Pediatrics, Director, Medical Institute Ogarev
Mordovia State University
Address: 68, Bolshevistskaya ul., Saransk,
43005, Russia
Phone: (834) 235-30-02
larisabalykova@yandex.ru
Received on Jul. 12, 2021
Submitted for publication on Sep. 24, 2021

Coronavirus infection poses a particular danger in relation to decompensation of existing chronic diseases and specific damage to the cardiovascular system (CVS) both during an acute infection and during convalescence. Objective of the study: to summarize current knowledge about the potential involvement of CVS in the development and progression of acute COVID-19 infection and multisystem inflammatory syndrome (MIS) in children and to form an sense of the predictive value, diagnostic tactics and treatment of cardiac anomalies during the coronavirus pandemic. A search was performed in MEDLINE, PubMed, e-library using the search terms «cardiovascular disease in COVID-19/MIS in children», «congenital heart disease/pulmonary hypertension/prolonged QT interval and COVID-19 in children» to identify articles published from April 1, 2020 to May 1, 2021. A literature review indicates that cardiac disorders associated with the new coronavirus infection in children, in the vast majority of cases, developed during MIS, which manifests itself in the form of febrile fever, external signs of Kawasaki disease, hyperinflammatory state and multi-organ damage with an emphasis on CVS. Cardiovascular symptoms occur in the vast majority of children with MIS, and in more than half of the patients – by the type of myocardial dysfunction and/or shock, somewhat less often – in the form of ECG changes, pericardial effusion, coronary artery ectasia. Against the background of treatment with steroids, intravenous human immunoglobulin (IVIG) and biologic drugs in combination with inotropic support in almost all children, the morphofunctional characteristics of CVS are restored to normal or subnormal levels in a few days. The need for extracorporeal membrane oxygenation and lethal cases are rare. The possibility of developing myocarditis (including fatal), pulmonary hypertension and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 in pediatric patients with discussion of possible pathophysiological mechanisms was also described. Long-term observation of this category of persons is necessary due to the uncertain prognosis and the risk of progression of cardiac manifestations. An early comprehensive diagnosis of cardiac disorders and monitoring of the identified changes in children with MIS and acute coronavirus infection are needed.

Keywords: COVID-19, children, multisystem inflammatory syndrome in children, myocardial dysfunction, SARS-CoV-2 myocarditis, cardiac arrhythmias.

For citation: L.A. Balykova, D.O. Vladimirov, A.V. Krasnopolskaya, O.M. Soldatov, N.V. Ivyanskaya, N.V. Shchekina. Cardiovascular system damage in children with COVID-19. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (5): 90–98.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, признанная ВОЗ 11 марта 2020 г. (когда общее число смертей во всем мире превысило 4000 случаев) пандемией, создала беспрецедентные проблемы для профилактической, клинической и фундаментальной медицины [1]. Первоначально считалось, что дети практически не подвержены COVID-19-инфекции, но по мере накопления клинических знаний установлено, что они составляют 7,3–13,6% заболевших, а спектр клинических проявлений у педиатрических пациентов варьирует от бессимптомных форм до полиорганной недостаточности и смерти [2, 3].

Большинство детей с симптомами COVID-19-инфекции имеют легкое заболевание, а прогрессирование до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который является отличительной чертой заболевания взрослых, встречается очень редко [4]. Смертность, связанная с COVID-19-инфекцией, также значительно ниже у детей по сравнению со взрослыми [3, 5]. Основные причины этого кроются в особенностях функционирования иммунной, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в детском возрасте и наличии перекрестно-реагирующих антител к другим коронавирусам [6].

Хотя SARS-CoV-2 первую очередь поражает дыхательную систему, для него типичен широкий спектр внелегочных проявлений, включая почечные, желудочно-кишечные, неврологические и сердечно-сосудистые симптомы [3, 4]. Если для взрослых кардиальные проявления и нарушения сердечно-сосудистой системы (ССС) при COVID-19-инфекции достаточно хорошо известны [7], то для детей они только изучаются [8].

С одной стороны, установлено, что болезни ССС во всех возрастных группах являются одним из признанных факторов, определяющих повышенный риск летальных исходов от COVID-19-инфекции [4, 7]. Наличие предшествующих заболеваний ССС повышает уровень летальности пациентов с COVID-19-инфекцией в 4,6 раза по сравнению с больными без коморбидных состояний [9]. При ретроспективном анализе историй болезней пациентов университетской клиники г. Ухань (Китай) госпитальная летальность у пациентов без болезней ССС и с нормальным уровнем сердечного тропонина (как универсального маркера повреждение миокарда) составляла 13,3%, при наличии заболеваний ССС при нормальном уровне тропонина — 37,5%, а при сочетании патологии ССС с повышенным уровнем тропонина — 69,4% [10]. У этих больных также чаще регистрировались злокачественные желудочковые аритмии и требовалась механическая искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Аналогичная зависимость была продемонстрирована и для другого маркера миокардиального повреждения и дисфункции миокарда – мозгового натрийуретического пептида (BNP) [11].

С другой стороны, частота сердечно-сосудистых фактов риска и кардиальных проявлений новой коронавирусной инфекции среди взрослых больных высока не только в острую фазу, но и в период восстановления [12, 13]. И если кардиальные последствия COVID-19-инфекции только изучаются, то «острые» кардиоваскулярные нарушения у взрослых пациентов достаточно изучены и наиболее часто включают ишемию

и инфаркт миокарда, миокардит, перикардит, аритмии, тромбоэмболии, сердечную недостаточность и внезапную сердечную смерть [14].

