

НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.
Асфендиярова»

УДК: 616-002-053.2-071:578.834.1

На правах рукописи

ДЖАКСЫБАЕВА ИНДИРА САЛИХОВНА

**Клинико - иммунологические особенности мультисистемного
воспалительного синдрома ассоциированного с COVID-19 у детей**

8D10103 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты
докт. мед. наук
Боранбаева Р.З.
докт. мед. наук, проф.
Булегенова М.Г.

Зарубежный научный консультант
докт. мед. наук, проф.
Valentin Gerein

Республика Казахстан
Алматы, 2024

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	5
ВВЕДЕНИЕ	8
1 КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С SARS-CoV-2 У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1 Вирус SARS-CoV-2 и варианты его мутаций	15
1.2 COVID-19 у детей: эпидемиология, клиника и особенности течения	17
1.3 МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2 у детей. Клиника, диагностики и дифференциальная диагностика	19
1.4 Популяционный состав лимфоцитов периферической крови и поверхностные маркеры функциональной активности	27
1.5 Изменение клеточного и гуморального иммунитета у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2	32
1.6 Рекомендации по терапевтическому и катamnестическому ведению детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2	34
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Дизайн исследования	39
2.2 Материалы исследования	40
2.2.1 Описание ретроспективного исследования	41
2.2.2 Описание проспективного исследования	42
2.3 Методы исследования	43
2.3.1 Клинические методы исследования	43
2.3.2 Иммунологические методы исследования	43
2.4 Методы статистического анализа	46
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ. КЛИНИКО – ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ МВС АССОЦИИРОВАННОГО С SARS-CoV-2	48
3.1 Возрастные особенности и структура фоновых заболеваний	48
3.2 Основные клинические проявления и патологические синдромы	49
3.3 Лабораторные изменения у детей с МВС	52
3.4 Результаты инструментальных исследований	54
3.5 Оценка тяжести течения МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2	56
3.5.1 Частота вовлеченности в патологический процесс органов и систем и их корреляция с показателями лабораторных данных	56
3.5.2 Факторы риска, влияющие на тяжесть течения заболевания	58
3.5.3 Прогностическая модель вероятности госпитализации в ОРИТ (ROC – анализ)	60
3.6 Результаты исследования иммунных механизмов в развитии МВС ассоциированного с SARS-CoV-2	65

3.6.1 Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от степени тяжести МВС ассоциированного с SARS-CoV-2	66
3.6.2 Сравнительная анализ результатов иммунофенотипирования в исследуемых группах	68
3.6.3 Анализ изменений иммунного профиля у детей в исследуемых группах	72
3.6.4 Результаты динамических изменений иммунного ответа	74
4 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО МВС АССОЦИИРОВАННОГО С SARS-CoV-2	79
4.1 Результаты терапии МВС ассоциированного с SARS-CoV-2	79
4.2 Результаты катамнестического наблюдения	84
4.2.1 Клинико – лабораторная характеристика пациентов на амбулаторном этапе	84
4.2.2 Состояние ССС у детей на амбулаторном этапе	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	107
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	108
ПРИЛОЖЕНИЕ А – Авторское право №43302 от 21.02.24 «Алгоритм динамического наблюдения детей, перенесших МВС ассоциированный с SARS-CoV-2»	121
ПРИЛОЖЕНИЕ Б - Клинический пример	122

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертационной работе были использованы следующие нормативные документы:

Инструкция по оформлению диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD), доктора по профилю. Утверждена руководителем отдела магистратуры и докторантуры КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова Иванченко Н.Н.– Алматы 2023. – 20с.

Хельсинкская декларация всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, принята на 18-ой генеральной ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г.

Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2020-2025 гг., утвержденная Постановлением Правительства Республики Казахстан от 12 октября 2021 года № 725

Протокол «Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей», рекомендованный Экспертным Советом по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан, от 16 октября 2020 г.

ГОСТ 7.32-2001. Межгосударственный стандарт. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 15.101-98. Межгосударственный стандарт. Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 7.1-84. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.9-95. (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.

ГОСТ 7.54-88. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

SARS-CoV-2	тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом-2
MBC	мультисистемный воспалительный синдром
БК	болезнь Кавасаки
ДВС-синдром	синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
СРБ	С- реактивный белок
ПКТ	прокальцитонин
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
НК	натуральные киллеры
CD	кластеры дифференцировки
Ig	иммуноглобулин
Белок S	спайковый белок
Белок N	нуклеокапсид
RBD	рецептор-связывающий домен
FNO	фактор некроза опухоли
IL	интерлейкин
ССС	сердечно-сосудистая система
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭХОКГ	эхокардиограмма
КА	коронарные артерии
ГКС	глюкокортикостероиды
ВВИГ	внутривенные иммуноглобулины
РНК	рибонуклеиновая кислота
АПФ-2	ангиотензин превращающий фермент - 2
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
CDC	Центры по контролю и профилактике заболеваний
ОПП	острое почечное повреждение
МКБ-10	международная классификация болезней десятого пересмотра
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ИФА	иммуноферментный анализ
ИХЛА	иммунохемилюминесцентный анализ
Rg	рентгенография
КТ	компьютерная томография
ОГК	органы грудной клетки
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ПВ	протромбиновое время

АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЦНС	центральная нервная система
BNP	мозговой натриуретический пептид
Pro-BNP	предшественник мозгового натриуретического пептида
ЛЖ	левый желудочек
ГФС	гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
САМ	синдром активации макрофагов
с-ЮИА	системный ювенильный идиопатический артрит
СКВ	системная красная волчанка
АПК	антиген презентующие клетки
МНС	молекула главного комплекса гистосовместимости
	иммунорегуляторный индекс
ИРИ	
CD4+	T-хелперы
CD8+	цитотоксические T-клетки
CD-20+	B-лимфоциты
CD25	α -цепь рецептора IL-2
HLA-DR	рецептор главного комплекса гистосовместимости
Fas (CD95 APO1)	апоптозный антиген-1
FasL(CD95L)	Fas-лиганд
CD279, PD-1	рецептор программной гибели
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
Min	минимум
Max	максимум
Me	медиана
M	среднее
IQR	межквартильный размах
P	статистически значимые различия
КФК	креатинфосфокиназа
ОШ	отношение шансов
ДИ	доверительный интервал
ЩФ	щелочная фосфатаза
ССМ	снижение сократительной способности миокарда
МР	митральная регургитация
ТР	трикуспидальная регургитация
АР	аортальная регургитация
ЛР	регургитация легочного клапана
НБППП	неполная блокада правой ножки пучка Гиса
АВ	атриовентрикулярная

СЗП	свежезамороженная плазма
ФВ ЛЖ	фракции выброса левого желудочка
ВУИ	внутриутробная инфекция
ЦМВ	цитомегаловирусная инфекция
ВПГ	вирус простого герпеса
ЭВИ	энтеровирусная инфекция
ВНС	Вегетативная нервная система

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Заболевание COVID-19, вызванное SARS-CoV-2, стало серьезной глобальной проблемой здравоохранения, приведшей к миллионам смертей во всем мире [1]. Дети и подростки, инфицированные SARS-CoV-2, чаще переносят заболевание бессимптомно или имеют более легкое течение по сравнению со взрослыми. Однако после распространения новых штаммов SARS-CoV-2 в некоторых странах госпитализация детей увеличилась вдвое [2]. Истинная заболеваемость в этой группе неизвестна из-за низкого уровня тестирования у детей [3]. После инфицирования существуют риски развития редкого, но тяжелого постинфекционного осложнения - мультисистемного воспалительного синдрома (МВС), ассоциированного с SARS-CoV-2, который имеет черты, сходные с тяжелым COVID-19, синдромом токсического шока и болезнью Кавасаки (БК) [4]. Этот синдром возникает, как отсроченный иммунный ответ на инфекцию, при этом пик случаев приходится через 3–6 недель после пика волны инфицирования SARS-CoV-2. Предполагаемая частота МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, составляет 2 случая на 100 000 [5].

Заболевание проявляется лихорадкой и системным воспалением, что приводит к поражению многих систем органов, включая кардиоваскулярную, желудочно-кишечную, дыхательную, мочевыделительную, неврологическую, слизисто-кожную [4, с. 2]. Гематологические изменения, также являются основными симптомов МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2. Многие пациенты имеют лимфопению, нейтрофилез, анемию, тромбоцитопению. У некоторых наблюдается коагулопатия, приводящая к синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрому) и/или тромбозу. Также, нередко такие изменения в биохимическом анализе крови, как гипоальбуминемия, гипопротеинемия, повышение трансаминаз, билирубина, креатинина и мочевины [5, с. 7]. Главными лабораторными критериями в диагностике МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, являются повышение маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), ферритин, прокальцитонина (ПКТ), СОЭ, Д-димер [6]. Наличие этих исследований должно быть обязательным для постановки диагноза МВС.

Госпитализация больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) является одним из наиболее оцениваемых исходов тяжести МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2. Систематические обзоры показали, что в связи с тяжестью состояния и полиорганным поражением частота поступления в ОРИТ составляет 50–80%, а смертность 2-5% [7]. Учитывая широкий спектр клинических проявлений заболевания, выявление факторов, связанных с более тяжелым исходом, является немаловажным для прогноза и выбора необходимой терапии. Также разнообразие клинических проявлений и лабораторных изменений приводит к сложности диагностики для врачей практического здравоохранения и требует участия специалистов различных педиатрических профилей, что делает исследование данного заболевания актуальным.

Вирусные агенты считаются важным фактором окружающей среды, вызывающим аутоиммунные реакции у генетически восприимчивых людей и приводящим к различным иммунным патологиям. Такие аутоиммунные реакции не эквивалентны аутоиммунным заболеваниям и должны рассматриваться отдельно [8]. Предполагается, что аутоиммунные реакции на SARS-CoV-2 возникают как у детей, так и у взрослых [9]. В частности, аутоиммунные реакции возможны в патогенезе МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 из-за времени начала заболевания после заражения вирусом [10].

Таким образом, вполне вероятно, что МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, может быть вызван одним или комбинацией механизмов, которые, как известно, способствуют классическому вирус - индуцированному аутоиммунному ответу и нарушению толерантности, включая:

1. Молекулярная мимикрия, лежит в структурном сходстве эпитопов антигенов хозяина с вирусными антигенами, ответственными за запуск перекрестного иммунного ответа.

2. Инфицирование генетически предрасположенного к развитию аутоиммунных реакций организма хозяина широким спектром вирусов, как следствие, дисфункция Т- и В-клеток.

3. Запускаемые вирусными протеинами иммунорегуляторные аберрации: нарушение презентации антигенов, модуляция цитокиновой активности и разрыв путей запрограммированной клеточной смерти (апоптоза) [8,с. 2].

Начало заболевания МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, совпадает с пиком продукции антител. В недавнем исследовании сообщалось о наличии антител IgG, IgM и IgA против спайкового белка (S), а также антител IgG против нуклеокапсида (N) у взрослых пациентов с COVID-19. В то время как дети с COVID-19 и с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, демонстрировали ограниченный репертуар специфических антител против SARS-CoV-2, генерируя преимущественно антитела IgG, специфичные к белку S, но не к белку N [11].

Несколько исследований показали, что у пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, более высокие уровни фактора некроза опухоли (FNO), интерлейкинов (IL) IL-6 и IL-10 по сравнению с группой детей с тяжелым течением COVID-19 [12,13].

Первые иммунологические исследования посвященные данному заболеванию описывали цитопению NK-клеток [12,с. 1]. Отличительной чертой, также является лимфопения от легкой до умеренной степени со снижением общего количества Т-лимфоцитов, CD4 и CD8 Т-клеток, В-лимфоцитов [13,с. 5].

Одним из перспективных направлений в современной иммунологии является поиск, оценка и последующее определение роли наиболее значимых поверхностных антигенов, экспрессирующихся на иммунокомпетентных клетках при реализации нормального иммунного ответа и при патологии. В то время как точный патофизиологический механизм и риск развития аутоиммунных реакций еще не установлены, результаты исследований, использующих возможности

многомерных иммунологических методов, позволяют уточнить патогенетические механизмы, а также, указать специфические диагностические и прогностические подходы. Учитывая вышеперечисленное, в нашем исследовании мы изучили экспрессию маркеров активации (HLA-DR, CD25), иммунорегуляции (CD279) и апоптоза (CD95) у пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, которые ранее в других исследованиях у этих больных оценены не были.

Высокий риск госпитализации в ОПИТ у большинства пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, связан с кардиоваскулярным поражением [14]. Результаты инструментальных исследований сердечно-сосудистой системы (ССС) часто имеют различные изменения [15]. Так отклонения на электрокардиограмме (ЭКГ) включали синусовую тахикардию, блокаду сердца и неспецифические аномалии ST. Эхокардиограмма (ЭХОКГ) может показать снижение систолической функции ЛЖ с фракцией выброса менее 55%, клапанные регургитации и аномалии коронарных артерий (КА), такие как аневризма и дилатация, но они менее распространены, чем при классической БК [16].

Таким образом, МВС ассоциированный с SARS-CoV-2, является тяжелым патологическим состоянием, требующим всестороннего изучения, как в плане диагностики, так и методов лечения. Терапия данного заболевания направлена на подавление гиперактивного иммунного ответа и цитокинового шторма. Препаратами выбора являются иммуномодуляторы в виде моно- или комбинированных схем, которые включают системные глюкокортикостероиды (ГКС), внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ), а также биологические препараты [17].

Учитывая высокий процент поражения ССС и относительно недавнее возникновение заболевания актуальным также является наблюдение за этими пациентами в катамнезе, с целью выявления возможных осложнений, так как существующие данные об отдаленных последствиях ограничены.

Цель исследования: изучить клинико – иммунологические особенности течения мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2 у детей в Республике Казахстан.

Задачи исследования

1. Определить клинические и лабораторные признаки МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 у детей.

2. Выявить факторы риска, влияющие на степень тяжести заболевания и провести ROC анализ вероятности госпитализации в ОПИТ пациентов с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2.

3. Исследовать в сравнительном аспекте состояние иммунного ответа среди детей с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2 в зависимости от степени тяжести заболевания и пациентов, перенесших COVID-19 без развития МВС.

4. Провести динамическое исследование клеточного и гуморального иммунитета у детей с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2 в 3-х временных точках (острый период, через 3 и 6 месяцев).

5. Изучить состояние здоровья детей в катамнезе после перенесенного МВС и модифицировать алгоритм динамического наблюдения реконвалесцентов МВС ассоциированного с SARS-CoV-2.

Научная новизна

1. Впервые в РК изучены клиничко – лабораторные особенности и течение нового педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома ассоциированного с SARS-CoV-2.

2. Впервые проведено комплексное исследование иммунного профиля (определение показателей клеточного звена, уровней иммуноглобулинов и цитокинов) у детей с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2.

3. Впервые изучено в катамнезе (2 и более лет) здоровье детей после перенесенного МВС ассоциированного с SARS-CoV-2.

Практическая значимость

1. Комплексное изучение клинических и иммунологических особенностей течения МВС ассоциированного с SARS-CoV-2 в период пандемии COVID-19, создание регистра пациентов с момента выявления первого заболевания и анализ промежуточных и окончательных результатов исследования позволили своевременно оказать медицинскую помощь детям с данной патологией.

2. Исследование изменений клеточного и гуморального иммунитета позволили доказать роль иммунной дезрегуляции в патогенезе МВС ассоциированного с SARS-CoV-2.

3. Катамнестические исследования за период более 2-х лет позволили выявить отдаленные последствия после перенесенного заболевания, что явилось основанием для оптимизации алгоритма динамического наблюдения детей, перенесших МВС ассоциированный с SARS-CoV-2.

Основные положения выносимые на защиту

1) Педиатрический МВС в результате воздействия SARS-CoV-2 - тяжелое постинфекционное заболевание с отсроченной иммунной дезрегуляцией и обширным спектром клинических признаков в виде стойкой лихорадки (99%) и в 70% вовлечения в патологический процесс жизненно важных органов и систем (4 и более).

2) Важными предикторами определяющими степень тяжести МВС и повышение потребности в интенсивной терапии явились респираторные и кардиологические осложнения, ОПП и изменения лабораторных показателей в виде анемии, тромбоцитопении, повышения ПКТ, ЛДГ, трансаминаз, гипопроотеинемии, что способствовало критически тяжелому течению МВС у 50% больных.

3) Изучение иммунного профиля у пациентов с МВС выявило изменения в виде снижения CD3, CD4 Т-лимфоцитов, NK-клеток, экспрессии маркера апоптоза CD95 при повышении популяции CD19+ В- лимфоцитов, HLA-DR+ на В-лимфоцитах и экспрессии маркера активации CD25, что патогенетически обосновывает наличие иммунной дезрегуляции в развитии данной патологии у детей.

4) По результатам сравнительного анализа выявлены более значительные изменения в иммунном профиле у детей с критически тяжелым МВС (ОРИТ +), по сравнению с группой МВС (ОРИТ-) с тяжелым течением. Данный факт свидетельствует о наличии связи между риском госпитализации в ОРИТ и признаками глубокой иммунной дисфункции, у этих пациентов.

5) Комбинированная иммуносупрессивная терапия с применением ВВИГ и ГКС была эффективной у детей с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2 в 94% и привела к восстановлению показателей клеточного и гуморального иммунитета у большинства пациентов.

6) Дети после перенесенного МВС ассоциированного с SARS-CoV-2 в 2% имели рецидив, различные соматические заболевания и нарушение функции ССС, что свидетельствует о необходимости мониторинга состояния их здоровья и динамического наблюдения в течение 2 лет.

Публикации по теме диссертации. По результатам исследования опубликовано и принято к печати 10 научных работ, из них 3 статьи опубликована в журнале, индексируемом базами Scopus и имеющие процентыль выше 25% на момент публикации. Было опубликовано 3 статьи в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК. Также имеются 4 публикаций в материалах международных зарубежных конференций.

Личный вклад докторанта заключается в выборе, обосновании направления исследования; создании дизайна исследования; организации и проведении всех его этапов; сборе, обработке и анализе данных; оформлении, представлении и обсуждении результатов диссертации. Лично автором проведен сбор лабораторного материала каждого пациента на всех этапах наблюдения, объем специальных методов исследования осуществлен также при личном участии диссертанта. Диссертант участвовал в организации междисциплинарных консультаций детям с подозрением на МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, создании реестра его анализа и статистической обработки. Проведена формулировка выводов, заключения, практических рекомендаций. Автор участвовал в разработке методических рекомендаций, а также оптимизировал алгоритм катамнестического наблюдения.

Апробация результатов диссертации. Результаты проведенных исследований по теме диссертации доложены и обсуждены на:

- Международной научно-практической конференции «Пандемия COVID – 19 актуальные проблемы и пути решения», 12 февраля 2021г., Алматы, Казахстан;
- «COVID – 19. Клиника. Диагностика. Лечение. Профилактика», 24 февраля 2021г., Нурсултан, Казахстан;
- Международной научно-практической конференции «Школа молодых ученых», 3 апреля 2021г., Алматы, Казахстан;
- Международной научно-практической конференции «Life after COVID-19», 24 апреля 2021г., Алматы, Казахстан;

- Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы биологической безопасности в современных условиях», 22-23 сентября 2021г., Нурсултан, Казахстан;
- Международная научно-практическая конференция «Молодой исследователь: вызовы и перспективы развития современной педиатрии и детской хирургии», 22 апреля 2022г., Алматы, Казахстан;
- Научно-практическая конференция «Коморбидный пациент: мультидисциплинарный взгляд на проблему», 28 мая 2022г., Алматы, Казахстан;
- Международная научно-практическая конференция «Наука и молодежь» 25 апреля 2023 г. Алматы, Казахстан;
- 1-й международный форум «Asfen For Um, Новое поколение 2023» 5-6 июня 2023г, г. Алматы, Казахстан;
- VII Международной научно-практической конференции «Аллергология и иммунология перспективы и достижения» (постерный доклад) 21-23 сентября 2023г.;
- Молодой исследователь: вызовы и перспективы развития современной педиатрии и детской хирургии 13 октября 2023г.

Награды

1. Победитель конкурса в номинации «Лучший выпускник 2023г.» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова по программе PhD-докторантуры специальности «Медицина»;
2. I место в номинации «Лучший устный доклад» на Международной научно-практической конференции «COVID – 19. Клиника. Диагностика. Лечение. Профилактика», 24 февраля, 2021 г., Нурсултан, Казахстан;
3. I место в номинации «Лучший устный доклад» Научно-практическая конференция «Наука и молодежь» 25 апреля 2023 г. Алматы, Казахстан;
4. I место в номинации «Лучший устный доклад» на 1-м международном форуме «Asfen ForUm Новое поколение 2023» 5-6 июня 2023г, г. Алматы, Казахстан;
5. II место в номинации «Лучший устный доклад» на Международной научно-практической конференции «Life after COVID-19», 24 апреля 2021г., Алматы, Казахстан;
6. III место в номинации «Лучший устный доклад» на Научно-практической конференции «Коморбидный пациент: мультидисциплинарный взгляд на проблему», Алматы, Казахстан;

Внедрения

- Авторское свидетельство: «Алгоритм динамического наблюдения детей, перенесших МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2» (№43302 от 27 февраля 2024 г.);
- Разработаны и опубликованы методические рекомендации: «Диагностика и лечение мультисистемного воспалительного синдрома ассоциированного с COVID-19 у детей» (выпущена в 2020г) и утверждена РЦРЗ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 129 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, разделов результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, двух приложений. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 22 рисунками. Библиографический список содержит 176 источников.

1 КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С SARS-COV-2 У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Вирус SARS-CoV-2 и варианты его мутаций

В конце 2019 года новый коронавирус, названный SARS-CoV-2, был идентифицирован как причина группы случаев пневмонии в Ухане. Вирус быстро распространился по миру, вызвав глобальную пандемию заболевания, названного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC) COVID-19 [18].

Одноцепочечный SARS-CoV-2 представляет собой вирус рибонуклеиновой кислоты (РНК) с генетической конфигурацией, сходной с конфигурацией вспышки SARS в 2002г. и SARS-CoV-1 в 2004 г. Структурными белками, SARS-CoV-2, являются РНК-содержащий белок N и три белка оболочки вируса: S (шип), E (оболочка) и M (мембрана). Механизм действия SARS-CoV-2 заключается в проникновении в клетку через присоединение шиповидного белка к рецепторам ангиотензин превращающего фермента-2 (АПФ-2), расположенного в клетках человека [19].

Пандемии, связанные с вирусами, часто характеризуются различными уровнями мутаций, которые приводят к появлению определенных вариантов (нескольких вирусных штаммов) [20]. Различные варианты SARS-CoV-2 были идентифицированы с тех пор, как в декабре 2019 года появилась первая инфекция COVID-19.

Большинство мутаций, возникающих в геноме SARS-CoV-2, не оказывают заметного влияния на распространение и вирулентность вируса, а значит и на течение болезни [21]. Наибольшую озабоченность в связи с такими появляющимися мутациями вызывают изменения, которые могут привести к усилению тяжести инфекции или неэффективности разрабатываемых в настоящее время вакцин. В основном это связано с тем, что вирусные сигналы могут ускользать от иммунной защиты, возникающей в результате перенесенной инфекции или вакцинации [22].

Постоянно расширяющийся спектр геномных вариантов SARS-CoV-2 был классифицирован ВОЗ с использованием греческого алфавита, различают их еще по классификации, как варианты, представляющие интерес и варианты, вызывающие беспокойства. Наибольшее клиническое значение имеют штаммы представляющие беспокойства, из-за своих свойств, таких как высокая трансмиссивность и вирулентность. Пять различных вариантов SARS-CoV-2 в разное время считались вариантами, вызывающими озабоченность (Variants of Concern) [23].

Альфа (линия B.1.1.7) Первые геномы, принадлежащие к линии B.1.1.7, были секвенированы на юге Англии в сентябре 2020 года. Линия B.1.1.7 определяется наличием 23 нуклеотидных мутаций в геноме. Из этих 23 мутаций 14 кодируют аминокислотные замены, а три являются делециями, включая шесть

аминокислотных замен в шиповидном белке (N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A и D1118H) и две делеции amino-концевого домена NTD (Δ H69–V70 и Δ Y144) [24]. Эта линия была связана с быстро растущей долей зарегистрированных случаев SARS-CoV-2, которая, по оценкам, на 40–70% выше, чем у других линий. Имеются также доказательства того, что эта линия может быть связана с более высокой вирусной нагрузкой [22,с. 2].

Бета (линия V.1.351) В дополнение к N501Y линия V.1.351 определяется наличием пяти дополнительных аминокислотных замен шипа (D80A, D215G, K417N, E484K и A701V) и делецией в NTD (Δ 242–244) [25]. Ученые отметили, что этот штамм содержит несколько мутаций, которые позволяют ему легче прикрепляться к клеткам человека. Речь идет о трех мутациях в рецептор-связывающем домене (RBD) в спайковом гликопротеине вируса: N501Y, K417N, E484K [26].

Гамма/Бразильский вариант 501Y.V3/P.1 Штамм появился и распространился в феврале 2020 г. в Бразилии. Этот вариант содержит мутации N501Y, E484K и K417T в новой линии P.1 (501Y.V3). Линия P.1 характеризуется наличием нескольких аминокислотных замен в белке шипа: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, H655Y и T1027I [27]. Мутация E484K вызвала такой большой интерес у исследователей, потому что данные свидетельствовали о том, что она может привести к иммунологическому ускользанию. Исследования показали примерно в 10 раз большую вирусную нагрузку и 1,4–2,2 раза выше уровень трансмиссивности чем у предыдущих штаммов. Молодые люди более склонны к инфекции независимо от пола. Летальность увеличивается на 10–80% [28].

Дельта (линия V.1.617.2) В октябре 2020 года линия V.1.617.2 впервые была обнаружена в Индии. Этот штамм быстро распространился по всему миру и вызвал увеличения госпитализации и летальности [29]. По сравнению с исходным вирусом у дельта-генома произошло 13 мутаций. Мутации в S-белке особенно многочисленны [30]. Для этого варианта были характерны новые мутации, такие как P681R, L452R и D950N, P681R. Согласно современным данным, вариант Дельта более заразен, чем вариант Альфа. Соотношение составляет около 40-60%, что может быть связано с большим риском госпитализации. Дельта вариант хорошо известен своей сильной способностью к передаче и репликации. Хотя роль многих других мутаций четко не изучена, разнообразие мутаций действительно делает людей более восприимчивыми к этому штамму [31].

Омикрон (линия V.1.1.529) В ноябре 2021 года линия V.1.1.529 впервые была обнаружена в Ботсване и Южно-Африканской Республике. Он содержит гораздо больше мутаций, чем любые предыдущие варианты вируса, вызывающие озабоченность. Всего 47 мутаций во всем геноме, включая 26 мутаций в гене шипа и 13 мутаций только в RBD. Более того, пять новых мутаций были обнаружены как в сайтах связывания АПФ - 2, так и в сайтах связывания антител, что указывает на повышенную способность ускользать от иммунного ответа [32].

1.2 COVID-19 у детей: эпидемиология, клиника и особенности течения

Эпидемиологию COVID-19 в педиатрической популяции сложно установить по нескольким причинам, включая высокую распространенность бессимптомной инфекции и различия в частоте тестирования у детей и взрослых [33]. Исследования показали, что по сравнению со взрослыми дети могут иметь аналогичные или более высокие показатели заболеваемости инфекцией SARS-CoV-2, но чаще переносят бессимптомную инфекцию или более легкие формы заболевания [34]. Основным путем передачи SARS-CoV-2 от человека к человеку является воздушно-капельный путь, поэтому использование масок для лица, социальное дистанцирование широко использовались во всем мире как средства борьбы с инфекцией. Инкубационный период колеблется от 2 до 14 дней (в среднем 6 дней) [35].

У большинства детей заболевание протекает бессимптомно или в легкой форме, но у некоторых существует риск развития тяжелого течения инфекции, включая госпитализацию, поступление в отделение интенсивной терапии, необходимость применения инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также летальный исход [36]. Один из систематических обзоров посвященный COVID-19 у детей показал, что 2% случаев инфицирования SARS-CoV-2 были классифицированы как тяжелые, тогда как 0,6% были критическими [37]. Некоторые фоновые заболевания, такие, как ожирение, диабет, сердечные, легочные и неврологические патологии увеличивают риск тяжелого течения COVID-19 у детей, а наличие более чем одного ранее существовавшего сопутствующего заболевания связано с более высоким риском неблагоприятных исходов [38]. Другие исследования сделали вывод, что возраст также может быть связан с риском тяжелого заболевания, так по результатам эпидемиологического надзора младенцы составляли непропорционально большое число тяжелых случаев COVID-19 [39]. Кроме того показатели госпитализации среди детей менялись в зависимости от циркуляции штаммов вируса SARS-CoV-2. Согласно этому необходимость стационарного лечения среди детей и подростков увеличилась в четыре раза в период циркуляции штамма «Дельта» и «Омикрон», чем в период ранее циркулирующих штаммов [40].

Клиническая картина COVID-19 у детей в зависимости от возрастной группы показала следующие отличия. Дети в возрасте ≤ 9 лет чаще всего имели жалобы на лихорадку (46%), кашель (37%), головную боль (15%), диарею (14%) и сыпь (3%). В то время как у детей старшего возраста (10–19 лет) чаще наблюдаются симптомы, сходные с COVID-19 у взрослых, такие как: головная боль (42%), кашель (41%), лихорадка (35%), миалгия (30%), боль в горле (29%) и одышка (16%) [41]. Аносмия редко бывает у детей, но является самым сильным предиктором положительного теста на COVID-19 [42]. Кроме того, последние исследования отмечают, что вариант «Омикрон» связан с развитием крупа у детей, чаще, чем предыдущие варианты SARS-CoV-2 [43]. Кожные изменения могут проявляться, как сыпью (макуло-папулезной, уртикарной, везикулярной, многоформной эритемой, крапивницей), так и болезненным поражением пальцев

и стоп, которые напоминают обморожения, указанные в литературе как «Ковидные пальцы» [44].

Тяжелые проявления COVID-19 в педиатрии представлены в том же клиническом спектре, что и у взрослых. У детей могут быть дыхательная недостаточность, миокардит, шок, острая почечная недостаточность (ОПП), коагулопатия, тромбозы, неврологические нарушения (энцефалопатия, инсульт, отек головного мозга, синдром Гийена-Барре) и полиорганная недостаточность [45]. Примерно 0,01% всех педиатрических случаев COVID-19 закончились смертью [46].

Несмотря на то, что большинство детей переносят COVID-19 в легкой и бессимптомной форме, у некоторых из них могут возникнуть осложнения после инфекции. Самыми частыми, внесенными в классификацию международная классификация болезней Десятого пересмотра (МКБ-10) постковидными осложнениями у детей являются длительный COVID-19 и МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2.

CDC, Американская академия педиатрии и ВОЗ используют общий термин «состояние после COVID-19» для широкого спектра стойких, рецидивирующих или новых физических симптомов и состояний психического здоровья, которые присутствуют через 4 и более недель после заражения SARS-CoV-2, любой степени тяжести. Это состояние также называют «длительным COVID-19» [18, с. 2]. ВОЗ опубликовало критерии определения случая длительного COVID, которые могут быть применимы к детям всех возрастов и включают [18, с. 2]:

- подтвержденная или вероятная инфекция SARS-CoV-2;
- симптомы, длящиеся более 2 месяцев и впервые возникшие в течение 3-х месяцев после острого COVID-19;
- симптомы могут быть постоянными или возникать впервые, а также могут повторяться с течением времени;
- симптомы влияют на повседневную деятельность такие как, привычки в еде, физическая активность, общение с друзьями и семьей, успеваемость в школе;
- сочетание других диагнозов не исключает диагноз длительный COVID-19.

Распространенность длительного COVID-19 у детей по данным литературы заметно варьирует в зависимости от исследований, колеблясь от 4% до 66% [47]. Исследование, проведенное в Италии, изучало длительный COVID-19 в педиатрической популяции. Среди 129 пациентов, участвовавших в исследовании, 52,7% сообщили о хотя бы одном повторяющемся симптоме даже через 120 дней после постановки диагноза инфекции. У 42,6% детей имелись нарушения повседневной деятельности из-за симптомов, включающих головную боль, боль в суставах и мышцах, проблемы с дыханием, учащенное сердцебиение и утомляемость. Обследование пациентов проводилось в среднем через $162,5 \pm 113,7$ дней после микробиологической диагностики SARS-CoV-2. Было обнаружено, что наиболее распространенным симптомом является бессонница (18,6%), за которой следуют респираторные симптомы в том числе такие как

стеснение в груди и боль (14,7%), заложенность носа (12,4%), утомляемость (10,8%), мышечные (10,1%) и суставные боли (6,9%) [48].

1.3 МБС, ассоциированный с SARS-CoV-2 у детей. Клиника, диагностики и дифференциальная диагностика

В конце апреля 2020 года возникло новое системное заболевание у детей и подростков, названное МБС, ассоциированный с SARS-CoV-2. Заболевание обычно возникает через 2-6 недель после перенесенной инфекции, как отсроченная иммунологическая реакция на вирус SARS-CoV-2 [49].

Хотя частота МБС, ассоциированного с SARS-CoV-2 неизвестна, это относительно редкое осложнение COVID-19, встречающееся у <1 процента детей с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. В отчете из штата Нью-Йорк лабораторно подтвержденная инфекция SARS-CoV-2 у лиц моложе 21 года составила 322 случая на 100 000, а заболеваемость МБС, ассоциированного с SARS-CoV-2 — 3 на 100 000 [49,с. 2]. Некоторые исследования показали, что заболевание было менее распространено и имело более легкое течение при варианте «Омикрон» по сравнению с «Дельта» и более ранними вариантами [50]. Так в Греции предполагаемая заболеваемость заметно снизилась с 3,5/1000 в период преобладания штамма «Альфа» до 0,25/1000 в период преобладания «Омикрона» [51]. В одной из наших статей мы провели сравнительный анализ тяжести течения МБС, ассоциированного с SARS-CoV-2 в период циркуляции «Дельта» варианта по сравнению с диким штаммом вируса. Наша работа также показала более тяжелое течение заболевания во время циркуляции «Дельта» варианта вируса [52].

Наиболее частый возраст начала болезни от 6 до 12 лет, хотя есть сообщения о случаях заболевания у новорожденных, а также взрослых людей [6,с. 14]. В США описали на сегодняшний день самую большую когорту детей с МБС, ассоциированным SARS-CoV-2 (4470 детей), согласно данным этого исследования у мальчиков (60%) заболевание встречается чаще, чем у девочек [5,с. 4].

В середине мая 2020 года CDC и ВОЗ разработали диагностические критерии МБС, ассоциированного с SARS-CoV-2 представленные в таблице 1 [1,с. 7].

Таблица 1 – Критерии определения случая МБС, ассоциированного с SARS-CoV-2 у детей по данным CDC и ВОЗ

Определение случая (CDC)	Определение случая (ВОЗ)
1	2
Должны быть соблюдены все 4 критерия: 1. Возраст <21 года. 2. Все из ниже перечисленного:	Должны быть соблюдены все 6 критериев: 1. Возраст <20 лет 2. Лихорадка >3 дней

Продолжение таблицы 1

1	2
<p>– лихорадка: подтвержденная лихорадка >38,0°C в течение ≥24 часов;</p> <p>– лабораторные признаки воспаления: повышенный СРБ, СОЭ, фибриноген, ПКТ, Д-димер, ферритин, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), IL-6, нейтрофилез, лимфоцитопения, гипоальбуминемия;</p> <p>– мультисистемное поражение: вовлечены 2 или более систем органов;</p> <p>– тяжелое заболевание, требующее госпитализации.</p> <p>3. Нет альтернативных диагнозов.</p> <p>4. Доказательства перенесенной или текущей инфекции или воздействия SARS-CoV-2, или любое из следующего: положительный ПЦР на SARS-CoV-2, положительная серология, положительный тест на антиген, контакт с COVID-19 в течение 4 недель до появления симптомов.</p>	<p>3. Клинические признаки мультисистемного поражения (как минимум 2 из следующих):</p> <ul style="list-style-type: none"> – сыпь, двусторонний негнойный конъюнктивит, поражение слизистых полости рта; – гипотония или шок; – сердечная дисфункция, перикардит, вальвулит или коронарные аномалии (включая данные ЭХОКГ или повышение тропонина, мозгового натриуретического пептид (BNP), и его предшественника (Pro-BNP); – признаки коагулопатии (удлиненное протромбинового времени (ПВ) или активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), повышенный уровень Д-димера); – острые симптомы ЖКТ (диарея, рвота или боль в животе). <p>4. Повышенные маркеры воспаления (СОЭ, СРБ, ПКТ)</p> <p>5. Отсутствие других очевидных микробных причин воспаления, включая бактериальный сепсис и стафилококковый/ стрептококковый токсический шок.</p> <p>6. Доказательства инфекции SARS-CoV-2 (любое из следующего: положительная полимеразная цепная реакция (ПЦР) или наличие антител к SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа (ИФА), ИХЛА, контакт с COVID-19 в течение 4 недель до появления симптомов).</p>

МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, проявляется лихорадкой и системным воспалительным ответом, что приводит к поражению многих систем органов, включая сердечно-сосудистую, дыхательную, желудочно-кишечную,

гематологическую, неврологическую кожно-слизистую и выделительную системы [53].

Лихорадка. У большинства пациентов наблюдается от 3-х до 5-ти дней, хотя сообщалось о меньшем количестве дней лихорадки. В одной серии из 186 пациентов у 10 % лихорадка была три дня, у 12 % — четыре дня, а у 78 % — ≥ 5 дней [6, с. 4].