Что касается педиатрических пациентов, ранее существовавшие заболевания ССС, в частности врожденные пороки сердца (ВПС), по данным многоцентрового европейского исследования с участием 82 центров из 25 стран, были признаны значимыми факторами риска, требующими госпитализации пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (2,9, 1,0–8,4; $p=0,029$) [15]. Кардиальные проявления самой коронавирусной инфекции у детей и подростков в настоящее время интенсивно изучаются [8, 16].

Патофизиология миокардиального повреждения при COVID-19-инфекции

С одной стороны, факт утяжеления или провокации кардиоваскулярных заболеваний под влиянием COVID-19 отражает общую взаимосвязь между инфекционными и кардиоваскулярными заболеваниями, а с другой – уникальное повреждающее действие SARS-CoV-2 на ССС [17–19]. В конце прошлого века была опубликована экспериментальная работа, доказавшая способность сезонного коронавируса вызывать поражение сердца по типу дилатационной постмиокардитической кардиомиопатии [20].

Рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2), через связывание с которым обеспечивается проникновение SARS-CoV-2 в клетки организма, играют ключевую роль в патогенезе повреждения миокарда. Нарушение баланса компонентов РААС с пониженной регуляцией АПФ-2 и повышением уровня ангиотензина II – одна из ведущих причин тяжелых легочных, сердечных и почечных осложнений у больных коронавирусной инфекцией [19]. Дети имеют более низкую экспрессию рецепторов АПФ-2 (особенно на клетках альвеол) по сравнению со взрослыми, что может объяснить их более низкую заболеваемость и более мягкие клинические проявления SARS-CoV-2-инфекции [21].

Патофизиологический механизм воздействия SARS-CoV-2 на ССС включает как прямое вирус-опосредованное повреждение сердца и сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции и тромботической микроангиопатии, так и не прямое повреждение сердца в результате индуцированного коронавирусом у пациентов с тяжелым течением болезни цитокинового шторма со значительным повышением уровня кардиотоксического интерлейкина (IL) 6, гиперферритинемии, гиперкоагуляционного состояния и гипоксии [21].

Поражение сердца в ходе мультисистемного воспалительного синдрома (МСВС), ассоциированного с COVID-19

Наиболее часто поражение ССС у детей возникает в ходе МСВС, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией и имеюще-

го ряд клинических признаков, напоминающих болезнь Kawasaki (БК) [22–25]. Первые наблюдения нового заболевания были опубликованы в апреле–мае 2020 г. и тогда же представлены различные диагностические критерии данного состояния, наиболее употребительными из которых до настоящего времени являются критерии ВОЗ [26, 27].

Ассоциированный с SARS-CoV-2 МСВС обычно развивается у ранее здоровых детей через несколько недель после заболевания новой коронавирусной инфекцией либо контакта с больным. Универсальный признак МСВС – лихорадка. Типичны также полиорганные нарушения (легочные, почечные, абдоминальные, неврологические, сердечно-сосудистые) и изменения кожи и слизистых оболочек, характерные для БК [22–25, 28, 29]. Несмотря на внешнее сходство, большинство ученых считают БК и МСВС самостоятельными заболеваниями, имеющими ряд дифференциально-диагностических признаков, которые неоднократно обсуждались в отечественной и зарубежной литературе [23–25, 29, 30].

Помимо демографических и клиничко-лабораторных отличий, для МСВС типичны большая выраженность и широкий спектр сердечно-сосудистых нарушений, включая острое миокардиальное повреждение/миокардит с симптомами сердечной недостаточности, аритмии, шок, легочную гипертензию, тромбозы и эмболии [28, 30–32]. Гемодинамическая нестабильность миокарда и шок развиваются у 50–80% детей с МСВС, тогда как при БК вазопрессорной поддержки требуют всего 5% больных [8, 16, 31, 33].

Согласно данным европейского интернет-исследования сердечно-сосудистые нарушения зарегистрированы у абсолютного большинства пациентов с МСВС. Наиболее часто – дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и шок, реже – перикардиальный выпот, аритмии, дилатация коронарных артерий в сочетании со значительным повышением уровней сердечного тропонина и предшественника натрийуретического пептида (NTpro-BNP) [34]. E. Whittaker и соавт. [26] даже предложили выделять особый вариант МСВС с лихорадкой и сердечно-сосудистым коллапсом в сочетании с повышенными сердечными биомаркерами. Примерно у 20% пациентов развивается тяжелое критическое состояние, требующее ИВЛ, около половины детей нуждаются в инотропной поддержке и до 4% – в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [35].

Помимо левожелудочковой дисфункции, у пациентов с МСВС описаны нарушения ритма и проводимости (5–16%), вальвулит с клапанной регургитацией и перикардиальный выпот (до 20%) [26, 36, 37], а также более редкие нарушения. Так, в наблюдении Z. Belhadjer и др. у одного из 35 пациентов (2,9%) описан акинез апикального сегмента ЛЖ, соответствующий стрессорной кардиомиопатии Такоцубо [31].

Значительное повышение D-димера и фибриногена – ключевые признаки коагуляционного

профиля пациентов с МСВС и могут способствовать развитию тромбозов и эмболий (внутрисердечного, илеофemorального, легочного и др.), частота развития и тяжесть которых существенно выше, чем при БК, однако для их лечения и профилактики используют в целом сходные стратегии [38, 39].