ССС. Исследования показывают, что до 80% детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, могут иметь поражение сердца различной степени тяжести [54]. Поражение ССС имеет многофакторный механизм включая прямое повреждение кардиомиоцитов в результате вирусной инвазии SARS-CoV-2, а также результатом дисрегуляции иммунного ответа, приводящее к микрососудистой дисфункции и повреждению эндотелия [55]. Сердечные проявления включают миокардит, аневризмы коронарных артерий, клапанные регургитации, перикардит, нарушения проводимости и аритмии. Тяжесть этих симптомов варьируется от субклинического поражения миокарда до шока, требующего вазоактивных препаратов и полного сердечно-сосудистого коллапса с необходимостью экстракорпоральной поддержки [56]. Также одним из тяжелых проявлений МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, является развитие аневризмы КА в результате тяжелого диффузного воспаления [57]. Точный механизм развития аневризмы КА неясен. Серия многоцентровых случаев предполагает, что аневризма КА встречается в 8-14% случаев МВС, ассоциированного SARS-CoV-2 [58]. Большинство аневризм КА разрешаются в течение 30 дней после госпитализации, поэтому маловероятно, что у большинства из них будет васкулит, подобный тому, который выявляется у пациентов с БК [59]. Даже при гигантских аневризмах и тяжелом течении заболевания аневризмы КА у подавляющего большинства пациентов, разрешаются через 3–6 месяцев после постановки диагноза и лечения [60]. Таким образом текущие данные предполагают, что МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, в отличие от БК вызывает только преходящую дилатацию КА с минимальным нарушением эндотелия и сосудистой стенки [61].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Исследования показывают, что от 60% до 90% пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, имеют желудочно-кишечные симптомы [62]. Симптомы включают сильную боль в животе, рвоту, перитонит, брыжеечную лимфаденопатию и диффузную секреторную диарею. Боль в животе была настолько сильной, что ее ошибочно принимали за острый аппендицит. Также наблюдались терминальный илеит и диффузный колит [63]. Патомеханизмы поражения ЖКТ неясны, но предполагается, что они обусловлены системным ответом, а не прямым вирусным повреждением, поскольку РНК SARS-CoV-2 обычно не обнаруживается в мазках из носа и прямой кишки [64]. Чаще поражается нижний отдел кишечника, но может вовлекаться любой отдел ЖКТ. В большинстве случаев поражение пищеварительной системы хорошо отвечает на противовоспалительное системное лечение, не требуя хирургического вмешательства, за исключением редких случаев острой обструкции [65].

Системное воспаление при МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, также может поражать печень. Так в одном исследовании повышение аланинаминотрансфераза (АЛТ) было описано у 65% пациентов, а низкие значения альбумина примерно у 80% [66]. В другом исследовании гепатомегалия на ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ ОБП) наблюдалась у 6% больных, тогда, как повышение трансаминаз были описаны у 45% детей в критическом состоянии с полиорганной недостаточностью [67]. Также были случаи вовлечения поджелудочной железы у некоторых больных с повышением амилазы и липазы [68].

Дыхательная система. Респираторные симптомы по данным нескольких исследований имеют примерно 30-50% пациентов [69]. Они варьируются от кашля, тахипноэ, легкой гипоксемии до тяжелой дыхательной недостаточности требующей ИВЛ [70]. На рентгенографии органов грудной клетки (Rg ОГК) и компьютерной томографии (КТ ОГК) можно обнаружить отек легких, базиллярные затемнения, свидетельствующие об ателектазах, плевральный выпот, легочные инфильтраты, пневмоторакс, легочное кровотечение и бронхоспазм [71]. Симптомы поражения нижних дыхательных путей чаще встречаются при тяжелом остром COVID-19, чем при с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 (62% против 43% соответственно) [66,с. 8].

Кожно-слизистые проявления. Сыпь при МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, вариабельна и не имеет патогномоничных проявлений. Более половины детей имеют полиморфную экзантему. Описаны различные морфологические виды экзантем в том числе макулопапулезные поражения, кольцевидные бляшки, кореподобные, уртикарные, скарлатиноподобные и сетчатые формы, высыпания со сливающимися папулами [72]. Площадь поражения кожи также различалась: у одних людей были ограничена акрофациальной областью, а у других наблюдались более обширные очаги [73].

Изменения со стороны слизистых включали двухсторонний не экссудативный конъюнктивит, гиперемию и периорбитальный отек, трещины и гиперемию губ, малиновый язык [69,с. 7]. Также у больных наблюдались эритема и отек лица, ладоней, стоп [49,с. 4]. Биопсия пораженных участков кожи показала лимфоцитарную инфильтрацию [72,с. 2].

Неврологические симптомы. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) может включать острую энцефалопатию от легкой до тяжелой степени, инсульт, демиелинизирующие поражения, отек мозга, головную боль, делирий, нарушение сознания, координации, боль в шее, проблемы со слухом и зрением, менингит, раздражительность, апатия [74]. В многоцентровом исследовании 12% детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, имели неврологические проявления. Изменения со стороны ЦНС в большинстве случаев были легкими и проходящими, но у 5% пациентов отмечалось тяжелое поражение в виде острого внутричерепного кровоизлияния, комы, судорог, демиелинизирующих заболеваний, асептического менингоэнцефалита и отека мозга [74,с. 9]. Оценка спинномозговой жидкости продемонстрировала ряд симптомов от нормальных

параметров до плеоцитоза, имитировавшего острый бактериальный или вирусный менингит [75].

Поражение почек. ОПП встречается примерно у 25-35% пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 и связана с неблагоприятным прогнозом у детей в критическом состоянии [76]. Механизм ОПП является многофакторным, включая дегидратацию, плохой сердечный выброс, цитокиновый шторм, прямое цитопатическое действие вируса на клетки почечных канальцев и применение нефротоксичных препаратов [77].

Поражение гематологической системы. Активация коагуляции приводила к тромбозу глубоких вен, полостей сердца, церебрального венозного синуса и субарахноидальному кровоизлиянию, ишемической смерти головного мозга и развитию ДВС-синдрома [66,с. 8]. Гематологические изменения у пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 включают лейкоцитоз, нейтрофилез, лимфопению, анемию, тромбоцитопению, панцитопению и развитие гемолитико-уремического синдрома [66,с. 8].

Лимфатическая система. Увеличение лимфатических узлов, называемое аденопатией, отмечено как распространенный признак воспаления у детей при МВС, ассоциированном с SARS-CoV-2 [70,с. 10]. Лимфаденопатия наблюдалась как при физикальном осмотре пациента, а также в виде мезентериального лимфаденита, медиастинальной и внутригрудной лимфаденопатии, выявленных при визуализации органов брюшной и грудной полости [71,с. 14].

Лабораторные и инструментальные изменения. У большинства пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, лабораторные данные свидетельствуют об системном воспалении в виде повышения уровней СРБ, СОЭ, Д-димера, ферритина, ПКТ и ЛДГ. Вовлечение сердца, которое имеют более половины детей, является одним из ключевых признаков, помогающим отличить МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2 от тяжелого острого COVID-19. У таких пациентов наблюдаются повышение уровней тропонина, BNP и Pro-BNP [78]. В нескольких крупных сериях случаев примерно у 30-40% детей была снижена функция ЛЖ и у 8-24% имелись аномалии КА [79]. Показатели ЭКГ могут быть неспецифичными (например, изменения реполяризации с аномальными сегментами ST или T), аритмии и блокады сердца [80]. Изменения со стороны лабораторных и инструментальных данных во многом зависят от клинической картины и тяжести заболевания. В таблице 2 представлены лабораторные нарушения и инструментальные изменения, которые могут быть выявлены у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2.

Таблица 2 – Возможные изменения в лабораторных и инструментальных исследованиях у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2

Обследования	Результаты
1	2
Маркеры воспаления	Повышенные СРБ, ПКТ, ферритина ЛДГ, СОЭ, интерлейкинов [80]

Продолжение таблицы 2

1	2
Общий анализ крови	Лейкоцитоз, лимфопения, нейтрофилез, анемия, тромбоцитопения [81]
Биохимический анализ крови	Повышенный уровень креатинина и/или мочевины, АСТ и/или АЛТ, билирубина, амилазы, липазы, гипопроотеинемия, гипоальбуминемия [6,с. 8]
Коагуляция	Повышенные АЧТВ, ПВ, МНО и Д-димер, фибриноген [6,с. 8]
Кардиомаркеры	Повышенные уровни тропонина, BNP или pro-BNP, лактата [82]
Эхокардиограмма	Нарушение ФВ ЛЖ, расширение КА или аневризмы, клапанные регургитации, перикардит [82,с. 7]
Электрокардиограмма	Блокада сердца (первой или второй степени) неспецифические изменения зубца ST, тахикардия, аритмия, нарушение реполяризации [83]
Рентгенограмма грудной клетки	Пневмония, плевральные выпоты, отек легких, консолидации и ателектазы [79,с. 6]
Визуализация брюшной полости	Результаты УЗИ или КТ брюшной полости включали свободную жидкость, асцит, воспаление кишечника и брыжейки, включая терминальный илеит, мезентериальную аденопатию/аденит, перихолецистический отек [84]

Дети с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, часто имеют шок (кардиогенный или распределительный) и тяжелую полиорганную недостаточность, требующие госпитализацию в ОРИТ [85]. Согласно результатам опубликованных исследований частота поступления в ОРИТ составляет 50–80% [80,с. 7]. Несмотря на тяжелое течение заболевания в острой фазе, у большинства детей обычно наблюдается полное выздоровление с летальностью 2-5% [86].

Дифференциальная диагностика МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 с другими заболеваниями

Критерии определения случая МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 довольно широкие, что может привести к ошибочной диагностике пациентов с COVID-19 в анамнезе, страдающих другими острыми инфекционными и системными воспалительными заболеваниями [50,с. 15]. Ниже представлены основные заболевания, с которыми необходимо провести дифференциальную диагностику при постановке диагноза.

Болезнь Kawasaki. Ключевыми различиями между МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 и БК являются: МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, обычно поражает детей старшего возраста и подростков, тогда как БК обычно поражает

младенцев и детей младшего возраста [87]. Желудочно-кишечные симптомы, особенно боль в животе очень распространены при МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, тогда как при классической БК они менее выражены [88]. Маркеры воспаления имеют более высокий уровень, а абсолютное количество лимфоцитов и тромбоцитов более низкий при МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, по сравнению БК [78,с. 8]; Дисфункция миокарда и шок чаще возникают при МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, по сравнению с БК, а аневризмы КА встречаются реже и быстрее регрессируют [89, 90].

Тяжелый острый COVID-19. Большинство случаев МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 развиваются у детей, которые ранее были здоровы, тогда как большинство случаев тяжелого острого COVID-19 более характерны для детей с фоновой патологией [86,с. 5]. Дети с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, могут иметь в анамнезе известную или предполагаемую инфекцию SARS-CoV-2 за несколько недель до появления симптомов заболевания [88,с. 8]. Клинические проявления этих двух заболеваний имеют некоторые различия. Тяжелые поражения легких, как, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром являются более характерны для тяжелого острого заболевания COVID-19. Хотя респираторные симптомы распространены и у пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, но они являются вторичными по отношению к шоку и/или нарушению сердечной функции, которые встречаются при этом заболевании. Также при МВС, ассоциированном с SARS-CoV-2, чаще наблюдаются желудочно-кишечные симптомы, особенно боль в животе, а также кожно-слизистые проявления, чем при тяжелом остром COVID-19 [86,с. 3].

Маркеры воспаления, а также лимфопения и тромбоцитопения, как правило, более повышены при МВС по сравнению с тяжелым острым COVID-19 [89,с. 14]. Титры антител к SARS-CoV-2 выше у пациентов с МВС по сравнению с острым COVID-19 [89,с. 17].

Многоцентровое исследование серии случаев 1116 педиатрических пациентов, госпитализированных с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 (n = 539) и тяжелым острым COVID-19 (n = 577) показало, что дети с МВС были моложе (средний возраст 8,9 лет по сравнению с 11,7 годами), с меньшей вероятностью сопутствующих заболеваний (31% против 62%) и более высокой частотой поражения нескольких систем органов (в среднем 4 против 2). Более половины пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, имели комбинированное поражение ССС и органов дыхания, а у 24% было поражение органов дыхания без кардиоваскулярных поражений. Среди детей с тяжелым острым COVID-19 у 71% было поражение органов дыхания без поражения ССС, и только у 9% было комбинированное поражение ССС [89,с. 8].

Бактериальный сепсис. Бактериальный сепсис является диагнозом исключения у детей с лихорадкой, шоком и повышенными маркерами воспаления. Для большинства пациентов с этими проявлениями необходимо получить посев крови и начать эмпирическую антибиотикотерапию до получения результатов посева. Некоторые клинические признаки, например,

поражение сердца, аномалии КА могут указывать на диагноз МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, а не на бактериальный сепсис. Однако для окончательной постановки диагноза необходимы микробиологические тесты, такие как тестирование на SARS-CoV-2 и бактериальные культуры [90, с. 8].

Синдром токсического шока. Синдромы стафилококкового и стрептококкового токсического шока имеют много общего с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2. Чтобы провести дифференциальную диагностику, также необходимы микробиологические тесты (тестирование на SARS-CoV-2, бактериальные культуры) [91].

Другие инфекции. Другие вирусные патогены, которые могут проявляться мультисистемным поражением и/или миокардитом, включают вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, аденовирус и энтеровирусы. Эти вирусы редко вызывают тяжелое мультисистемное заболевание и как правило в основном у иммунокомпетентных детей [92]. Серология и ПЦР-тестирование могут отличить их от МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 [93]. Также другие инфекции, которые могут проявляться персистирующей лихорадкой и мультисистемными проявлениями, включают болезнь Лайма и зоонозные инфекции [94]. Соответствующие серологические исследования и ПЦР-тестирование могут отличить их от МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 [91, с. 2].

Гемофагоцитарный синдром (ГФС) и синдром активации макрофагов (САМ). Это синдромы чрезмерной активации иммунитета, которые могут возникать у ранее здоровых детей на фоне тяжелого инфекционного заболевания и у детей с фоновыми ревматологическими заболеваниями. САМ — опасный для жизни системный воспалительный синдром, обусловленный многофакторной иммунной дезрегуляцией и патологической гиперактивацией иммунной системы. Основные симптомы включают лихорадку и гепатоспленомегалию. За ними может последовать коагулопатия, а также недостаточность кровообращения, дыхания и полиорганная недостаточность [91, с. 5]. Поражение сердца и ЖКТ при этих заболеваниях встречаются реже, а неврологические симптомы чаще и более выражены, при этом уровень смертности у детей с системным ювенильным идиопатическим артритом (с-ЮИА) осложненным САМ достигает 8–22% [95-97].

Otar Yener G. в своей работе проводили сравнение характеристик пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, болезнью Кавасаки и САМ при с-ЮИА [98]. При сравнении медиана возраста пациентов с МВС (8,2 лет) была выше, чем у пациентов с БК (3 года), но ниже, чем у пациентов с с-ЮИА-САМ (12 лет). Конъюнктивит наблюдался у 61,6% пациентов с МВС, у 91,5% пациентов с БК и не был отмечен у больных с-ЮИА-САМ, как и изменения губ, которые были у 51,9% пациентов с МВС и 77,9% с БК. Гепатомегалия и спленомегалия реже выявлялись у пациентов с МВС, по сравнению с болезнью Кавасаки и пациентов с с-ЮИА-САМ. Поражение сердца чаще отмечалось у пациентов с МВС (50,6%), чем у пациентов с БК (27,1%) и с-ЮИА-САМ (25,8%).

Для диагностики заболеваний применяются критерии HLH-2004, для пациентов с ГФС и критерии определения САМ, осложняющего с-ЮИА, 2016г.

Диагностические критерии HLH-2004 (5 и более из 8):

а. Лихорадка;

б. Спленомегалия;

в. Цитопения, вовлекающая 2 и более ростка периферической крови:

1) Гемоглобин < 90 г/л (до 4 недель < 100 г/л),

2) Нейтрофилы < 1.0×10^9 л,

3) Тромбоциты < 100×10^9 /л;

г. Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия (ТГ натощак ≥ 3.0 mmol/l, фибриноген $\leq 1,5$ г/л);

д. Гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке, ЛУ, ЦСЖ. Исключение онкологии;

е. Снижение или отсутствие активности НК;

ё. Повышение ферритина < 500 мг/мл);

ж. Повышение уровня CD25 (растворимый IL-2 receptor) > 2400 U\L.

Финальные критерии САМ у пациентов с ЮИА (2016):

Лихорадка и гиперферритинемия >684 нг/л в сочетании как минимум с двумя критериями:

1. Снижение уровня тромбоцитов < 181×10^9 /л;

2. Повышение уровня АСТ > 50 Ед/л;

3. Повышение уровня триглицеридов > 160 мг/дл (> 1,75 ммоль/л);

4. Снижение уровня фибриногена ≤ 360 мг/мл (3,6 г/л).

Аутоиммунные системные заболевания. Среди заболеваний, с которыми МВС имеет схожую клиническую картину, особое внимание заслуживают системная красная волчанка (СКВ) с-ЮИА, оба из которых характеризуются системным воспалительным процессом и могут проявляться множественными симптомами, поражающими различные органы и системы. Своевременная диагностика и начало лечения критически важны для улучшения прогноза и качества жизни этих пациентов. Поэтому в период пандемии COVID-19 мультидисциплинарная консультативная помощь была особо важной и актуальной. Хотя у пациентов с СКВ и с-ЮИА могут иметь острое начало заболевания, большинство из них сообщают о чувстве усталости и плохом самочувствии в течение длительного периода времени до появления тяжелых симптомов [99,100]. Что не характерно для МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, при котором большинство детей полностью здоровы до начала лихорадки. В дифференциальной диагностике необходимо использовать иммунологические маркеры для диагностики СКВ и с-ЮИА, а также соответствующие исследования для диагностики SARS-CoV-2 [91,с. 8].

1.4 Популяционный состав лимфоцитов периферической крови и поверхностные маркеры функциональной активности

Иммунный ответ включает вклад многих подмножеств лейкоцитов, которые можно различать морфологически с помощью комбинации обычных

гистологических красителей и путем анализа спектра антигенов дифференцировки (гликопротеинов), которые экспрессируются на их клеточных мембранах и могут служить, как маркеры. Разработана систематизированная номенклатура маркерных молекул, в которой группы моноклональных антител, каждая из которых связывается с определенной маркерной молекулой, обозначена символом CD (Cluster Designation). На клеточной поверхности лейкоцитов отображаются набор антигенов специфичный не только для разных субпопуляций клеток, но и экспрессируемых молекул активации (ранней и поздней), пролиферации и апоптоза [97, с. 14].

Т-клетки (CD3+) – составляют большую часть лимфоцитов периферической крови (70-80%). Предшественники Т-лимфоцитов образуются в костном мозге, а затем мигрируют в тимус для окончательного созревания. Благодаря наличию на мембране Т-клеточного рецептора, Т-клетки способны распознавать чужеродные антигены, встроенные в молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС-I и МНС-II) АПК. В тимусе большинство развивающихся Т-клеток следуют программе развития, при которой в коре тимуса они сначала не экспрессируют ни CD4, ни CD8 (двойной отрицательный результат), а затем экспрессируют и CD4, и CD8 (двойной положительный результат). Двойные положительные клетки тестируются с помощью положительного отбора в коре тимуса, и те, которые отбираются на молекулах МНС класса I, становятся CD4-CD8+, а те, которые отбираются на молекулах МНС класса II, становятся CD4+CD8-. В крови и вторичных лимфоидных органах 60-70% Т-клеток составляют CD4+CD8- (Т-хелперы) и 30-40% - CD4-CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты). Т клетки участвуют в клеточном иммунном ответе: противовирусном, аллергических реакциях замедленного типа, аутоиммунных реакциях, обеспечивают противоопухолевый иммунный ответ [98, с. 11].