Сердечные биомаркеры (особенно NT-pro-BNP и в меньшей степени тропонин) повышены у больных с МСВС более существенно по сравнению с пациентами с БК. Whittaker и соавт. показали, что содержание NT-pro-BNP было повышено у 83% пациентов, в то время как концентрация тропонина – у 68% [26]. Эти данные указывают на наличие сердечной недостаточности вследствие острого повреждения миокарда при МСВС, в связи с чем, по мнению Американской коллегии ревматологов, сердечные биомаркеры должны быть проанализированы у всех лихорадящих госпитализированных детей с COVID-19-инфекцией [40].

Поражение коронарных артерий при МСВС, ассоциированном с COVID-19-инфекцией

Аномалии коронарных артерий регистрируют у 7–25% детей с МСВС в виде дилатации или небольших аневризм. В ранних работах они описывались чаще, причем даже у пациентов без кожно-слизистых признаков БК [31, 36]. В более поздних работах отмечается в основном легкая дилатация коронарных артерий, у половины пациентов исчезающая до выписки, редко с развитием аневризм [26]. Хотя в бразильском исследовании коронарные аневризмы (z-score выше 2,5) были выявлены у 12 из 48 пациентов (25%) и четко ассоциированы с неадекватным лечением [41]. Очевидно, имеет значение методология исследования коронарных артерий. Так, в части исследований использовали старые критерии коронарных аневризм (>4 мм у пациентов старше 5 лет), а в другой части – новые, с оценкой размеров по z-score, что предпочтительно для исключения гипердиагностики истинных аневризм [8].

Поскольку допустимые диаметры коронарных артерий (z-score) основаны на данных, полученных при обследовании здоровых не лихорадящих детей, дилатация коронарных артерий у больных МСВС (z-score >2, но <2,5) может быть связана с транзитной коронарной вазодилатацией в ходе вирусных инфекций, как реакция на увеличение потребности миокарда в кислороде, вследствие лихорадки, тахикардии, локальной гипоксии и/или эндотелиальной дисфункции [42, 43].

Однако имеются сообщения и о больших и даже гигантских аневризмах коронарных артерий [43] и об их возможном прогрессировании, что вызывает опасения по поводу нарушения интимы коронарных артерий [44]. Позднее развитие аневризм подчеркивает необходимость последующего наблюдения за этими пациентами. Расширенная визуализация сердца с

помощью компьютерной коронароангиографии может быть необходима для детей старшего возраста с целью оценки дистальных отделов коронарных сосудов [44].

Электро- и эхокардиографические изменения при COVID-19-инфекции у детей

У взрослых пациентов в острой стадии коронавирусной инфекции описана сегментарная или глобальная дисфункция миокарда ЛЖ или обоих желудочков различной выраженности, в том числе изолированное апикальное «раздувание» и дисфункция ЛЖ по типу кардиомиопатии Токацубо в сочетании или без перикардального выпота [45]. Для педиатрической популяции систематизированные данные эхокардиографии при COVID-19 ограничиваются в основном пациентами с МСВС [41], но свидетельствуют об аналогичном характере изменений. Поскольку морфофункциональные кардиальные нарушения при COVID-19 четко коррелируют с ростом миокардиальных маркеров, наличие последних является показанием к углубленному кардиологическому обследованию. Считается, что эхокардиографию следует назначать всем детям с МСВС, детям с COVID-19, сочетающейся с симптомами БК, миокардита, кардиогенного шока или с ранее диагностированными кардиоваскулярными заболеваниями [8, 16, 40, 46].

Среди взрослых пациентов с новой коронавирусной инфекцией, госпитализированных в ОРИТ, ЭКГ-аномалии имели место в 93%. Наиболее часто отмечены неспецифические нарушения реполяризации (41%), признаки перегрузки правых отделов сердца (30%) и фибрилляция/трепетание предсердий (22%) [47]. Электрокардиографические аномалии у детей с дисфункцией миокарда, опосредованной новой коронавирусной инфекцией, также проявляются диффузными изменениями сегмента ST, инверсией T-зубца в грудных отведениях, низким вольтажом комплекса QRS в стандартных отведениях, атриоventрикулярной блокадой и дисфункцией синусового узла, реже – удлинением интервала QTc и аритмиями [48].

При детском МСВС могут наблюдаться ЭКГ-аномалии, сходные с таковыми при БК [23, 24, 45]. Причем реполяризация желудочков была нарушена даже у бессимптомных детей с инфекцией COVID-19 [8]. Исходная ЭКГ и последующее мониторирование должны быть выполнены у всех детей с COVID-19, особенно планируемых к получению препаратов, пролонгирующих QT [8, 40].

По мнению специалистов Американской коллегией ревматологов (ACR) [40], ЭКГ у детей с МСВС следует проводить как минимум каждые 48 ч во время госпитализации и контрольных визитов. При наличии аномалий ритма и проводимости пациенты должны находиться на постоянном ЭКГ-мониторинге. Эхокардиографию следует проводить исходно, как минимум на 7–14-й день и 4–6-й неделе после постановки диагноза

МСВС, для пациентов с сердечными аномалиями, возникшими в острой фазе болезни, – дополнительно через 1 год. Пациенты с дисфункцией ЛЖ и/или патологией коронарных артерий требуют более частых исследований. МРТ сердца может быть показана через 2–6 месяцев после постановки диагноза МСВС у пациентов со значительной (фракция выброса ЛЖ <50%) переходящей или стойкой дисфункцией ЛЖ в острой фазе заболевания.

Миокардит/повреждение миокарда при COVID-19-инфекции у детей

На сегодняшний день мало что известно о миокардите, вызванном SARS-CoV-2 у педиатрических пациентов. Очевидно, что он может развиваться как на фоне острой коронавирусной инфекции, так и чаще – в ходе МСВС. Сообщалось о нескольких случаях молниеносного миокардита у детей и подростков [49–51], при этом гистологическая верификация диагноза проведена лишь в единичных наблюдениях. У детей острое повреждение миокарда/миокардит, связанный с МСВС, более мягкое, чем миокардит, вызванный SARS-CoV-2, взрослых, и характеризуется умеренным повышением тропонина и быстрым восстановлением функции ЛЖ на фоне терапии. Хотя дети с миокардитом в ходе МСВС могут иметь и серьезные (в частности, аритмические) последствия [8, 16].

Симптомный миокардит/повреждение миокарда был зарегистрирован у 40–80% пациентов с МСВС [16, 34, 35, 37]. M. Pouletty и соавт. сообщают, что тяжелое состояние, требующее интенсивной терапии вследствие активного миокардита, наблюдалось примерно у 50% пациентов с МСВС преимущественно старшего возраста [52]. Однако по сравнению с другими детскими миокардитами миокардит/повреждение миокарда, связанный с МСВС, по-видимому, имеет менее тяжелое течение и быстро реагирует на лечение внутривенным человеческим иммуноглобулином (ВВЧИГ) и стероидами [25, 53, 54], не сопровождается признаками фиброза и очагового некроза по данным МРТ сердца, что свидетельствует об обратимом повреждении миокарда, и дает авторам основание предполагать, что поражение миокарда у детей и подростков связано с цитокиновым штормом, а не с прямым вирусным воздействием на миокард [54].

У некоторых детей с клиническими признаками миокардита при биопсии выявляются изменения, пограничные для лимфоцитарного миокардита [55]. В одном из метаанализов, включившем 31 исследование у взрослых пациентов с COVID-19, установлено, что 23,5% больных имели подтвержденный тестами первого и второго уровня и 76,5% – возможный миокардит, который имел достаточно тяжелые клинические проявления, приводящие в 27% к летальному исходу [56]. По-видимому, у ряда пациентов повреждение миокарда SARS-CoV-2 представляет собой потенциально новую этиологию фуль-

минантного миокардита, который может стать причиной внезапной сердечной смерти (ВСС) и который следует подозревать у пациентов с COVID-19 с острой болью в груди, изменениями сегмента ST, нарушениями ритма и нестабильностью гемодинамики [50]. Подобный случай фатального SARS-CoV-2 миокардита был описан R. Craver и соавт. у 17-летнего подростка [57], который был доставлен в отделение неотложной помощи с полной остановкой сердца после двухдневных жалоб на головную боль, головокружение, тошноту и рвоту. За месяц до этого он наблюдался с сухим кашлем и гриппоподобными симптомами. При аутопсии – диффузная эозинофильная инфильтрация и признаки некроза кардиомиоцитов. По результатам посмертных мазков из носоглотки установлен SARS-CoV-2.

Единичные описания фатального миокардита у взрослых продемонстрировали наличие не только лимфоцитарной инфильтрации и противовирусных антител, но и РНК SARS-CoV-2 в сердечной ткани методом обратнотранскриптазной ПЦР [58]. По-видимому, в реальной клинической практике имеет место сочетание прямого вирусного повреждения кардиомиоцитов и опосредованной гипервоспалением и цитокиновым штормом дисфункции миокарда, которые сочетаются с микротромбозами и васкулопатией [16, 35, 56, 59].

Легочная гипертензия и COVID-19

Легочная гипертензия у пациентов с COVID-19-инфекцией, как правило, вторична по отношению к инфекционному повреждению легочной ткани и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и ее ветвей [32]. Подобные описания редки у детей и подростков. Типичный клинический случай представлен M. Rodriguez-Gonzalez и соавт. у 6-месячного ребенка с синдромом короткой кишки, пропустившего плановый прием антикоагулянтов. Отмечались тахипноэ (80 в минуту), цианоз (SpO_2 81%), тахикардия (170 ударов в минуту), артериальная гипотензия (59/32 мм рт. ст.), слабый пульс и гепатомегалия (+3 см). Эхокардиография показала значительное расширение правых камер с систолической дисфункцией правого желудочка и легочной гипертензией, биохимические анализы крови выявили активное воспаление и гиперкоагуляцию, ПЦР была положительной на SARS-CoV-2.

На фоне комплексной терапии с использованием тоцилизумаба в течение 48 ч наблюдались нормализация функции правого желудочка, давления в легочной артерии и выраженная положительная динамика сердечных и воспалительных биомаркеров. Авторы предположили, что патофизиологическими механизмами легочной гипертензии у данного пациента являются повреждение эндотелия легочных сосудов и микроциркуляторного русла, опосредованное активацией комплемента, гиперкоагуляция и цитокиновый шторм.

Нарушения ритма у пациентов с коронавирусной инфекцией

Дети и подростки, страдающие COVID-19 или МСВС, могут быть предрасположены к различным аритмиям или ЭКГ-аномалиям не только из-за самого заболевания (системного воспаления, лихорадки, электролитных нарушений, гипоксии), но и вследствие проаритмогенных эффектов фармакотерапии [60].

Среди госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19 отмечена более высокая распространенность аритмий, которая ассоциировалась с повышенным риском внутрибольничной смерти [61]. Причем желудочковые аритмии в ряде случаев были первым проявлением коронавирусного миокардита [35]. У детей в 20–48% случаев описаны как преходящая экстрасистолия, дисфункция синусового узла, неустойчивая желудочковая тахикардия, так и случаи стойких аритмий, приводящих к гемодинамическому коллапсу и необходимости поддержки ЭКМО [26, 48, 62]. Гораздо реже у педиатрических пациентов отмечено развитие АВ-блокады I–II степени и фибрилляция предсердий.