Т-хелперы (CD4+) – активируют как гуморальные иммунные реакции путем стимуляции пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов и регуляции выработки антител, так и активацию цитотоксических Т-лимфоцитов, а также макрофагов. Т-хелперы подразделяются на Т-хелперы первого и второго типа (Th1 и Th2). Th1 вырабатывают преимущественно интерферон гамма и IL-2, а Th2 IL-4, IL-5 и IL-6 [99, с. 13].

Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+) – проявляют большую цитотоксическую активность в отношении клеток, инфицированных внутриклеточными микробами и опухолевых клеток, но также в состав популяции CD8+ лимфоцитов входят регуляторные клетки, подавляющие иммунный ответ (клетки-супрессоры). Когда CD8+ Т-клетка распознает свой антиген и активируется, у нее есть три основных механизма для уничтожения инфицированных или злокачественных клеток. Во-первых, это секреция цитокинов, в первую очередь TNF- α и IFN- γ , обладающих противоопухолевым и противовирусным микробным действием.

Второй основной функцией является производство и высвобождение цитотоксических гранул. Эти гранулы, также обнаруженные в НК-клетках,

содержат два семейства белков, перфорины и гранзимы. Перфорин образует пору в мембране клетки-мишени, сходную с мембраноатакующим комплексом комплемента. Эта пора позволяет гранзимам, также содержащимся в цитотоксических гранулах, проникать в инфицированную или злокачественную клетку. Гранзимы представляют собой сериновые протеазы, которые расщепляют белки внутри клетки, останавливая синтез вирусных белков и, в конечном итоге, приводя к апоптозу клетки-мишени.

Третьей основной функцией CD8+ Т-клеток, разрушающих инфицированные клетки, является взаимодействие Fas и FasL (Fas-лиганд). Активированные CD8+ Т-клетки экспрессируют FasL на клеточной поверхности, который связывается со своим рецептором Fas (CD95) на поверхности клетки-мишени. Эти сигнальные молекулы приводят к активации каскада каспаз, что также приводит к апоптозу клетки-мишени. Поскольку CD8+ Т-клетки могут экспрессировать обе молекулы, взаимодействия Fas/FasL представляют собой механизм, с помощью которого CD8 Т-клетки могут убивать друг друга, для устранения иммунных эффекторных клеток во время фазы сокращения в конце иммунного ответа [100, с. 11].

Помимо своей критической роли в иммунной защите от вирусов, внутриклеточных бактерий и опухолей, CD8+ Т-клетки также могут способствовать чрезмерному иммунному ответу, который приводит к иммунопатологии или иммунно-опосредованному повреждению [100, с. 11].

Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – получают путем вычисления соотношения относительного количества CD4+/CD8+, в норме в среднем составляет 1,5-2,0. На ранних этапах нормально текущего воспалительного процесса количество Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов меняется, но так, что их соотношение не становится ниже 1,0. При тяжелом течении воспалительного процесса индекс CD4+/CD8+ может упасть ниже единицы. Подобное снижение может быть вызвано уходом к воспалительному очагу Т-лимфоцитов той или иной дифференцировки. Наиболее часто это наблюдается при тяжелых воспалительных и септических процессах, тяжелых инфекционных заболеваниях и аутоиммунных болезнях [101].

Натуральные киллеры (NK-клетки) – считается, что NK-клетки представляют третью линию лимфоидных клеток. При активации они имеют морфологию крупного зернистого лимфоцита. Они развиваются в костном мозге под влиянием IL-2, IL-15 и стромальных клеток костного мозга. Однако, как клетки врожденной иммунной системы, NK-клетки быстро реагируют на широкий спектр патологических воздействий. NK-клетки наиболее известны тем, что убивают инфицированные вирусом клетки, а также обнаруживают и контролируют ранние признаки рака. Естественным киллерам не нужна предварительная презентация антигена антиген представляющими клетками, поэтому свой цитотоксический эффект они развивают гораздо быстрее, чем специфические CD8+-киллеры [102].

Во время патрулирования NK-клетки постоянно контактируют с другими клетками. Убивает ли NK-клетка эти клетки, зависит от баланса сигналов от

активирующих и ингибирующих рецепторов. Большинство нормальных здоровых клеток экспрессируют рецепторы МНС I, которые помечают эти клетки как «свои». Ингибирующие рецепторы на поверхности НК-клетки распознают родственный МНС I и это предотвращая её уничтожение. Инфицированные клетки часто теряют свой МНС I, что делает их уязвимыми для уничтожения. Как только принято решение убить, НК-клетка высвобождает цитотоксические гранулы, содержащие перфорин и гранзимы, что приводит к лизису клетки-мишени [103].

В-лимфоциты (CD19+, CD20+) – являются основным клеточным субстратом гуморального иммунного ответа, состоящего в выработке антител способных связать и нейтрализовать патогены, которые проникли в организм. Маркеры CD19+ и CD20+ экспрессируются на всех клетках линии В-клеток, кроме плазматических клеток. В-клетки способны модулировать величину иммунного ответа не только, за счет выработки антител, но и за счет презентации антигена, так и за счет продукции цитокинов [104].

Активация В-клеток белковым антигеном требует, чтобы В-клетка функционировала как АПК, представляя белковые эпитопы на МНС II вспомогательным Т-клеткам, это антителозависимая клеточная цитотоксичность. Однако полисахариды, липополисахариды и другие небелковые антигены считаются Т-независимыми антигенами, поскольку они могут активировать В-клетки без процессинга антигена и представления Т-лимфоцитам [105].

Активированные В-клетки созревают в плазматические клетки после стимуляции антигеном, что приводит к синтезу пяти различных классов антител (IgA, IgG, IgD, IgM, IgE). После активации В-клетка подвергается митотическому делению с образованием клона клеток, обладающих способностью продуцировать иммуноглобулин с той же антигенной специфичностью, что и антиген. Эти клетки созревают в основном в плазматические клетки. Первичный иммунный ответ возникает, когда В-клетка впервые сталкивается с антигеном. Однако некоторые подмножества этого клона превращаются в клетки памяти, которые быстро реагируют на последующее воздействие этого конкретного антигена и вызывают вторичный иммунный ответ. Вторичный иммунный ответ происходит гораздо быстрее, имеет высокую степень сродства к антигену благодаря продукции IgG, а не IgM. Этот механизм является ключевым в концепции пожизненного иммунитета и вакцин [106].

Поверхностные маркеры функциональной активности клеток

Рецептор к α -цепи IL-2 (CD25) – запуск пролиферативного ответа Т-лимфоцитов – многокаскадный процесс, в котором ключевую роль играет экспрессия Т-клеточного ростового фактора интерлейкина-2 и его рецептора. Этот рецептор несут на своей мембране различные типы клеток периферической крови: CD4+, CD8+ Т-клетки, В-клетки, НК-клетки, моноциты [107]. Он активируется в течение 24 часов после стимуляции комплекса TCR/CD3 и остается повышенным в течение нескольких дней [33, с. 11].

Рецептор участвует в реакции на IL-2, что приводит к активации лимфоцитов и дальнейшей продукции IL-2. Взаимодействие IL-2 с

высокоаффинным рецептором на Т-лимфоцитах является тем ключевым моментом, который обеспечивает запуск сигнальных событий, непосредственно регулирующих вступление покоящихся Т-лимфоцитов в клеточный цикл [108]. Повышение экспрессии CD25 может происходить при воспалительных процессах любой этиологии (инфекционного и неинфекционного генеза, аутоиммунных заболеваниях и др.) [109].

Молекула гистосовместимости (HLA-DR) – поверхностный маркер лимфоцитов, принадлежащий к молекулам гистосовместимости МНС II. Его экспрессия характерна для В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, клеток-предшественниц, а также зрелых активированных Т-лимфоцитов. HLA-DR является маркером не только поздней, но и длительной активации клеток, HLA-DR позитивные лимфоциты продолжительно циркулируют в крови, а экспрессия этого маркера наиболее полно отражает активационное состояние клеток [110].

Повышение экспрессии молекул HLA-DR на клеточных мембранах, по мнению Bertho N. et al., является одним из механизмов реализации апоптотической гибели клеток, особенно в отношении Т-лимфоцитов, утративших способность к экспрессии Fas-антигена. Кроме того, сигналы, генерируемые с помощью HLA-DR, приводят к гибели зрелых профессиональных АПК и активированных В-лимфоцитов (каспаз-независимый механизм), обеспечивая тем самым ограничение иммунного ответа [111].

Апоптотический антиген-1 (CD95, Fas, APO-1) – способен запускать в клетке апоптоз после взаимодействия с его лигандом FasL. Fas является типичным рецептором смерти, который конститутивно экспрессируется в большинстве тканей. При лигировании CD95 последовательная ассоциация адапторной молекулы FADD (MORT1), проформ каспаз 8 и 10 и регулятора каспазы-8/10 c-FLIP приводит к образованию сигнального комплекса (DISC) индуцирующего смерть [112]. CD95 слабо экспрессируется на мембранах покоящихся Т-клеток, увеличиваясь в 10 раз после активации. При этом Fas экспрессируется только активированными Т-лимфоцитами [113]. Fas становится основным индуцирующим фактором апоптотической гибели клеток-мишеней при инфекционных и аутоиммунных заболеваниях [114]. Ramenghi U в своей публикации отводит CD-95 (вместо PD-1) решающую роль в защите от аутоиммунитета на моделях человека и животных [115]. Истощение CD95+ оказывает благотворное влияние при аутоиммунных заболеваниях, пролонгируя воспаление и прогрессирование процесса [116].

Рецептор программной гибели-1 (CD279, PD-1) – является трансмембранным белком, относящимся к семейству регуляторных белков CD28/CTLA-4/ICOS, которые обнаруживаются на поверхности различных субпопуляций лимфоцитов [117]. CD279 связывает два своих лиганда CD273 (или PDL-1) и CD274 (или PDL-2). Их экспрессия ограничена клетками, которые взаимодействуют с Т-клетками, включая антигенпрезентирующие клетки и клетками, находящимися в тканях на периферии. Лигирование CD279 с его лигандами передает ингибирующие сигналы Т-клеткам и замедляет их эффекторные функции. Таким образом, CD279 является ключевым регулятором

иммунной толерантности аутореактивных Т-клеток и контролирует аутоиммунные заболевания [118].

1.5 Изменение клеточного и гуморального иммунитета у детей МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2

Клеточный иммунный ответ. МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, проявляется лимфопенией, которая является результатом сочетания способности вируса непосредственно индуцировать апоптоз лимфоцитов, подавление тимуса, нарушение функции костного мозга и его способности вызывать перераспределение Т-лимфоцитов в периферическое кровообращение, приводящее к повреждению пораженных органов [119]. Повышение воспалительных маркеров, интенсивная тяжесть рентгенологической картины в легких и неблагоприятный клинический исход были связаны с перераспределением дендритных клеток, моноцитов и лимфоцитов (наивных, клеток памяти или эффекторных клеток) из периферических тканей в нижние отделы дыхательной системы и другие органы [120]. Лимфопения является маркером тяжелого заболевания у детей с COVID-19 и относительно часто встречается при МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2. Вызывая лимфопению и истощение CD4+ и CD8+ Т-клеток вирус SARS-CoV-2 может подавлять их активность, что приводит к серьезному нарушению иммунорегуляторного механизма адаптивной иммунной системы [121].

Первые исследования посвященные МВС, ассоциированному с SARS-CoV-2, описывали цитопению NK-клеток [13,с. 11]. В другом исследовании сообщалось об истощении эффекторных CD8+ Т-клеток и NK-клеток [122]. По сравнению с педиатрическим COVID-19, при МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 более выражена лимфопения, обусловленная CD4+ Т-клетками, что аналогично ситуации у тяжелобольных взрослых с COVID-19 [121,с. 21]. Результаты анализа секвенирования РНК одиночных клеток выявили усиленную пролиферацию CD4+ Т-клеток у пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 по сравнению со здоровыми людьми, предполагается, что лимфопения может быть результатом миграции Т-клеток к воспаленным тканям [123]. В исследовании Henderson L., пациенты с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, имели В-клеточную цитопению. Более низкие уровни субпопуляций В-клеток составляли эффекторные В-клетки (плазматические клетки) и В-клетки памяти [124].

Гуморальный иммунный ответ у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2. Воспалительные реакции против определенного патогена обусловлены взаимодействием между несколькими параметрами вируса и хозяина, но в случае с МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 упомянутые выше данные свидетельствуют о том, что вирусные факторы с меньшей вероятностью объясняют, почему у одних детей развивается заболевание, а у других нет [125]. Начало МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, совпадает с пиком продукции антител. Гуморальный иммунный ответ при данной патологии включает суммарные антитела IgG, IgM и IgA против шиповидного белка SARS-CoV-2 и

нуклеокапсида [126]. Хотя у большинства пациентов обнаруживаются антитела к SARS-CoV-2 во время заболевания, примерно у 20% из них наблюдается положительный результат теста ПЦР в мазке из носоглотки [127]. Количественное определение антител к SARS-CoV-2 помогает отличить МБС, ассоциированный к SARS-CoV-2 от острого COVID-19, поскольку при первом из-за отсроченного начала заболевания определяются высокие титры IgG и более низкие IgM [128].

Гуморальный иммунный ответ в значительной степени зависит от структурных белков SARS-CoV-2, и соответствующим образом интерпретируется количество антител, вырабатываемых после естественного инфицирования. В геноме SARS-CoV-2 кодируются два наиболее важных белка: S-белок, являющийся основной антигенной мишенью цитотоксических лимфоцитов, которые также стимулируют нейтрализующие антитела, и белок N-белок, отвечающий за репликацию вирусной РНК [129]. При сравнении ответов антител против белка S и белка N к SARS-CoV-2 у пациентов с МБС, ассоциированным с SARS-CoV-2 текущие данные демонстрируют ограниченный репертуар антител с преобладанием анти-S IgG с повышенной способностью активировать моноциты [126,с. 11]. В то время, как взрослые пациенты с SARS-CoV-2 экспрессируют более широкий репертуар антител анти-S IgG, IgM, IgA и анти-N IgG с дополнительной повышенной нейтрализующей активностью [130]. Bartsch и др. показали, что у детей с тяжелой формой МБС, ассоциированного с SARS-CoV-2 могут развиваться высокие уровни воспалительных моноцит-активирующих антител IgG к SARS-CoV-2, которые сохраняются, и это может отличать их от детей не развивших заболевание [131]. Согласно современным данным, нейтрофилы и моноциты у пациентов с МБС, ассоциированным с SARS-CoV-2 могут иметь повышенную экспрессию CD64, который имеет высокую аффинность к Fc-фрагменту IgG [126,с. 13].

Возможно, факторы хозяина также играют ключевую роль в иммунной дезрегуляции при данном заболевании, так как есть несколько исследований, описывающих длительное обнаружение SARS-CoV-2 в органах, часто вовлеченных в патологический процесс, таких как ЖКТ, почки, ССС или ЦНС [132].

Профили цитокинов у детей с МБС, ассоциированным с SARS-CoV-2. Цитокины и хемокины играют жизненно важную роль в инициации, продлении или подавлении иммунного ответа. У детей с МБС, ассоциированным с SARS-CoV-2 по сравнению с детьми с COVID-19 были повышены некоторые цитокины, такие как TNF, IL-1 β , IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-17, а также хемокины, такие как CCL2, CCL3, CCL4, CXCL1, CXCL5, CXCL6, CXCL9, CXCL10, CXCL11 [12,с. 18]. Уровень IL-6 в плазме был повышен у пациентов с тяжелым МБС, ассоциированным с SARS-CoV-2, но не отличался с уровнем IL-6 у детей с сепсисом [133]. У пациентов с МБС, ассоциированным с SARS-CoV-2 по сравнению с детьми с БК наблюдалось выраженное повышение уровней TNF-a, IFN-gamma и IL-10, тогда, как уровни IL-1 и IL-8 были выше у детей с БК [134]. В отчете Lee et al. о 28 случаях МБС, ассоциированного с SARS-CoV-2,

IL-6 и IL-10 были положительно связаны с тяжестью заболевания [13,с. 15]. Причины отсутствия некоторых провоспалительных медиаторов у отдельных групп пациентов неизвестны. Важно констатировать, что уровни цитокинов и хемокинов могут значительно различаться в исследованиях, в которых используются разные пропорции возрастных групп, время отбора образцов или методы диагностики. В целом, увеличение этих провоспалительных молекул в кровотоке указывает на воспалительные реакции миелоидных и лимфоидных клеток.

1.6 Рекомендации по терапевтическому и катamnестическому ведению детей с МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2

Большинство доступных руководств по надлежащей клинической практике у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, широко известны и приняты, например Американского колледжа ревматологов [135], Американской академии педиатрии [136], Национальных институтов здравоохранения США [137], ВОЗ [138], Национальной исследовательской группы по согласованному управлению в Соединенном Королевстве [139], UpToDate [91,с. 11]. В Республике Казахстан также был разработан клинический протокол по диагностике и лечению детей с COVID-19 и МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, который в целом согласуется с вышеупомянутыми рекомендациями [140]. Ниже представлены общепринятая тактика терапии заболевания, описанная во всех выше указанных клинических рекомендациях.

Поскольку подавляющее большинство исследований поддерживает использование ВВИГ, все клинические руководства и унифицированные рекомендации рекомендуют продолжать использование ВВИГ (1–2 г/кг) и стероидов в качестве противовоспалительных средств. Однако ведение детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, все же зависит от совокупности клинических данных.

Шок. Детей с шоком следует реанимировать в соответствии со стандартными протоколами. У некоторых детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, может наблюдаться вазодилататорный шок, который не поддается увеличению объема. Адреналин или норадреналин являются предпочтительными вазоактивными препаратами для лечения резистентного к объему жидкости шока у детей. Эпинефрин предпочтительнее, когда есть признаки дисфункции ЛЖ. У детей с тяжелой дисфункцией ЛЖ может быть полезным добавление милринона.

Пациенты с тяжелым мультисистемным поражением и шоком также должны получать немедленную эмпирическую терапию антибиотиками широкого спектра действия до получения результатов посева, поскольку МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, может проявляться признаками и симптомами, имитирующими симптомы септического шока и синдрома токсического шока. Соответствующая эмпирическая схема состоит из цефтриаксона + ванкомицин. Цефтаролин + пиперациллин-тазобактам является альтернативной схемой, особенно для детей с ОПП. Антибиотики следует прекратить после исключения

бактериальной инфекции, если клиническое состояние ребенка стабилизировалось.

Поражение коронарных артерий. Терапия у пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 имеющих изменения со стороны КА, должна обязательно включать ВВИГ и ГКС. Становится все труднее отличить пациентов с впервые возникшей БК, у которых произошла сероконверсия от предшествующих инфекций SARS-CoV-2 и пациентов с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2, которые соответствуют критериям БК. Таким образом, важно усилить лечение, если присутствуют критерии БК.

Сердечная дисфункция. Во время острой воспалительной фазы заболевания у детей с поражением сердца могут наблюдаться гемодинамические нарушения и аритмии. Серийная ЭХОКГ оценка сердечной функции и мониторинг уровней натрийуретического пептида и тропонина могут помочь в выборе терапии. Ведение сосредоточено на поддержании гемодинамической стабильности и обеспечения адекватной системной перфузии. Терапи ВВИГ и ГКС также рекомендована для всех пациентов с поражением сердца.

Пациентов с тяжелой дисфункцией ЛЖ лечат внутривенными диуретиками и инотропными средствами, такими как милринон, допамин и добутамин. В случаях фульминантного заболевания может потребоваться механическая гемодинамическая поддержка в виде экстракорпоральной мембранной оксигенации. Ведение в целом аналогично таковому при остром миокардите.

Иммуномодулирующая терапия. Для большинства пациентов, которые соответствуют диагностическим критериям МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, рекомендуется применение как ВВИГ, так и ГКС, а не одним препаратом. Применение только ВВИГ может быть оправдано у пациентов с легким течением заболевания (без признаков сердечно-сосудистой дисфункции), особенно если у пациента уже есть предсуществующее заболевание, которое может потребовать отказа от ГКС (например, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение). Однако, если у пациента сохраняется постоянная лихорадка и повышается уровень СРБ, Д-димера и/или ферритина, несмотря на лечение ВВИГ целесообразно применить терапию ГКС. Если ВВИГ недоступен, приемлемо лечение пациентов только системными ГКС.

Дозировка ВВИГ составляет 1-2 г/кг в виде однократной инфузии в течение 8–12 часов. У пациентов с ожирением доза должна основываться на идеальной массе тела. Кроме того, многие центры ограничивают максимальную дозу до 100 граммов, учитывая нехватку ВВИГ, а также их высокую стоимость. Для пациентов со значительной дисфункцией ЛЖ, если есть опасения, что пациент не перенесет объемную нагрузку полной дозы за одну инфузию, ее можно вводить в несколько приемов в течение двух, трех дней [91,с. 18].

ГКС терапия первоначально проводится внутривенно метилпреднизолоном в дозе от 1 до 2 мг/кг/день в два приема (максимальная суточная доза от 60 до 80 мг). Как только у пациента снижается лихорадка и наблюдается клиническое улучшение ее можно перевести на эквивалентную пероральную дозу преднизолона к моменту выписки (максимальная доза 60 мг), а затем постепенно

снижать дозу в течение 2-3-х недель. В угрожающих жизни состояниях или в рефрактерных случаях использовались импульсные дозы ГКС (внутривенный метилпреднизолон 10-30 мг/кг/день в течение одного-трех дней, максимальная суточная доза 1 г) [140,с. 11].

Терапия рефрактерного заболевания. Пациенты считаются рефрактерными к начальной терапии, если у них не наблюдается улучшения в течение 24 часов после лечения (например, исчезновение лихорадки, улучшение функции органов, снижение уровня маркеров воспаления). Для пациентов, которые не реагируют на ВВИГ в сочетании с ГКС необходимо рассмотреть возможность применения биологической терапии. К биологической терапии относится применение ингибиторов FNO (Инфликсимаб), ингибиторов интерлейкина IL-1 (Анакинра, Канакинумаб) и ингибиторов IL-6 (Тоцилизумаб) являющимися альтернативными вариантами лечения МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2. Из этих препаратов наиболее часто используются Анакинра (от 5 до 10 мг/кг внутривенно или подкожно ежедневно в течение приблизительно трех дней, максимальная доза 400 мг/день) и Инфликсимаб (от 5 до 10 мг/кг внутривенно на одну дозу). Доказательства, поддерживающие эти препараты для МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, ограничены сериями случаев и косвенными данными исследований пациентов с аналогичными гипервоспалительными состояниями, такими как САМ и БК. Использование этих препаратов должно проводиться после консультации с детскими ревматологами и инфекционистами.

Антитромботическая терапия. Пациенты с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, подвержены риску возникновения тромботических осложнений. Например, пациенты с тяжелой дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <35%) подвержены риску апикального тромба ЛЖ, а пациенты с аневризмами КА теоретически подвержены риску инфаркта миокарда, хотя это редко встречается даже у пациентов с БК и гигантскими аневризмами. Кроме того, пациенты могут подвергаться риску венозной тромбоэмболии, включая тромбоз глубоких вен и легочную эмболию, из-за гиперкоагуляции [141]. Эти риски могут потенцировать исходный риск тромбоэмболических осложнений у детей в критическом состоянии, подвергшихся воздействию центральных венозных устройств, неподвижности и другим процедурам. Таким образом, группа экспертов предложила использовать профилактическую антикоагулянтную терапию у пациентов с более тяжелым течением болезни, требующих госпитализации в ОРИТ. Клиницисты всегда должны взвешивать преимущества антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии с индивидуальным риском клинически значимого кровотечения. Использование гепарина в начальной дозе 75-100 МЕ/кг рекомендуется в качестве антикоагулянтная терапия в клиническом протоколе РК.

Аспирин. У большинства пациентов с поражением КА целесообразно применение низких доз аспирина от 3 до 5 мг/кг в день, максимум 81 мг в день, типичная продолжительность лечения от четырех до шести недель. Это основано в основном на косвенных данных пациентов с БК.

Исход. Прогноз у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, в целом выглядит положительным, поскольку у большинства наблюдается полное клиническое выздоровление. Длительные последующие исследования ограничены. Течение заболевания может быть довольно тяжелым, многие дети нуждаются в интенсивной терапии. В систематическом обзоре, включившем 2818 пациентов, госпитализированных по поводу МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 с февраля 2020г. по март 2021г., умерло 35 детей. Вероятность смерти была выше у детей в возрасте от 16 до 20 лет по сравнению с детьми в возрасте от 6 до 11 лет и у пациентов с по крайней мере одной сопутствующей патологией, чаще всего неврологическим заболеванием. Вероятность смерти у пациентов с инсультом, почечной или печеночной недостаточностью была в 38, 12 и 11 раз выше соответственно, чем у тех, у кого не было того же осложнения [142].

Основные критерии выписки из стационара:

- стойкая нормализация температуры;
- купирование ДН (всех признаков респираторного дистресса), SpO₂ >95;
- не нуждаются в оксигенотерапии;
- отсутствие тахикардии: ЧСС у детей в возрасте до 1 года – менее 140, от 1 до 5 лет – менее 130, старше 5 лет – менее 120 в мин;
- отсутствие какой-либо сыпи на теле;
- удовлетворительный психологический статус.

Нормализация или хорошая положительная динамика по снижению уровня маркеров воспаления в лабораторных анализах:

- лейкоцитов <15 x10⁹ /л;
- нейтрофилов <10 тыс/мкл;
- тромбоцитов ≥100 x10⁹ /л;
- С-реактивного белка <30 мг/л;
- прокальцитонина <0,5 нг/мл.

Медицинский отвод от вакцинации на 1 месяц, в случае использования препаратов крови, иммуноглобулинов медицинский отвод от живых вакцин на 8 месяцев [140,с. 17].

Катамнестическое наблюдение. По данным CDC пациенты, у которых диагностирован МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, должны находиться под тщательным амбулаторным наблюдением у детского кардиолога начиная с 1-2 недели после выписки. Сроки следует определять на консультации. Пациенты, имевшие миокардит, должны иметь ограничение и/или освобождение от физической активности по указанию кардиолога. Пациенты, получающие стероидную терапию или лечение биологическими препаратами, после выписки должны находиться под наблюдением детского ревматолога [143].

Риск долговременных сердечно-сосудистых осложнений и подход к мониторингу основаны на рекомендациях катамнестического наблюдения за детьми с болезнью БК и вирусным миокардитом, поскольку данных о наблюдении за детьми после перенесенного МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 немного. Согласно опубликованным клиническим рекомендациям

UpToDate [91,с. 13] рекомендуется следующие интервалы для проведения ЭХОКГ исследований.

1. У пациентов, которые изначально имеют нормальную функцию и нормальные размеры КА, последующая ЭХОКГ выполняется через одну-две недели после постановки диагноза для повторной проверки размера КА.

2. У пациентов с дилатацией/аневризмой КА на исходной ЭХОКГ эхокардиографию повторяют каждые 2-3 дня до тех пор, пока размер КА не станет стабильным, а затем каждые 1,2 недели в течение следующих 4-х, 6-ти недель.

3. Для пациентов с систолической дисфункцией и нормальными КА на исходной ЭХОКГ эхокардиограмму повторяют по клиническим показаниям, включая повторную визуализацию КА при каждом исследовании.

4. Для пациентов, у которых в острой фазе были признаки вовлечения КА или систолической дисфункции, магнитно-резонансная томография сердца может быть рассмотрена примерно через два-шесть месяцев после острого заболевания для оценки функции желудочков и выявления отека, диффузного фиброза и рубцов при отсроченном миокарде.

Рекомендуется ограничение физической активности в течение определенного периода времени (обычно от трех до шести месяцев) до полного восстановления сердечной функции, как это делается у детей, выздоравливающих от миокардита.

У большинства пациентов с поражением сердца наблюдалось восстановление функции желудочков, регресс аневризм КА и разрешение аритмий [144]. В некоторых отчетах до 20% пациентов все еще имели легкую депрессию функции ЛЖ на момент выписки из больницы, но в более долгосрочных исследованиях дисфункция ЛЖ и аномалии КА разрешились у всех пациентов к 6-ти месяцам [145]. Несколько исследований продемонстрировали изменения на ЭХОКГ в виде диастолической дисфункции и клапанных регургитаций, которые сохраняются до 6-ти месяцев [146].

В исследовании по динамическому наблюдению за детьми после МВС ассоциированным с SARS-CoV-2 46 детей были обследованы в многопрофильной клинике после выписки, общие последствия включали мышечную слабость, снижение способности к физической нагрузке, тревогу и эмоциональные трудности. Желудочно-кишечные симптомы, дисфония, anosmia сохранялись у небольшого процента пациентов. Три пациента были повторно госпитализированы либо с рецидивом заболевания, либо с инфекционными осложнениями (включая пневмонию, уросепсис и инфекции кожи и мягких тканей) в течение периода наблюдения. Большинство пациентов оставались серопозитивными на антитела к SARS-CoV-2 через 6 месяцев [147].

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Согласно дизайну исследования (рисунок 1), нами было проведено трехэтапное комбинированное ретроспективное и проспективное исследование. Данное исследование было одобрено Локально-этическим комитетом Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова (IRB №1147 от 01.06.2021. с повторным рассмотрением от 26.10.2022). Личные или частные данные не собирались, процедура сбора данных соответствовала положениям Хельсинкской декларации о людях. Участники могли отказаться от участия в исследовании, когда пожелали. Получено письменное добровольное информированное согласие родителей детей на участие в нашем исследовании.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Материалы исследования

Для всех пациентов, как в ретроспективной, так и в проспективной части исследования была создана индивидуальная регистрационная карта, куда вошли следующие показатели:

- эпидемиологические данные (контакт с больным COVID-19, перенесенный COVID-19 в анамнезе, алергоанамнез), результаты анализов на SARS-CoV-2 (ПЦР мазок из горла или носа, наличие антител IgM, IgG на SARS-CoV-2);

- частота встречаемости клинических проявлений МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 (наличие лихорадки и ее длительность, изменения со стороны кожных покровов и слизистых полости рта, поражения ЦНС, ЖКТ, дыхательной и ССС, наличие ОПП, локализация отеков и болевого синдрома, наличие конъюнктивита, лимфаденита, шока и ДВС-синдрома;

- данные лабораторных анализов (ОАК, маркеров воспаления, биохимический анализ крови);

- данные инструментальных исследований (ЭхоКГ, ЭКГ, УЗИ ОБП, рентгенограммы и КТ легких);

- длительность госпитализации, длительность лечения в отделении ОРИТ;

- полученная терапия во время госпитализации.

Учитывая, что дети получали стационарное лечение в различных регионах и стационарах РК, а также учитывая выраженный полиморфизм клинических проявлений МВС общее количество проведенных лабораторных и инструментальных исследований было различным.

Материалом для иммунологического исследования была венозная кровь, взятая из локтевой вены.

Катамнестическое наблюдение включало ретроспективный анализ амбулаторных карт через электронную систему Damumed на наличие госпитализаций по поводу различных заболеваний, записей о симптомах или заболеваниях, которые до МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, не наблюдались. В исследование вошли 94 ребенка после перенесенного заболевания из 15 регионов РК включенных в республиканский реестр за период с 20 августа 2020 г. - 1 июня 2023 г.

Учитывая высокий риск сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после перенесенного МВС, ассоциированного SARS-CoV-2, мы провели ретроспективный анализ результатов инструментальных исследований ССС. Были изучены данные ЭХОКГ у 58 детей и ЭКГ у 59. Проводился сравнительный анализ динамики ЭХОКГ и ЭКГ в острый период заболевания и в период амбулаторного наблюдения. Выявленные изменения в ходе катамнестического наблюдения мы разделили на следующие периоды: через 6 месяцев, 1 год, 2 года, более 2 лет после заболевания. На рисунке - 2 представлен охват детей обследованиями ССС в зависимости от периодов долгосрочного наблюдения.

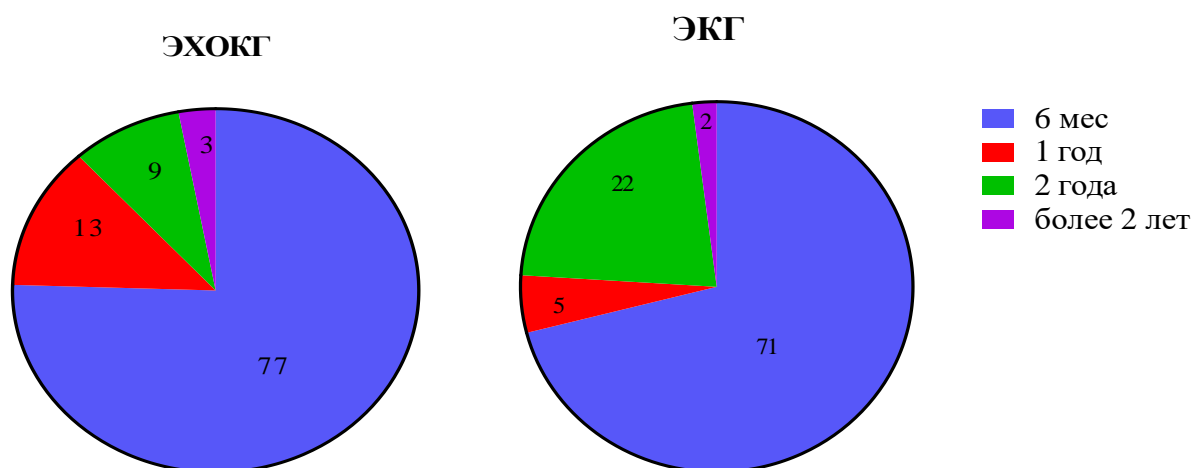


Рисунок 2 – Охват детей на амбулаторном контроле исследованиями ЭХОКГ и ЭКГ по периодам

2.2.1 Описание ретроспективного исследования

В августе 2020г. в РК у детей начали регистрироваться первые случаи МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2. На базе «Научного центра педиатрии и детской хирургии» (НЦПДХ) была создана мультидисциплинарная рабочая группа с участием экспертов по различным педиатрическим профилям. Каждый случай МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, обсуждался экспертной группой и в случае подтверждения диагноза вносился в республиканский регистр. С 1 августа 2020 г. - 1 августа 2023г мультидисциплинарной группой дистанционно через платформу ZOOM было проведено 285 консультаций детей с подозрением на МВС, диагноз был выставлен 100 пациентам. Ретроспективно были собраны данные пациентов, которые вошли в регистр детей с МВС, ассоциированным SARS-CoV-2 из 15 регионов РК (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение по регионам РК случаев МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 за период 2020 - 2023гг.

Регионы	Всего зарегистрированных случаев МВС
1	2
Акмолинская	7
Актюбинская	3
Алматинская	5
Атырауская	4
Восточно-Казахстанская	6
Жамбылская	1
Западно-Казахстанская	1
Карагандинская	11
Кызылординская	2

Продолжение таблицы 3

1	2
Мангыстауская	1
Павлодарская	4
Туркестанская	1
г. Шымкент	7
г. Нур-Султан	27
г. Алматы	20
Всего по РК	100

Критерии включения в ретроспективное исследование: все дети с подтвержденным диагнозом МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, после проведенной консультации мультидисциплинарной группы.

Критерии исключения из ретроспективного исследования: все дети, которым диагноз МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, был исключен после проведенной консультации мультидисциплинарной группы.

2.2.2 Описание проспективного исследования

Исследование было проведено на базе НЦПДХ, материал был собран за период июнь 2021г. - март 2023г. из 10 региональных детских медицинских организаций РК (таблица 4). Диагноз МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, всем пациентам был установлен междисциплинарной группой специалистов согласно критериям определения случая установленными ВОЗ и CDC. Дети, составившие контрольную группу, были набраны из поликлиники №31 г. Алматы после согласия опекунов и обнаружения антител IgG к SARS-CoV-2.

Таблица 4 – Пациенты с МВС, ассоциированным SARS-CoV-2 вошедшие в проспективное исследование в разрезе регионов РК.

Регионы	Пациенты
Акмолинская	1
Актюбинская	1
Жамбылская	1
Карагандинская	3
Кызылординская	1
Туркестанская	1
г. Шымкент	3
г. Нур-Султан	12
г. Алматы	12
Всего	35

Характеристика групп проспективного исследования

В исследование вошли 50 пациентов.

Основная группа:

1-группа: дети с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 госпитализированные в ОРИТ (МВС ОРИТ «+») 20 детей;

2-группа: дети с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 не госпитализированные в ОРИТ (МВС ОРИТ «-») 15 детей;

Контрольная группа: условно здоровые дети, перенесшие COVID -19 по данным ИФА– 15 детей (COVID-19 МВС «-»);

Критерии для включения:

- согласие на участие в исследовании;
(письменное информированное согласие от родителей пациента);
- дети с установленным Республиканской междисциплинарной группой экспертов диагнозом МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2;
- условно здоровые дети, перенесшие COVID - 19 по данным ИФА;
- возраст младше 18 лет.

Критерии для исключения:

- отказ от участия в исследовании (отсутствие письменного информированного согласия от родителей пациента);
- дети, которым после консультации экспертной группы не был выставлен диагноз МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2;
- дети с отрицательным ИФА на SARS-CoV-2 IgM, IgG;
- возраст старше 18 лет.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинические методы исследования

1. Исследования для выявления инфекционного агента (ПЦР и ИФА на SARS-CoV-2).

2. ОАК, биохимические исследования (АЛТ, АСТ, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, амилаза, IL-6, ЦФ, КФК, ЛДГ).

3. Маркеры воспаления (ферритин, прокальцитонин, СРБ, фибриноген, Д-димер, СОЭ).

Пиковые значения (самый максимальный и минимальный) лабораторных показателей из медицинских карт были занесены в базу данных для статистической обработки.

2.3.2 Иммунологические методы исследования

Иммунологическое исследование проводилось методом проточной цитометрии. В основной группе пациентов иммунофенотипирование проведено: в острый период заболевания у 35 детей, через 3 месяца после выписки из стационара у 10 детей и через 6 месяцев у 31 ребенка. В контрольной группе данное исследование проводилось однократно.

Определение общей популяция всех классов иммуноглобулинов, а также определение специфических антител к SARS-CoV-2 (IgM/G) и уровня цитокинов (IL-1b, IL-2, IL-6, IL-10, FNO) в основной группе проводилось в острый период заболевания у 35 детей и через 6 месяцев после выписки у 31 ребенка. В контрольной группе данное исследование проводилось однократно.

Подготовка образцов: образцы сыворотки крови участников исследования после забора хранилась и транспортировалась в строго определенных условиях, чтобы сохранить их структурную и биохимическую целостность. Каждый образец был тщательно маркирован и документирован с указанием времени и даты забора.