В целом нарушения ритма чаще регистрируют у критически больных детей с COVID-19 и МСВС [26]. Поэтому пациенты, нуждающиеся в интенсивной терапии, а также больные с повышенным риском развития аритмии должны находиться под непрерывным ЭКГ-контролем [37–40]. При телемониторинге клинически значимые неустойчивые желудочковые тахикардии и устойчивая предсердная тахикардия выявлены у каждого 6-го ребенка с тяжелым течением COVID-19 на фоне некардиальных заболеваний (67%) или SARS-CoV-2-миокардита (33%). Только половина пациентов требовала антиаритмической терапии [62].

Риск жизнеугрожающих сердечных аритмий может быть также повышен у лиц с наследственными аритмическими синдромами, в частности синдромом удлиненного интервала QT и синдромом Бругада [63]. Помимо прямого и опосредованного вирусного повреждения миокарда, значимыми проаритмогенными факторами в данном случае будут прием препаратов, пролонгирующих интервал QT, и лихорадка. Причем эффект лихорадки значительно менее выражен у лиц с LQTS в отличие от пациентов с синдромом Бругада. Возможным исключением являются пациенты LQTS II типа, у которых могут иметь место фебрильные аритмии [64, 65]. Не столько сама лихорадка, сколько сепсис с вирусемией, полиорганной (в том числе почечной) недостаточностью и высоким уровнем системного воспаления (в том числе кардиотоксического IL-6) – важный фактор риска вторичного удлинения интервала QT и аритмогенных нарушений у лиц с первичным вариантом синдрома [63].

Ранее рекомендованные для лечения COVID-19 хлорохин/гидроксихлорохин в комбинации с азитромицином, а также лопина-

вир + ритонавир и препараты интерферонов хорошо известны как средства, вызывающие замедление интервала QTc и являющиеся факторами риска развития тахикардии типа «пируэт» (www.crediblemeds.org). В метаанализе 9 исследований пациентов с COVID-19 сообщается о дозозависимости аритмогенных осложнений хлорохина или гидроксихлорохина [66]. В общей сложности из 1491 пациента, получавшего аминокинолиновые средства, у 2 лечившихся высокой дозой хлорохина (1 г 2 раза в день) развилась жизнеугрожаемая желудочковая аритмия (0,13%) [66]. Сочетание аминокинолиновых препаратов с азитромицином, блокирующим изомер 3A4 цитохрома P450 и повышающим концентрацию кардиотоксических лекарств в плазме крови, а также самостоятельно ингибирующим калиевый ток, оказывало дополнительное мощное проаритмогенное действие [67]. Чрезмерное удлинение (свыше 500 мс) имели 22% пациентов группы моно- и 34% комбинированной терапии.

Вероятность пролонгации QTc была выше у получавших дополнительно диуретики (OR 3,38 [95% CI 1,03–11,08]) и имевших исходное увеличение QTc > 450 мс (OR 7,11 [95% CI 1,75–28,87]) [68]. Кроме того, следует учитывать и другие известные аритмогенные факторы: женский пол, возраст, одновременный прием нескольких QT пролонгирующих препаратов, электролитный дисбаланс и др. [65].

В протоколе ведения больных с наследственными каналопатиями при COVID-19 рекомендуется в случае необходимости назначения препаратов, удлиняющих интервал QT, провести контроль ЭКГ (через 4 ч после приема препарата) и в отсутствие клинически значимого (свыше 500 мс) удлинения интервала QTc и желудочковых аритмий, терапия может быть продолжена [62, 64]. При появлении этих нарушений требуются отмена препарата и консультация кардиолога. Необходимо также отменить и/или не использовать другие препараты, пролонгирующие интервал QT, мониторировать уровень электролитов крови и увеличить при необходимости дозу β-блокаторов.

Тромбоэмболические осложнения при COVID-19

Пациенты с новой коронавирусной инфекцией подвержены риску тромбоэмболических осложнений. Так, пациенты с МСВС, которые имеют признаки БК, должны получать соответствующую данному заболеванию антитромботическую и антиагрегантную терапию в соответствии со степенью поражения коронарных артерий [44]. Пациенты со значительной дисфункцией ЛЖ также должны получать системную антикоагулянтную терапию [35, 69, 70].

Кроме того, терапевтическая антикоагулянтная терапия может быть рассмотрена у пациентов с очень высоким уровнем D-димера (>3 мг/мл), документированным тромбозом и фибрилляцией/трепетанием предсердий [8, 35, 70].

Коронавирусная инфекция и врожденные пороки сердца

Дети с врожденными пороками сердца (ВПС) или сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями составляют группу риска по тяжелому течению коронавирусной инфекции, и, хотя большинство детей с ВПС успешно выздоравливают, требуют внимания пациенты с сердечной недостаточностью, с «синими» ВПС, протезами и кондуктатами [16, 45]. Специалисты считают, что прием используемой терапии (ингибиторы АПФ, аспирин и варфарин) следует продолжить с обязательным мониторингом безопасности, поскольку некоторые противовирусные и антицитокинные препараты, а также метилпреднизолон могут взаимодействовать с варфарином [71].