Проточная цитометрия. Определение основных субпопуляций лимфоцитов проводили с помощью лазерной проточной цитометрии с применением моноклональных антител на проточном цитофлуориметре FacsCANTOII (Becton Dickinson, USA). В исследовании использовалась следующая панель антител:

– CD3 (цитотоксические и хелперные Т-лимфоциты): Антитело CD3 было использовано для маркировки всех Т-лимфоцитов. CD3 является универсальным маркером для всех зрелых Т-лимфоцитов и используется для их общего определения;

– CD4 (помощники Т-лимфоциты): Антитело CD4 было использовано для идентификации Т-хелперов. CD4 является специфическим маркером для Т-хелперов и помогает определить их долю в общей популяции лимфоцитов;

– CD8 (цитотоксические Т-лимфоциты): Антитело CD8 было использовано для идентификации цитотоксических Т-лимфоцитов. CD8 является специфическим маркером для Т-цитотоксов и позволяет оценить их долю среди общих лимфоцитов;

– CD19 (В-лимфоциты): Антитело CD19 было использовано для идентификации В-лимфоцитов. CD19 является маркером для В-клеток и позволяет определить их долю среди всех лимфоцитов;

– CD16/CD56 (NK-клетки): Антитела CD16 и CD56 были использованы для идентификации натуральных NK-клеток. CD16 и CD56 используются вместе для точной идентификации NK-клеток;

– CD25 использовали для определения количества активированных Т-лимфоцитов (ранняя активация);

– CD95 (Fas/APO-1) как, маркер для определения опосредованного апоптоза;

– CD279 (PD-1) для определения уровня экспрессии ключевых регуляторных молекул;

– CD45 (общий маркер лейкоцитов): Антитело CD45 было использовано для общей маркировки всех лейкоцитов, включая лимфоциты. CD45 используется для облегчения выделения лейкоцитарной популяции и определения лимфоцитарных субпопуляций.

Анализ полученных результатов иммунофенотипирования проводился по относительным значениям (%) средних величин.

Принцип метода. Процедура пробоподготовки: к 10 мкл. антител, соответствующих маркировке пробиркам, вносили по 100 мкл. периферической крови, не касаясь наконечником раствора антител и стенок пробирки. Образцы перемешивали на вортексе и инкубировали в темноте 15-30 мин при температуре +20+25°C. Далее лизировали эритроциты, внося в каждую пробирку по 2 мл. лизирующего раствора FacsLysing (разведение 1:10), встряхивали на вортексе и инкубировали в темноте 10 мин при температуре +20+25°C (до прозрачности раствора). Затем осаждали лейкоциты центрифугированием при 1000 оборотов в минуту 5 минут. Далее встряхивали осадок на вортексе и отмывали лейкоциты 2 мл. раствором CellWash (BD). Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре FacsCANTOII (Becton Dickinson) в программе FacsDIVA, анализ клеточных популяций проводили по параметрам светорассеяния, отражающим размер клетки – FSC и гранулярность – SSC.

Методы количественного определения иммуноглобулинов в сыворотке крови. Количество иммуноглобулинов определяли методом ИХЛА. Метод основан на принципе иммунологической реакции, использующей маркированные люминофорами антитела для количественного определения концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови. В данной работе для анализа были использованы наборы реактивов от компании "Abbott Laboratories, США", и анализ проводился на сертифицированном анализаторе "ARCHITECT" (США).

Принцип метода: в реакционную систему добавлялись маркированные люминофорами антитела, специфически связывающиеся с искомым антигеном (иммуноглобулинами). Если в сыворотке присутствовали иммуноглобулины, они реагировали с маркированными антителами, образуя комплексы антиген-антитело. Образованные комплексы антиген-антитело были захвачены на специфических поверхностях реакционных ячеек или микрочастицах. После образования комплексов их непривязанные компоненты промывались для удаления лишних антител и других мешающих компонентов. Количество света, рассеянного или испускаемого комплексами антиген-антитело, было пропорционально концентрации иммуноглобулинов в сыворотке.

Методы количественного определения цитокинов в сыворотке крови. Количество цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реактивов компании «Вектор БЭСТ» согласно инструкции, к набору реагентов. Исследование проводилось на сертифицированном оборудовании анализатором «Stat Fax-2100» (США). Уровни интерлейкинов были измерены с использованием метода ферментно-связанной иммуносорбентной анализа (ELISA). Данный метод позволяет количественно определить концентрацию интерлейкинов в сыворотке пациентов.

Принцип метода. Каждый образец сыворотки был добавлен в специальные микротитровые ячейки, предварительно обработанные моноклональными антителами, специфическими к определенным интерлейкинам, которые были прикреплены к стенкам ячеек. Затем были добавлены фермент-связанные антитела, которые также специфичны к интерлейкинам, и образовавшиеся

комплексы антител-интерлейкинов были закреплены на стенках ячеек. После нескольких этапов промывки для удаления непривязанных компонентов, был добавлен субстрат для фермента.

Реакция между ферментом и субстратом приводит к образованию колориметрического продукта, чей интенсивный цвет можно измерить спектрофотометрически. Измерение оптической плотности проводилось при длине волны, специфичной для каждого интерлейкина.

Методы определения антител к SARS-CoV-2 IgM и IgG в сыворотке крови. Для определения антител к SARS-CoV-2 IgM и IgG в сыворотке крови был использован метод иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов компании "Вектор БЭСТ" согласно инструкции, прилагающейся к набору реагентов. Анализ проводился на сертифицированном оборудовании анализаторе "Stat Fax-2100" (США).

Принцип метода. Трехстадийный «сэндвич»-вариант ИФА: в основе метода лежит принцип "сэндвич-иммуноферментного анализа", где антитела реагируют с определяемым веществом в сыворотке, образуя комплекс антител-антигенов. При добавлении субстрата происходит образование колориметрического или флуоресцентного продукта, зависящего от наличия и количества антител IgM и IgG SARS-CoV-2 в образце. Оптическая плотность контрольной сыворотки сравнивалась с оптической плотностью сыворотки участников исследования.

2.4 Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.4.5 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при

значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых, где рассматривается показатель AUC (площадь под ROC-кривой). Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена полученный на основании показателей специфичности и чувствительности.

Сравнение 3-х и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях). В случае отсутствия нормального распределения сравнение трех групп и более выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью теста МакНемара. При сравнении количественных показателей в двух связанных группах, распределение которых не отличалось от нормального, использовался парный t-критерий Стьюдента, при отличии от нормального распределения критерий Уилкоксона.

Уровень значимости для всех использованных взаимосвязей соответствует $p < 0.05$.

Графическое представление данных были выполнены с помощью программ Microsoft Excel и Prism 8 (программное обеспечение GraphPad), StatTech.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ. КЛИНИКО – ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ МВС, АССОЦИИРОВАННОГО С SARS-CoV-2

3.1 Возрастные особенности и структура фоновых заболеваний

МВС, ассоциированный SARS-CoV-2, развивался у детей всех возрастов, с преобладанием в группе 1-5 лет (рисунок 3). Средний возраст на момент госпитализации составил 6 лет (Min-10 дней; Max-17 лет; IQR 3-10 лет). По половой принадлежности мальчиков 69 (69%), было больше, чем девочек 31 (31%).

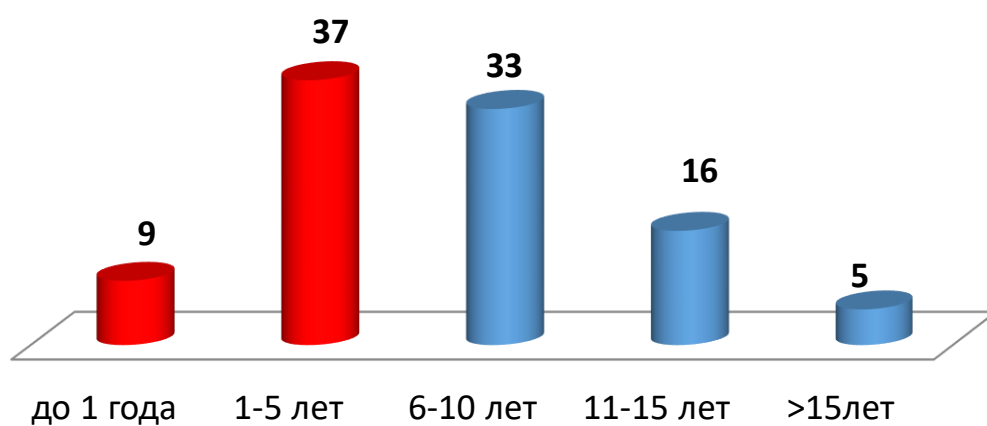


Рисунок 3 – Возрастные группы пациентов с МВС, ассоциированный SARS-CoV-2 (%)

Отягощённый аллергический анамнез имели 15 (15%) детей, 27 (27%) детей имели фоновую и сопутствующую патологию. В таблице 5 представлены имевшиеся фоновые заболевания у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2.

Таблица 5 – Структура фоновых и сопутствующих заболеваний у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2

Фоновые и сопутствующие заболевания	Количество
Врожденные пороки сердца	9 (9%)
Заболевания центральной нервной системы	3 (3%)
Ожирение	6 (6%)
Системная красная волчанка	3 (3%)
Внутриутробные инфекции (ЦМВ/ВПГ)	3 (3%)
Белково-энергетическая недостаточность	1 (1%)
Бронхоэктатическая болезнь	1 (1%)

В анамнезе симптомы ОРВИ имели 25 (25%) пациентов из них положительный ПЦР тест на SARS-CoV-2 был у 15 (15%) детей. Все дети перенесли COVID-19 в бессимптомной, легкой и средне-тяжелой форме. Заболевание развилось Min через 2 недели, Max через 12 недель (Me -6 недель; IQR 4-6 недель) после положительного ПЦР теста на SARS-CoV-2 или симптомов ОРВИ. Контакт с больным с COVID-19 был у 29 (29%) больных.

3.2 Основные клинические проявления и патологические синдромы

В нашем исследовании у пациентов с МВС наблюдалось поражение многих органов. Самыми частыми проявлениями МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 по данным объективного осмотра и изменений лабораторных показателей были лихорадка (99%), поражение ЖКТ (77%), сыпь (74%), изменение слизистых полости рта (66%), болевой и (70%) отечный (60%) синдромы, конъюнктивит (60%), поражение сердца (65%), органов дыхания (59%) и печени (57%) (рисунок 4). Реже встречались: неврологические симптомы (46%), лимфаденопатия (25%), ОПП (21%), тромбозы (4%).

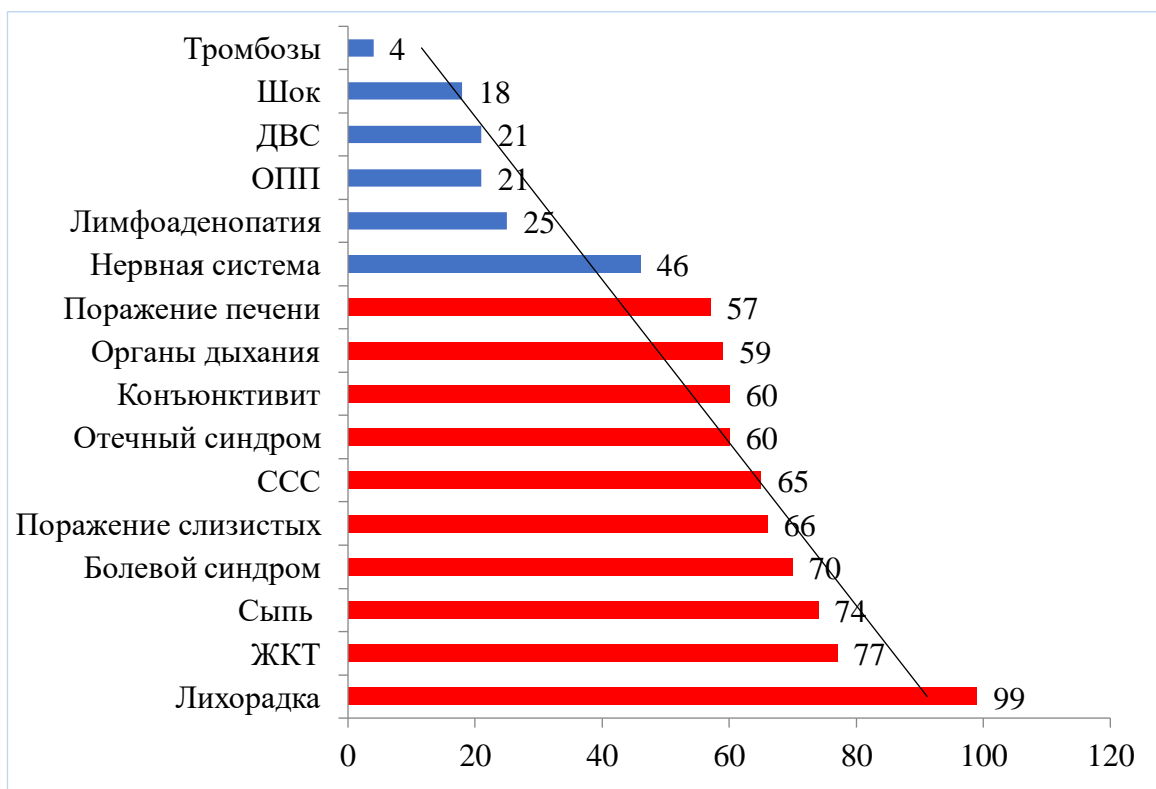


Рисунок 4 – Частота поражения органов и систем при МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 (%)

У 2 детей тромбы локализовались в нижних конечностях, у 1 ребенка в мезентериальных сосудах и у 1 ребенка в полостях сердца. В таблице 6 представлены основные клинические проявления и патологические синдромы у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2.

Таблица 6 – Основные клинические проявления и патологические синдромы, встречавшиеся у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2

Клинические проявления	Количество, n-100	
	абс	%
1	2	3
Лихорадка	99	99
Поражение ЖКТ	77	77
– гепатит	57	74
– гастроэнтерит	52	67,5
– Рвота	52	67,5
– диарея	41	53,3
– панкреатит	11	14,3
Сыпь (локализация и характеристика)	74	74
– туловище и конечности	64	86,5
– Лицо	20	27
– пятнисто-папулезная	53	76,6
– гиперемия ладоней и стоп	25	33,8
– мелкоточечная	14	18,9
– шелушение кончиков пальцев	11	14,9
– уртикарная	2	2,7
– кольцевидная эритема	1	1,5
Болевой синдром	70	70
– боли в животе	58	82,9
– миалгии	30	42,8
– артралгии	20	28,6
– боли в горле	10	14,3
– боли в груди	6	8,6
Изменения слизистых полости рта	66	66
– гиперемия слизистых полости рта	60	90,9
– гиперемия и трещины губ	28	42,4
– малиновый язык	7	10,6
– стоматит	5	7,6
Поражение сердца	65	65
– клапанные регургитации	51	78,5
– перикардит	34	52,3
– миокардит	29	44,6
– легочная гипертензия	15	23
– аритмии	7	10,7
– дилатация коронарных артерий	6	9,2
Отечный синдром	60	60

Продолжение таблицы 6

1	2	3
– отеки лица	38	63,3
– отеки кистей	31	51,6
– отек голеней и стоп	29	48,3
– отечность суставов	7	11,7
– отек мошонки	5	8,3
Конъюнктивит	60	60
Поражение органов дыхания	59	59
– пневмония	59	100
– плеврит	44	74,6
– пневмофиброз	5	8,5
– ателектаз	2	3,4
– эмфизема мягких тканей грудной клетки	2	3,4
– пневмоторакс	1	1,7
Поражение печени	57	57
Неврологические симптомы	46	46
– головная боль	27	58,7
– гиперестезия	16	34,8
– сомнительные менингеальные симптомы	10	22
– положительные менингеальные симптомы	4	8,7
– асептический менингит	6	13
– судороги	5	10,9
Лимфаденопатия	25	25
ОПП	21	21
ДВС-синдром	21	21
Шок	18	18
Тромбозы	4	4

Лихорадка наблюдалась у 99% детей и длилась Min-3 дня, Max-27 дней, Me-7 дней, IQR 6-10 дней. Поражение ЖКТ имели 77% детей, проявлялись у 74% гепатитом, 67,5% гастроэнтеритом и 14,3% детей панкреатитом. Сыпь была также одним из наиболее частых симптомов заболевания (74%). Локализовалась на туловище и конечностях (86,5%) имела в большинстве случаев пятнисто-папулезный характер (76,6%). При этом гиперемии ладоней и шелушение кончиков пальцев характерные для БК имели 33,8% и 14,9% соответственно. Болевой синдром (70% случаев) проявлялся в основном болями в животе (82,9%), миалгиями (42,8%) и артралгиями (28,6%). Изменения слизистых полости рта чаще включали гиперемии слизистых (90,9%) и трещины губ (42,4%). Изменения со стороны ССС наблюдалось у 65% пациентов и чаще включали клапанные регургитации 78,5%, перикардит (52,3%) и миокардит

(44,6%), тогда, как поражение коронарных артерий встречались значительно реже (9,2%). Отечный синдром (60%) чаще всего локализовался в области лица (63,3%) и кистей (51,6%). Поражения дыхательной системы встречались у 59% детей и проявлялись в 100% пневмонией и 74,6% случаев плевритом, реже встречались пневмофиброз (8,5%), ателектаз (3,4%), эмфизема (3,4%) и пневмоторакс (1,7%).

3.3 Лабораторные изменения у детей с МВС

У всех пациентов при обследовании были выявлены антитела к SARS-CoV-2 (IgG у 80 пациентов, суммарные антитела IgM, IgG – 20 пациентов), положительный ПЦР-тест в момент заболевания МВС был только у 4% детей. У большинства детей в нашем исследовании наблюдались изменения в общем анализе крови характерные для воспалительного процесса: лейкоцитоз (85%), нейтрофилез (95%), лимфопения (91%), ускорение СОЭ (93%), реже встречались анемия (70%) и тромбоцитопения (53%). Также пациенты с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2, имели повышенные основные маркеры воспаления такие, как СРБ (98%), ферритин (88,9%), прокальцитонин (88,6%), IL-6 (73,3%) и Д-димер (82,4%). Другими изменениями в биохимическом анализе крови были гипопротеинемия (79%), гипоальбуминемия (77,4%), повышение АЛат (59%), АСаТ (65%), общего билирубина (18%), таблица 7. При этом у большинства (66,6%) больных билирубин повышался за счет только прямой фракции, тогда, как в 27,3% за счет обеих фракций, с преобладанием непрямого билирубина. ОПП проявлялось повышением креатинина (21%) и мочевины (25%).

Общая α -амилаза была определена у 26 пациентов и у 11 из них (42,3%), была повышенной. Возможно при определении этого фермента у всех пациентов, мы бы имели более точное представления о частоте острого панкреатита у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2. Были определены сердечные маркеры, такие как тропонин у 29 и BNP у 15 пациентов, которые оказались повышены у 34,5% и 80% соответственно. Гипертриглицеридемия наблюдалась у 39,1% детей. В связи с тяжелым состоянием и полиорганным поражением у пациентов повышались такие ферменты, как КФК, ЛДГ и ЩФ, но, к сожалению, эти и другие анализы были определены менее чем у половины детей. В таблице 7 представлены лабораторные данные у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2

Таблица 7 – Частота лабораторных изменений у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2

Наименование показателя	N	абс	%
1	2	3	4
Положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2	100	4	4
Антитела SARS-CoV-2 IgM	80	13	16,25
Антитела SARS-CoV-2 IgG	80	80	100

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4
Суммарные антитела SARS-CoV-2 (IgM, IgG)	20	20	100
Анемия	100	70	70
Лейкоцитоз	100	85	85
Нейтрофилез	100	95	95
Лимфопения	100	91	91
Тромбоцитопения	100	53	53
Ускорение СОЭ	100	93	93
↑ СРБ	100	97	97
↑ Прокальцитонина	88	78	88,6
↑ Ферритина	90	80	88,9
↑ IL-6	45	33	73,3
↑ Д-димера	91	75	82,4
↑ Фибриногена	93	33	35,5
↓ Фибриногена	93	27	29
Гипопротеинемия	100	79	79
Гипоальбуминемия	93	72	77,4
↑ АЛат	100	59	59
↑ АСаТ	100	65	65
↑ Билирубин общий	94	18	19,2
↑ Билирубин прямой	94	12	12,8
↑ Креатинин	100	21	21
↑ Мочевина	100	25	25
↑ Общая α-амилаза	26	11	42,3
↑ Тропонин	29	10	34,5
↑ NT-proBNP	15	12	80
↑ Триглицериды	23	9	39,1
↑ ЛДГ	48	26	54,2
↑ КФК	40	16	40
↑ ЩФ	29	4	13,8

При анализе количественных значений лабораторных показателей дети с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 имели среднее значение лейкоцитов, нейтрофилов, СОЭ, СРБ, ферритина, прокальцитонина, АЛат, АСаТ, выше, а гемоглобина, тромбоцитов, лимфоцитов, общего белка и альбумина ниже референсных значений (таблица 8). Изменения лабораторных данных у многих пациентов носили выраженный характер. Так Ме относительного значения нейтрофилов была 80%, а максимальное значение 97%. Также наблюдались очень высокие значения средних и максимальных показателей маркеров воспаления таких, как СОЭ (М-33, Мах 71мм/час), СРБ (М-96, Мах 428 мг/л), ферритина (Ме-386, Мах 3618г/л), прокальцитонина (Ме-3, Мах 89 нг/мл), ЛДГ

Me-336, Max 2614 Ед/л). У детей с миокардитом были определены маркеры сердечной недостаточности NT-proBNP (Me 1213, Max 42510 пг/мл), тропонин (Me 31, Max 91нг/мл), которые были повышены.

Таблица 8 - Количественные показатели лабораторных изменений у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2

Показатели	min	max	M ± SD / Me; IQR	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃
Гемоглобин [г/л]	62	156	99 ± 20	94-102
Лейкоциты [$\times 10^9$ /л]	1,5	52	17	11-22
Нейтрофилы %	7	97	80	72-88
Лимфоциты %	2	80	11	7-20
Тромбоциты [$\times 10^9$ /л]	18	898	149	90-230
СОЭ мм/час	3	71	33	22-50
СРБ [мг/л]	3	428	96	42-155
Прокальцитонин [нг/мл]	0,1	89	3	1-13
Ферритин [г/л]	20	3618	386	254-892
Фибриноген [г/л]	1	17	4 ± 2	3-4
Креатинин [мкмоль/л]	15	829	49	36 – 80
Мочевина [ммоль/л]	2	57	5	4 – 10
АЛаТ [Ед/л]	10	2715	52	22 – 105
АСаТ([Ед/л]	13	2770	56	32 – 118
Билирубин [мкмоль/л]	9	460	8	5 – 18
Общий белок [г/л]	36	80	54	49 – 59
Альбумин [г/л]	11	46	29	25 – 35
Общая α -амилаза ([МЕ/л]	10	1922	69	27-173
Тропонин [нг/мл]	0,001	91	31	0-4
NT-proBNP [пг/мл]	0,05	42510	1213	452-1942
Триглицериды [г/л]	1	23	2	1-3
ЛДГ [Ед/л]	7	2614	336	342-565
КФК [МЕ/л]	7	5130	128	44-352
ЩФ [Ед/л]	31	824	139	100-192

Более половины пациентов (54%) имели изменения в общем анализе мочи. Так протеинурия была выявлена у 52%, микрогематурия у 14%, макрогематурия у 7% пациентов. Протеинурия составила Min-0,1 г/л, Max 9,9 г/л, Me-0,3 г/л.

3.4 Результаты инструментальных исследований

Одними из самых частых изменений на УЗИ ОБП у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 были асцит (39,8%) и гепатоспленомегалия (38,8%), реже встречались гепатомегалия (22,4%), мезоденит (14,3%),

спленомегалия (5,1%) парез кишечника (4,1%), кровоизлияние в надпочечники (1,1%) (таблица 9).

При проведении ЭХОКГ у пациентов были следующие отклонения: снижение ССМ - 28,9%, клапанные регургитации - 52,6%, среди которых чаще отмечалась митральная регургитация (88,3%), перикардит - 35%, дилатация отделов сердца - 22,7%, легочная гипертензия - 15,5%, изменение коронарных артерий встречалась в 6,1%, тромбы в полостях сердца - 1,1%, (таблица 9).

На ЭКГ были обнаружены следующие изменения: нарушение процессов реполяризации у 22,7%, усиление электрической проводимости левого желудочка - 10,8%, метаболические нарушения миокарда - 6,7% и замедление АВ проводимости - 9%, аритмии - 9,5% (таблица 9). При обследовании ОГК (R-ОГК, КТ-ОГК, УЗИ плевральных полостей) у 56,6% больных была выявлена пневмония и у 43,4% плеврит, кроме того, были обнаружены и некоторые другие изменения (таблица 9).

Таблица 9 - Результаты инструментальных обследований у детей с МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2

Выявленные изменения	абс	%
УЗИ ОБП (N=98)		
1	2	3
Асцит	39	39,8
Гепатоспленомегалия	38	38,8
Гепатомегалия	22	22,4
Мезоденит	14	14,3
Спленомегалия	5	5,1
Парез кишечника	4	4,1
ЭХО КГ (N=97)		
Перикардит	34	35
Клапанные регургитации:	51	52,6
– митральная регургитация	45	88,3
– трикуспидальная регургитация	24	47
– аортальная регургитация	16	31,4
– регургитация легочного клапана	7	14,2
Дилатация левых отделов сердца	22	22,7
Дилатация правых отделов сердца	19	19,6
Снижение сократительной способности миокарда	28	28,9
Гипертензия на легочной артерии	15	15,5
Поражение коронарных артерий	6	6,2
Тромбы в полостях сердца	1	1,1
ЭКГ (N=75)		
Нарушение процессов реполяризации	17	22,7

Продолжение таблицы 9

1	2	3
Усиление электрической проводимости левого желудочка	8	10,8
Метаболические нарушения миокарда	5	6,7
Замедление АВ проводимости	7	10,8
Синусовая аритмия	7	9,5
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	24	32
Удлинение интервал PR	3	4
R- ОГК (N=80)		
Пневмония	55	68,7
Бронхит	6	7,5
Кардиомегалия	14	17,5
КТ ОГК (N=60)		
Пневмония	50	83,2
Кардиомегалия	17	28,3
Ателектаз	2	3,3
Плеврит	36	60
Пневмоторакс	1	1,7
Эмфизема мягких тканей грудной клетки	2	3,3
Участки пневмофиброза	5	8,3

Таким образом, мы определили частоту и особенность клинических проявлений МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 у детей в РК.

3.5 Оценка тяжести течения МВС ассоциированного с SARS-CoV-2

3.5.1 Частота вовлеченности в патологический процесс органов и систем и их корреляция с показателями лабораторных данных

Пациенты с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, имели Min-2, Max-8 пораженных органов и систем. При этом у 17% детей наблюдалось поражение 2-х органов и систем, у 13% 3-х и у 70% детей 4-х и более (рисунок 5).

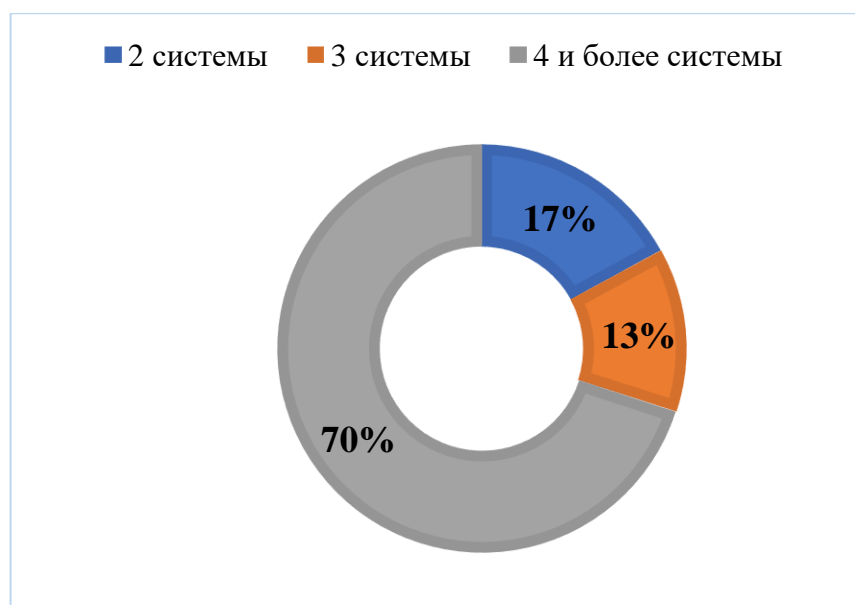


Рисунок 5 - Частота вовлеченности в патологический процесс органов и систем у детей с МВС, с ассоциированным с SARS-CoV-2 в РК

Так, как у пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, наблюдалась полиорганная недостаточность с выраженными изменениями в лабораторных показателях мы провели корреляционный анализ между ними. Корреляции проводились между количеством пораженных органов, показателями общего анализа крови и маркерами воспаления.

Так при анализе показателей общего анализа крови и количеством пораженных органов были выявлены следующие статистически значимые обратные корреляционные связи: заметная с уровнем тромбоцитов ($r=-0,534$; $p<0,001$) (рисунок 6а), умеренная с уровнем гемоглобина ($r=-0,405$; $p<0,001$) (рисунок 6б), слабая с уровнем лимфоцитов ($r=-0,220$; $p=0,031$) (рисунок 6в), а также слабая прямая связь с уровнем лейкоцитов ($r=0,229$; $p=0,025$) (рисунок 6г).

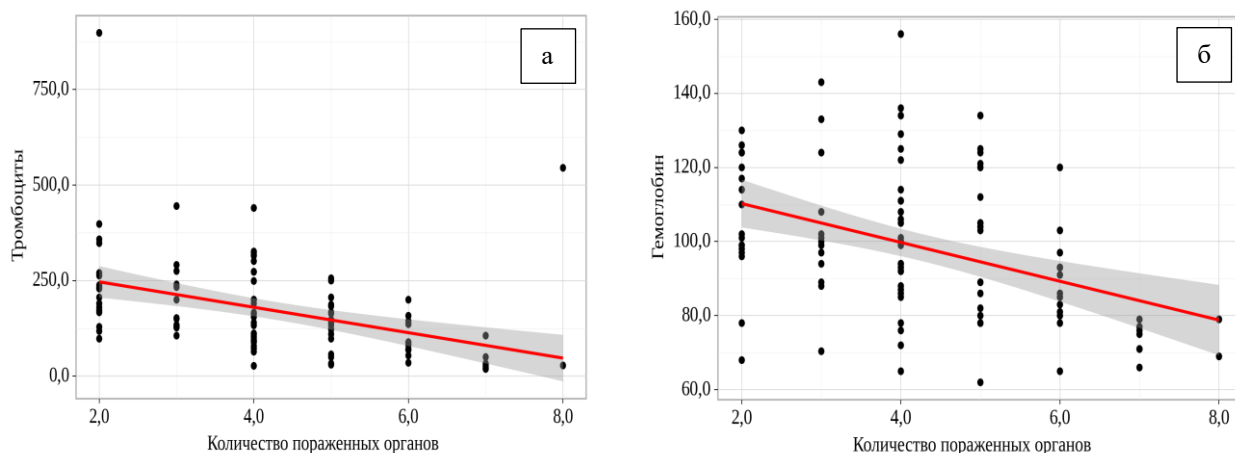


Рисунок 6 - Корреляционная связь между количеством пораженных органов и статистически значимыми показателями общего анализа крови, лист 1

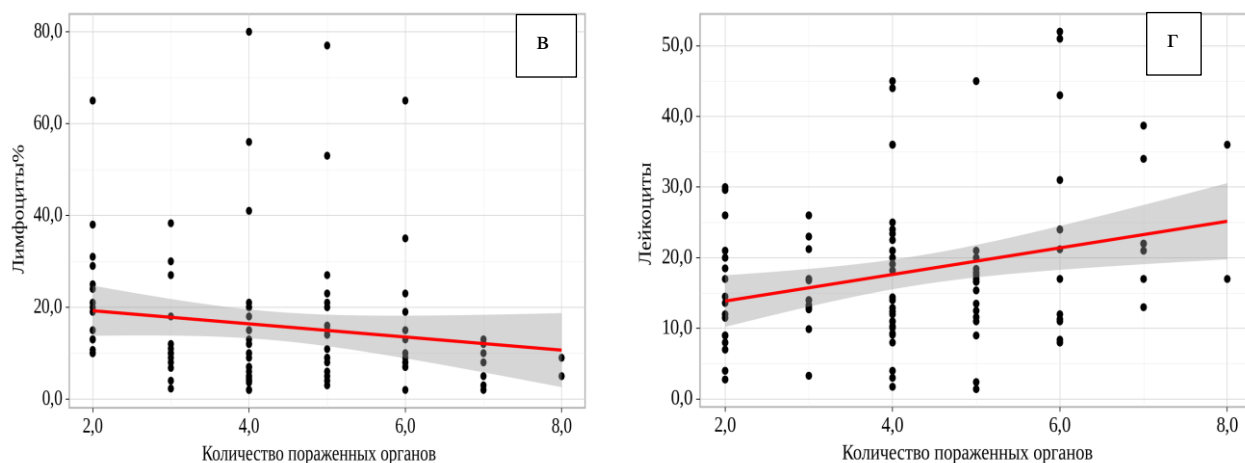


Рисунок 6, лист 2

Оценка корреляционной связи маркеров воспаления с количеством пораженных органов показала наличие следующих статистически значимых прямых связей: заметной с ферритином ($r=0,521$; $p<0,001$) (рисунок 7а), и умеренной с уровнем прокальцитонина ($r=0,343$; $p<0,001$) (рисунок 7б).

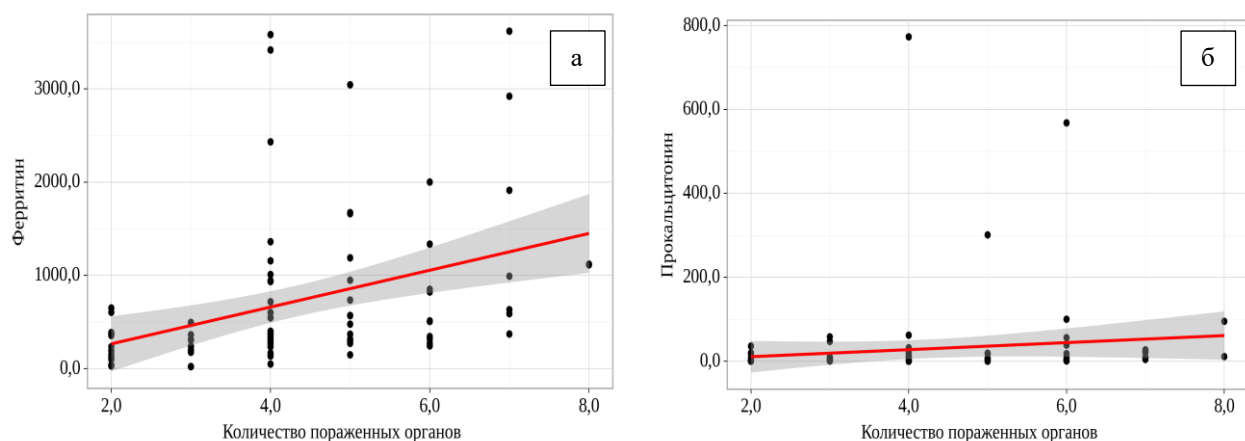


Рисунок 7 - Корреляционная связь между количеством пораженных органов и статистически значимыми маркерами воспаления

В итоге анализа корреляций между количеством пораженных органов и лабораторными данными статистически значимые и заметные связи выявлены: с понижением тромбоцитов и повышением уровня ферритина. Умеренные связи с понижением уровня гемоглобина и повышением уровня прокальцитонина.

Слабая связь отмечена с уровнем лимфоцитов и лейкоцитов. С другими маркерами воспаления такими как, СОЭ и СРБ, статистически значимая корреляционная связь отсутствовала.

3.5.2 Факторы риска, влияющие на тяжесть течения заболевания

Из 100 пациентов с МБС ассоциированным с SARS-CoV-2 у 50 (50%) заболевание протекало в тяжелой и крайне тяжелой степени. Все 50% детей по

тяжести состояния нуждались в интенсивной терапии в условиях ОРИТ. Из них на ИВЛ находились 13% детей, кардиогенный шок наблюдался у 18% детей, ДВС-синдром у 21%, ОПП у 21%.

Пребывание детей в ОРИТ составило Min-2 дня, Max-40 дней, Me-7 дней, IQR 4-11 дней. Общая длительность нахождения больных в стационаре составила Min-6 дней, Max-60 дней, Me-15 дней, IQR 11-20 дней.

С целью выявления факторов риска влияющих на тяжесть течения заболевания нами было рассчитано отношение шансов (ОШ) с учетом имевшихся клинических и лабораторных проявлений.

В ОРИТ статистически значимо чаще госпитализировались девочки $p=0,046$ (ОШ 2,4; 95% ДИ: 1,1 – 6), дети с пневмонией $p=0,022$ (ОШ 2,6; 95% ДИ: 1,1 – 6), плевритом $p<0,001$ (ОШ 7; 95% ДИ: 2,8 – 17,2), миокардитом $p=0,013$ (ОШ 3,3; 95% ДИ: 1,3 – 8,4), перикардитом $p=0,003$ (ОШ 2,7; 95% ДИ: 1,6 – 6,7), ОПП $p<0,001$ (ОШ 6; 95% ДИ: 1,9 – 19,4), анемией $p=0,029$ (ОШ 2,7; 95% ДИ: 1,1 – 6,6), тромбоцитопенией $p=0,002$ (ОШ 3,6; 95% ДИ: 1,6 – 8,4), повышенным прокальцитонином $p=0,022$ (ОШ 6,1; 95% ДИ: 1,2 – 30,2), ЛДГ $p=0,024$ (ОШ 3,9; 95% ДИ: 1,2 – 13,2), АЛат $p<0,001$ (ОШ 5; 95% ДИ: 2,1 – 11,1) и АСаТ $p<0,001$ (ОШ 6; 95% ДИ: 3,5– 19,4), гипопротеинемией $p=0,008$ (ОШ 4,2; 95% ДИ: 1,4 – 12,8) (рисунок 8).