Лечение сердечных нарушений при коронавирусной инфекции

Терапия кардиальных нарушений у детей с МСВС предусматривает прежде всего комплексное лечение основного заболевания. Согласно отечественным и международным рекомендациям препаратами первой линии являются ВВЧИГ (1–2 г/кг) и/или глюкокортикоиды (преднизолон 1–1,5 мг/кг/сут, метилпреднизолон 1–2 мг/кг/сут или пульс-терапия дексаметазоном или метилпреднизолоном) [40, 70]. Более быстрое начало применения ВВЧИГ и глюкокортикоидов при МСВС связано с уменьшением числа госпитализаций в ОРИТ и продолжительности пребывания в стационаре [71]. Низкие и умеренные дозы глюкокортикоидов следует применять в качестве дополнительной терапии к ВВЧИГ у пациентов с шоком и/или угрожающими органическими нарушениями, а также у пациентов со значительно повышенными уровнями сердечных биомаркеров или необъяснимой тахикардией. Перед введением ВВЧИГ следует оценить сердечную функцию и признаки задержки жидкости во избежание перегрузки объемом [40, 72].

У педиатрических пациентов с тяжелым МСВС, рефрактерным к глюкокортикоидам, или при наличии противопоказаний к ним, анакинра (рекомбинантный антагонист рецептора IL-1 человека) или тоцилизумаб (антагонист IL-6) могут быть рассмотрены для лечения. Анакинра, по-видимому, безопасна при тяжелых инфекциях, эффективна при COVID-19-связанном ОРДС у взрослых, гипервоспалении при системном идиопатическом артрите у детей и способствует увеличению выживаемости больных сепсисом [40]. В то же время результаты по оценке безопасности и эффективности тоцилизумаба при COVID-19 противоречивы, и он не рекомендован международным экспертным сообществом для лечения МСВС, тогда как российские эксперты поддерживают его использование [70].

В случае коллапса инотропная поддержка проводится адреналином, реже норадреналином, допамином или милриноном, при наличии симптомов хронической сердечной недостаточности показана стандартная терапия [70].

Низкие дозы аспирина (от 3–5 мг/кг/сут до 81 мг 1 раз в день) рекомендуются всем пациентам с МСВС, у которых нет активного кровотечения или значительного риска кровотечения до нормализации диаметра коронарных артерий, но не менее 4 недель после постановки диагноза. Пациентам с МСВС с гигантскими аневризмами коронарных артерий (z-score более 10,0) рекомендуется терапия антикоагулянтами (гепарином или эноксапарином, а затем варфарином) [40, 70]. После выписки из стационара детей с сердечно-сосудистыми осложнениями COVID-19 следует контролировать по месту жительства: ЭКГ, ЭхоЭКГ, а также уровень D-димера до нормализации показателей.

Заключение

Существующие данные свидетельствуют о том, что кардиальные проявления, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией, создают опасность не только для взрослого контингента, но и для детей. Кардиоваскулярные симптомы МСВС проявляются дисфункцией миокарда и/или шоком, перикардальным выпотом, расширением коронарных артерий, нарушением реполяризации на ЭКГ, в редких случаях возможно развитие миокардита, легочной гипертензии, сердечных аритмий. Своевременная диагностика и адекватная медикаментозная терапия (стероидами, ВВЧИГ, биологическими препаратами) способствуют быстрому регрессу данных нарушений. Но необходимо тщательное динамическое наблюдение за детьми с кардиальными проявлениями новой коронавирусной инфекции для определения дальнейшего прогноза и рисков прогрессирования кардиальных проявлений.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.


Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors' contributions: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.


Conflict of Interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's Note: Pediatrics LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Balykova L.A.  0000-0002-2290-0013

Vladimirov D.O.  0000-0002-2121-8346

Krasnopolskaya A.V.  0000-0003-3990-9353

Soldatov. O.M.  0000-0001-9892-6060

Ivyanskaya N.V.  0000-0003-3197-4249

Shchekina N.V.  0000-0003-0677-5643

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
2. *Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaeufemia FJ, Otheo E, Moraleda C, Calvo C.* Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2020 Apr 8; e201346. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
3. *Shekerdeman LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al.* Collaborative FTIC-P. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr.* 2020; 174 (9): 868–873.
4. *Livingston E, Bucher K.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA.* 2020; 323 (14): 1335–1335.
5. *Sinaei R, Pezeshki S, Parvaresh S, Sinaei R.* Why COVID-19 is less frequent and severe in children: a narrative review. *World J. Pediatr.* 2021; 17: 10–20.
6. *Zhu L, Lu X, Chen L.* Possible causes for decreased susceptibility of children to coronavirus. *Pediatr. Res.* 2020 Sep; 88 (3): 342.
7. *Явлов И.С.* COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2020; 8 (27): 4–13.
8. *Niaz T, Hope K, Fremed M, Misra N, Altman C, Glickstein J, et al.* Role of a Pediatric Cardiologist in the COVID-19 Pandemic. *Pediatr. Cardiol.* 2021 Jan; 42 (1): 19–35.
9. *Wu Z, McGoogan JM.* 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 Apr 7; 323 (13): 1239–1242.
10. *Guo T, Fan Y, Chen M, Xiaoyan Wu, Lin Zhang, Tao He, et al.* Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1; 5 (7): 811–818.
11. *Shi S, Qin M, Cai Y, Tao Liu, Bo Shen, Fan Yang, et al.* Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur. Heart J.* 2020 Jun 7; 41 (22): 2070–2079.
12. *Richter D, Guasti L, Koehler F, Squizzato A, Nistri S, Christodorescu R, et al.* Late phase of COVID-19 pandemic in General Cardiology. A position paper of the ESC Council for Cardiology Practice. *ESC Heart Fail.* 2021 Jun 25. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13466>.
13. *Ramadan MS, Bertolino L, Zampino R, Durante Mangoni E, et al.* on behalf of the Monaldi Hospital Cardiovascular Infection Study Group, Cardiac sequelae after COVID-19 recovery: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection.* 2021 Jun 22; S1198-743X(21)00335-9.
14. *Saeed S, Tadic M, Larsen TH, Grassi G, Mancina G.* Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: focused clinical review. *J. Hypertens.* 2021 Jul 1; 39 (7): 1282–1292.
15. *Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, Lanaspá M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al.* ptnet COVID-19 Study Group. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020 Sep; 4 (9): 653–661.
16. *Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM, Perez-Reviriego AA.* Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. *World J. Clin. Cases.* 2020 Nov 6; 8 (21): 5250–5283.
17. *Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA^{2nd}.* The hidden burden of influenza: a review of the extrapulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir. Viruses.* 2017; 11: 372–393.
18. *Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A.* Myocardial injury and COVID-19: possible mechanisms. *Life Sci.* 2020 Jul 15; 253: 117723.
19. *Pesce M, Agostoni P, Bøtker HE, Brundel B, Davidson SM, De Caterina R, et al.* COVID-19 related cardiac complications – from clinical evidences to basic mechanisms. Opinion Paper of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc. Res.* 2021 Jun 12; cvab201. doi: 10.1093/cvr/cvab201.
20. *Alexander LK, Small JD, Edwards S, Baric RS.* An experimental model for dilated cardiomyopathy after rabbit coronavirus infection. *J. Infect. Dis.* 1992 Nov; 166 (5): 978–985.
21. *Sharma YP, Agstam S, Yadav A, Gupta A, Gupta A.* Cardiovascular manifestations of COVID-19: An evidence-based narrative review. *Indian J. Med. Res.* 2021 Jan-Feb; 153 (1–2): 7–16.
22. *Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B, et al.* Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a systematic review. *J. Pediatr.* 2020; 226: 45–54.
23. *Овсянников Д.Ю., Новикова Ю.Ю., Абрамов Д.С., Анджель А.Е., Глазырина А.А., Кантемирова М.Г. и др.* Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): клинико-морфологические сопоставления. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (6): 119–126.
24. *Родионовская С.Р., Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Самитова Э.Р., Анцупова М.А., Коройд В.В., Каурова Е.Л.* Новая коронавирусная инфекция как триггерный фактор мультисистемного воспалительного синдрома у детей: обзор литературы и анализ собственных данных. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (6): 127–134.
25. *Брегель Л.В., Костик М.М., Фелль Л.З., Ефремова О.С., Соболева М.К., Крупская Т.С., Матюнова А.Е.* Болезнь Kawasaki и мультисистемный воспалительный синдром при инфекции COVID-19 у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (6): 209–219.
26. *Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al.* Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020; 324 (3): 259–269.
27. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Published May 15, 2020. Accessed May 22, 2020. <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
28. *Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, 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 1. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Nov; 72 (11): 1791–1805.
29. *Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Глазырина А.А., Жданова О.И., Зверева Н.Н., Карпенко М.А. и др.* Клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика, течение и терапия детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (6): 73–83.
30. *Bukulmez H.* Current Understanding of Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Following COVID-19 and Its Distinction from Kawasaki Disease. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2021 Jul 3; 23 (8): 58.
31. *Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al.* Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation.* 2020 Aug 4; 142 (5): 429–436.
32. *Pagnesi M, Luca Baldetti, Alessandro Beneduce, Francesco Calvo, Mario Gramegna, Vittorio Pazzanese, et al.* Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19. *Heart.* 2020; 106: 1324–1331.
33. *Cattalini M, Della Paolera S, Zunica F, Bracaglia C, Giangreco M, Verdoni L, et al.* Rheumatology Study Group of the Italian Pediatric Society. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2021 Mar 16; 19 (1): 29.
34. *Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S, et al.* AEPIC COVID-19 Rapid Response Team*. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation.* 2021 Jan 5; 143 (1): 21–32.
35. *Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, Vander-Pluym CJ, Newburger JW, Dionne A.* Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur. J. Pediatr.* 2021 Feb; 180 (2): 307–322.
36. *Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Alexis Boneparth, Steven G Kernie, Jordan S Orange, Joshua D Milner.* Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *Jama.* Jul 21; 324 (3): 294–296. doi: 10.1001/jama.2020.10374.

37. Haghghi Aski B, Manafi Anari A, Abolhasan Choobdar F, Zareh Mahmoudabadi R, Sakhaei M. Cardiac abnormalities due to multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 among children: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2021 Apr; 33: 100764.
38. Bansal N, Azeka E, Neunert C, Kim JS, Murray J, May L, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Anti-thrombosis Guideline of Care for Children by Action. *Pediatr. Cardiol.* 2021 Jun 2: 1–5. doi: 10.1007/s00246-021-02651-9.
39. Elias MD, McCrindle BW, Larios G, Choueiter NF, Dahdah N, Harahsheh AS, et al. Management of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: a survey from the International Kawasaki Disease Registry. *CJC Open.* 2020; 2: 632–640.
40. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, 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 2. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Apr; 73 (4): 13–29.
41. Diniz MFR, Cardoso MF, Sawamura KSS, Menezes CRB, Lianza AC, Pereira MFB, et al. The Heart of Pediatric Patients with COVID-19: New Insights from a Systematic Echocardiographic Study in a Tertiary Hospital in Brazil. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021 Jun 18: S0066-782X2021005008204.
42. Rached-D'Astous S, Bouhas I, Fournier A, Raboisson MJ, Dahdah N. Coronary artery dilatation in viral myocarditis mimics coronary artery findings in Kawasaki disease. *Pediatr. Cardiol.* 2016; 37: 1148–1152.
43. Bratinesak A, Reddy VD, Purohit PJ, Adriana H Tremoulet, Delaram Pour Molkara, Jeffrey R Frazer, et al. Coronary artery dilation in acute Kawasaki disease and acute illnesses associated with fever. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012; 31: 924–926.
44. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association [review]. *Circulation.* 2017; 135: 927–999.
45. Lazzeri C, Bonizzoli M, Batacchi S, Socci F, Peris A. The clinical and prognostic role of echocardiography in 'SARS-CoV-2' disease. *Eur. J. Emerg. Med.* 2021 Aug 1; 28 (4): 321–323.
46. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, Saidi A, Dionne A, Lang SM, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation.* 2021 Jan 5; 143 (1): 78–88.
47. Bertini M, Ferrari R, Guardigli G, Malagù M, Vitali F, Zucchetti O, et al. Electrocardiographic features of 431 consecutive, critically ill COVID-19 patients: an insight into the mechanisms of cardiac involvement. *Europace.* 2020 Dec 23; 22 (12): 1848–1854.
48. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr. Cardiol.* 2020 Oct; 41 (7): 1391–1401.
49. Lara D, Young T, Del Toro K, Victor Chan, Cora Ianiro, Kenneth Hunt, Jake Kleinmahon. Acute fulminant myocarditis in a pediatric patient with COVID-19 infection. *Pediatrics.* 2020; 146: e20201509.
50. Zeng J-H, Liu Y-X, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection.* 2020; 48: 773–777.
51. Kesici S, Aykan HH, Orhan D, Bayrakci B. Fulminant COVID-19-related myocarditis in an infant. *Eur. Heart J.* 2020; 41: 3021–3021.
52. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (8): 999–1006.
53. Garot J, Amour J, Pezel T, Dermoch F, Messadaa K, Felten ML, et al. SARS-CoV-2 fulminant myocarditis. *JACC Case Rep.* 2020; 2 (9): 1342–1346.
54. Ciuca C, Fabi M, Di Luca D, Niro F, Ghizzi C, Donti A, et al. Myocarditis and coronary aneurysms in a child with acute respiratory syndrome coronavirus 2. *ESC Heart Fail.* 2021 Feb; 8 (1): 761–765.
55. Laurence C, Haini M, Thiruchelvam T, Derrick G, Burch M, Yates RWM, Simmonds J. Endomyocardial Biopsy in a Pediatric Patient With Cardiac Manifestations of COVID-19. *Circ. Heart Fail.* 2020 Nov; 13 (11): 007384.
56. Ho JS, Sia CH, Chan MY, Lin W, Wong RC. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. *Heart Lung.* 2020 Nov-Dec; 49 (6): 681–685.
57. Craver R, Huber S, Sandomirsky M, McKenna D, Schieffelin J, Finger L. Fatal Eosinophilic Myocarditis in a Healthy 17-Year-Old Male with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Fetal Pediatr. Pathol.* 2020 Jun; 39 (3): 263–268.
58. Gauchotte G, Venard V, Segondy M, Cadoz C, Espósito-Fava A, Barraud D, Louis G. SARS-CoV-2 fulminant myocarditis: an autopsy and histopathological case study. *Int. J. Legal Med.* 2021 Mar; 135 (2): 577–581.
59. Capone CA, Subramony A, Sweberg T, Schneider J, Shah S, Rubin L, et al. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory disease of childhood (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 infection. 2020 Sep; 224: 141–145.
60. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2020 May; 31 (5): 1003–1008.
61. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Leonardo Italia, Michela Raffo, Daniela Tomasoni, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1; 5 (7): 819–824.
62. Samuel S, Friedman RA, Sharma C, Ganigara M, Mitchell E, Schleien Charles, Blaufox AD. Incidence of arrhythmias and electrocardiographic abnormalities in symptomatic pediatric patients with PCR-positive SARS-CoV-2 infection, including drug-induced changes in the corrected QT interval. *Heart Rhythm.* 2020 Nov; 17 (11): 1960–1966.
63. Wu C-I, Postema PG, Arbelo E, Behr ER, Bezzina CR, Napolitano C, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm.* 2020; 17: 1456–1462.
64. Колодятова В.Н., Макаров Л.М. Интервал QT у пациентов с инфекцией COVID-19. *Кардиология.* 2020; 60 (7): 11–14.
65. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, Kovacs RJ. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2013 Jul; 6 (4): 479–487.
66. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al.; CloroCovid-19 Team. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open.* 2020 Apr 24; 3 (4): e208857.
67. Jankelson L, Karam G, Becker ML, Chinitz LA, Tsai M-C. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. *Heart Rhythm.* 2020; 17 (9): 1472–1479.
68. Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2020 Apr; 9 (3): 215–221.
69. Lin KY, Kerur B, Witmer CM, Beslow LA, Licht DJ, Ichord RN, Kaufman BD. Thrombotic events in critically ill children with myocarditis. *Cardiol. Young.* 2014; 24 (5): 840–847.
70. Алексеева Е.И., Анциферов М.Б., Аронов Л.С. и др. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. А.И. Хрипун, ред. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021: 52.
71. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (18): 2352–2371.
72. Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, Geneslaw AS, Zachariah P, Shah A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2021 Mar 1; 22 (3): 178–191.