Таким образом, риск госпитализации в ОРИТ был выше у девочек с МВС, чем у мальчиков. Прогностически неблагоприятными факторами по тяжести состояния детей явились: наличие проблем со стороны органов дыхания (пневмония, плеврит); ССС (миокардит, перикардит) и ОПП. Среди лабораторных изменений статистически значимыми факторами риска были: анемия, тромбоцитопения, повышение прокальцитонина, трансаминаз, ЛДГ и гипопротеинемия (рисунок 8).

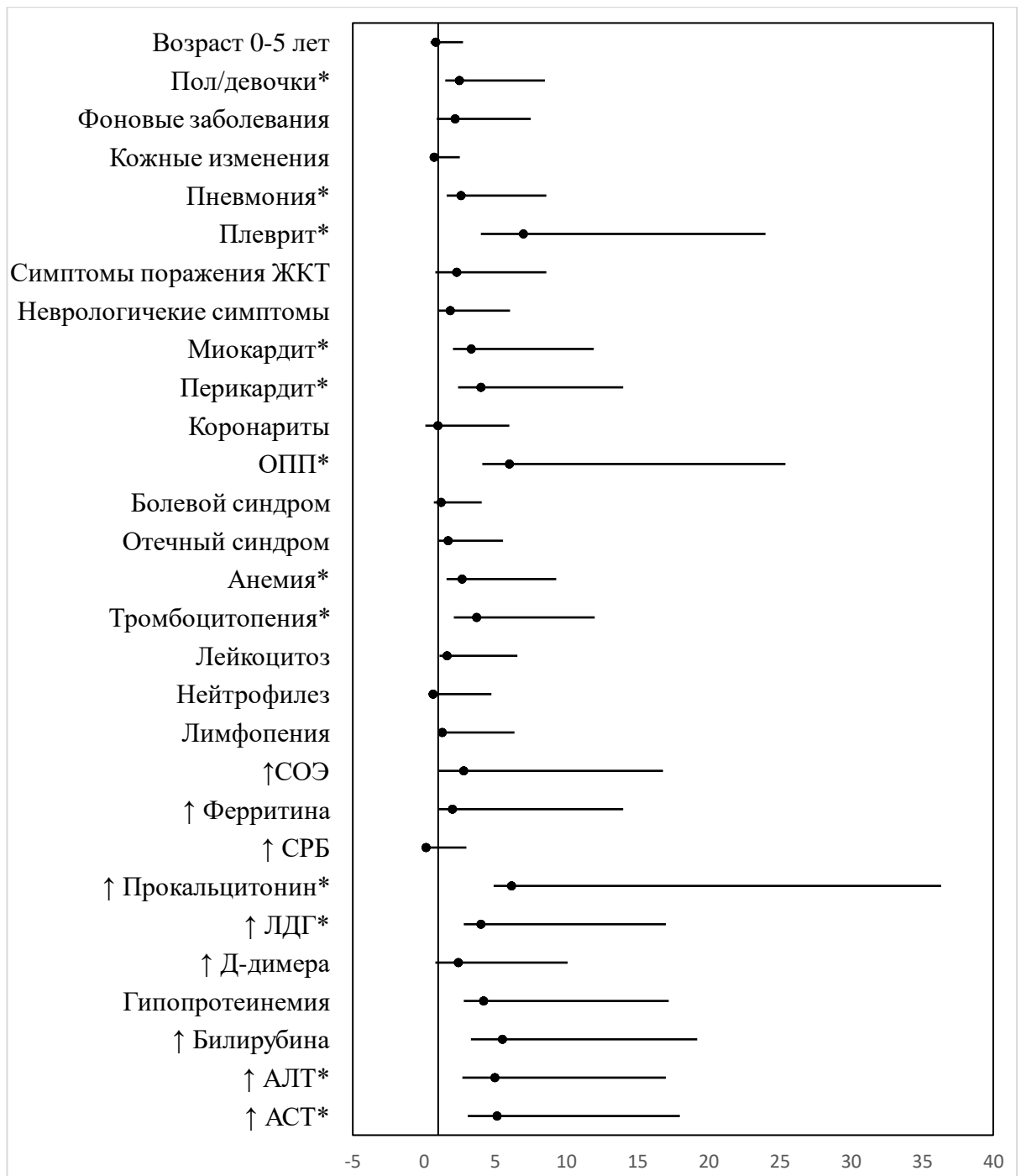


Рисунок 8 - ОШ для симптомов и лабораторных изменений, которые были связаны с необходимостью госпитализации в ОРИТ

Примечание - * Статистически значимые признаки, $p < 0,05$

3.5.3 Прогностическая модель вероятности госпитализации в ОРИТ (ROC - анализ)

Чтобы продемонстрировать прогностическую силу лабораторных данных, мы создали кривую ROC в которой оценили зависимость вероятности госпитализации в ОРИТ от показателей общего анализа крови и маркеров воспаления. При помощи ROC - анализа были оценены все имеющиеся

лабораторные показатели. Ниже представлены только прогностические модели, имеющие статистически значимое значение.

Пороговое значение лейкоцитов в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение чувствительности и специфичности, составило $17 \times 10^9/\text{л}$ (рисунок 9). Госпитализация в ОРИТ прогнозировалась при значении лейкоцитов выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 59% и 58%, соответственно. Площадь под ROC-кривой составила $0,640 \pm 0,055$ с 95% ДИ: 0,531 – 0,748. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,017$).

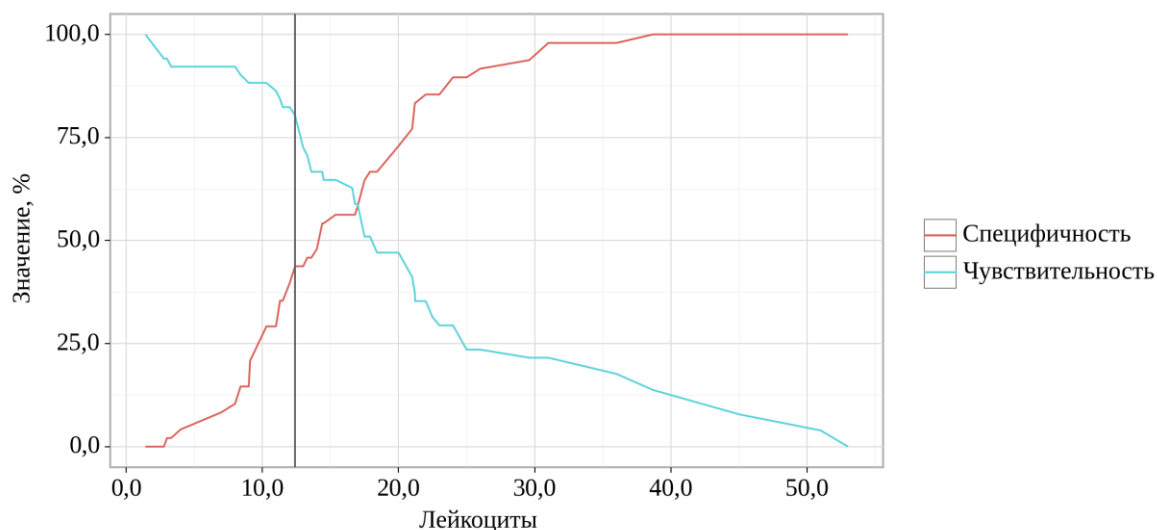


Рисунок 9 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений лейкоцитов

Пороговый уровень лимфоцитов в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 12%, риск госпитализации в ОРИТ был при значении ниже данной величины (рисунок 10). Чувствительность и специфичность модели составили 64,7% и 60,4%, соответственно. Площадь под ROC-кривой составила $0,624 \pm 0,056$ с 95% ДИ: 0,514 – 0,735. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,033$).

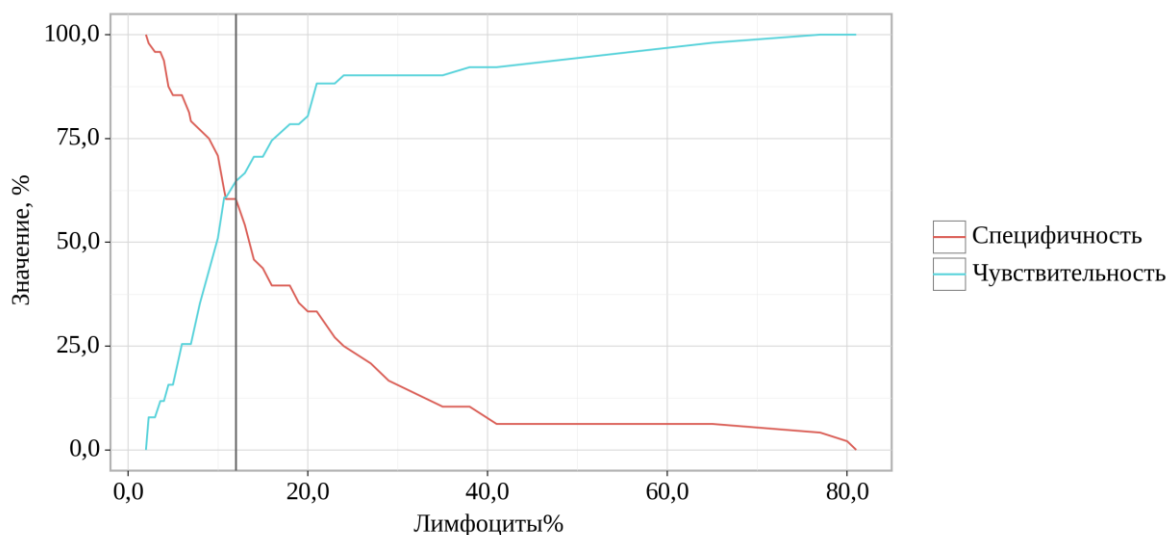


Рисунок 10 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений лимфоцитов

Пороговая величина гемоглобина в точке cut-off, составила 94 г/л, госпитализация ОРИТ прогнозировалось при значении ниже данной величины (рисунок 11). Чувствительность и специфичность модели составили 64,7% и 68,2%, соответственно. Площадь под ROC-кривой составила $0,708 \pm 0,052$ с 95% ДИ: 0,606 – 0,811. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

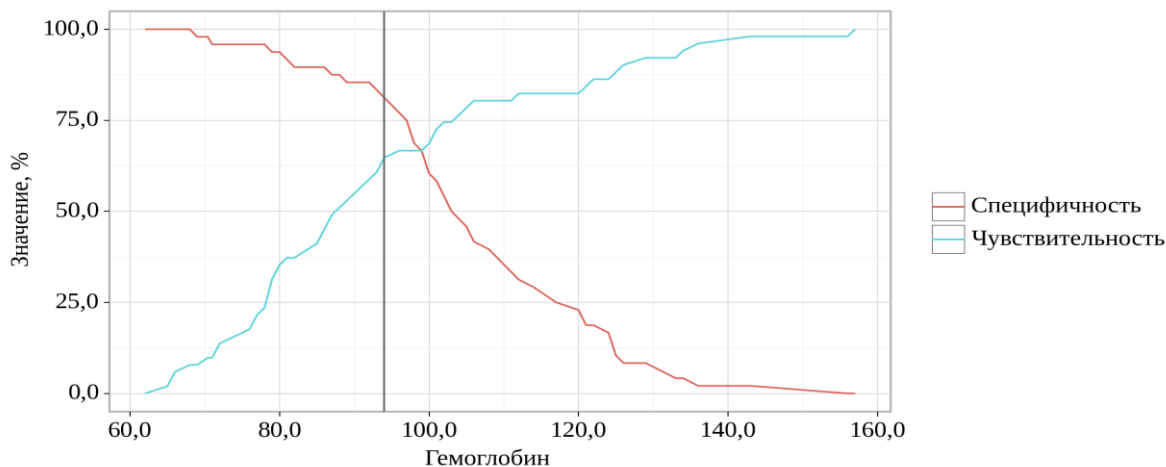


Рисунок 11 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений гемоглобина

Пороговое значение тромбоцитов в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило $148 \times 10^9/\text{л}$ (рисунок 12). Госпитализация в ОРИТ для пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, прогнозировалось при уровне тромбоцитов ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 67,6% и 68,8%, соответственно. Площадь под ROC-кривой составила $0,703 \pm 0,053$ с 95% ДИ: 0,600 – 0,806. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

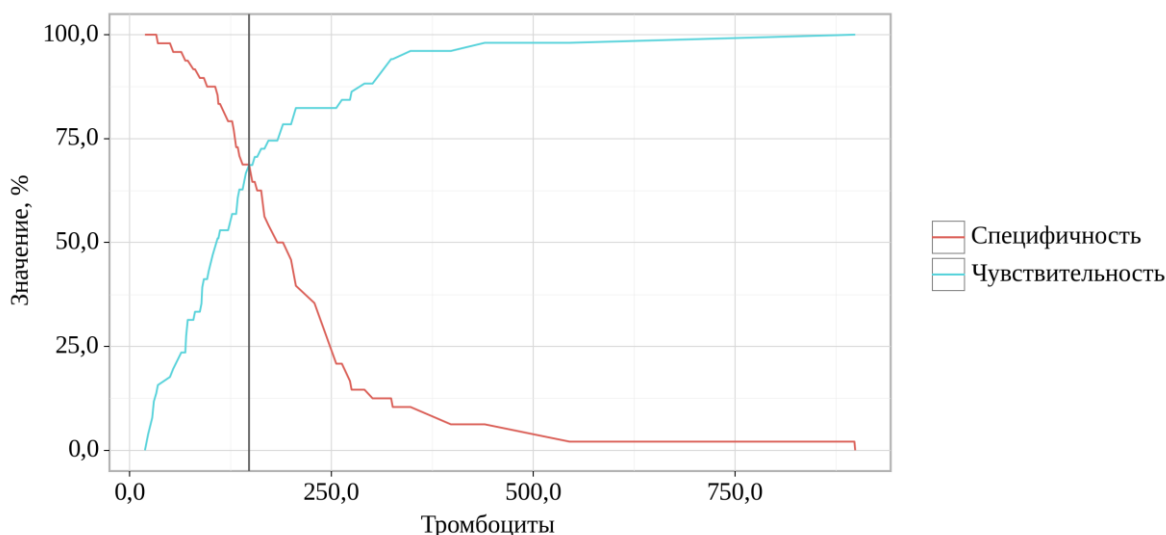


Рисунок 12 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений тромбоцитов

Пороговое значение СРБ в точке cut-off, составило 91 мг/л (рисунок 13). Госпитализация в ОРИТ прогнозировалось при значении СРБ выше данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 58,8% и 66,7%, соответственно. Площадь под ROC-кривой составила $0,625 \pm 0,056$ с 95% ДИ: 0,514 – 0,735. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,033$).

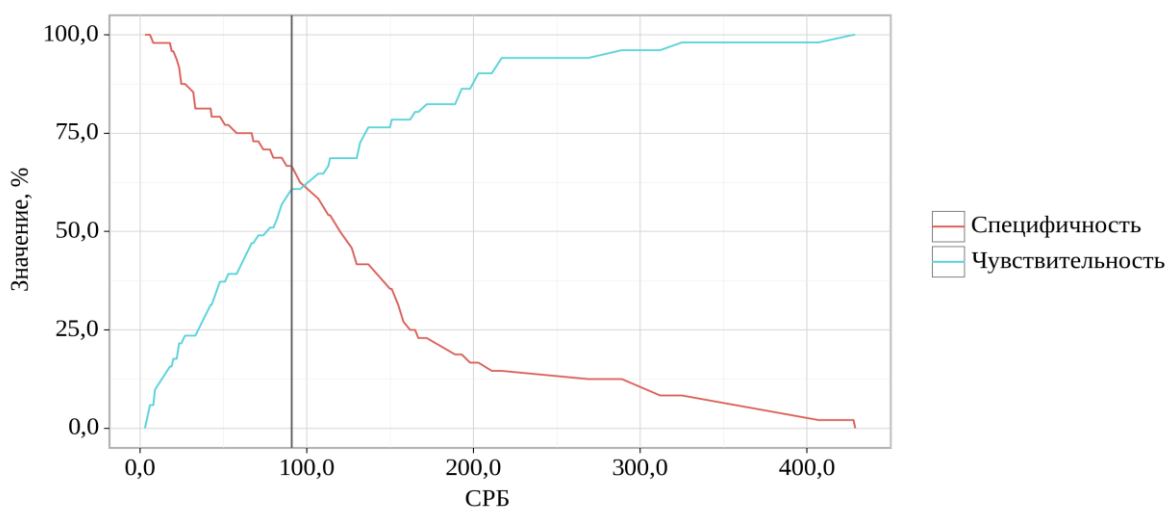


Рисунок 13 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений СРБ

Пороговый уровень ферритина в точке cut-off, составил 588 г/л (рисунок 14). Госпитализация в отделение реанимации прогнозировалось при значении выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 60,1% и 64,6%, соответственно. Площадь под ROC-кривой составила $0,682 \pm 0,058$ с 95% ДИ: 0,569 – 0,796. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,004$).

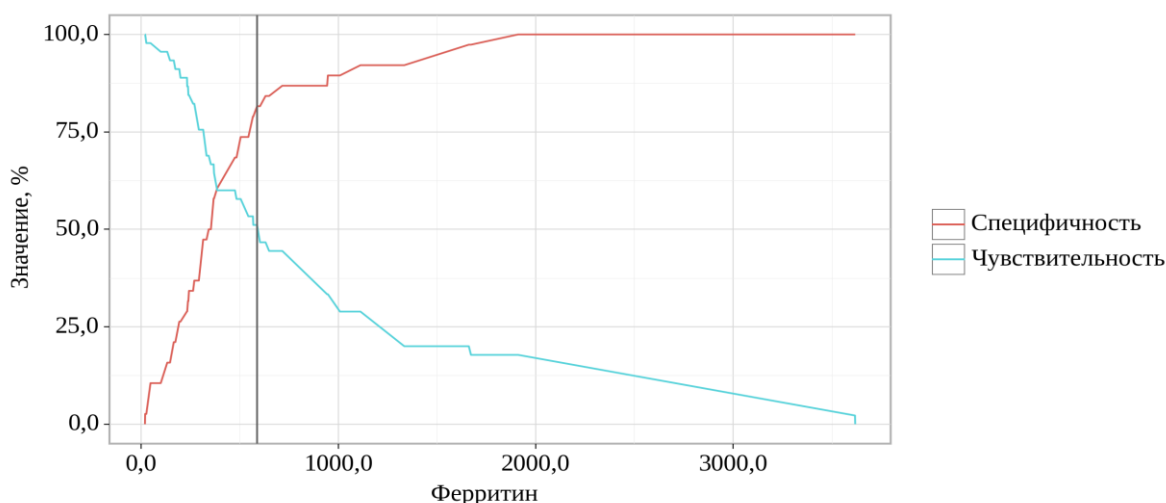


Рисунок 14 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений ферритина

Пороговое значение прокальцитонина в точке cut-off, составило 5,62 нг/мл, госпитализация в ОРИТ прогнозировалось при значении показателя выше данной величины или равном ей (рисунок 15). Чувствительность и специфичность модели составили 63,6% и 64,2%, соответственно. Площадь под ROC-кривой составила $0,690 \pm 0,056$ с 95% ДИ: 0,581 – 0,800. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,002$).

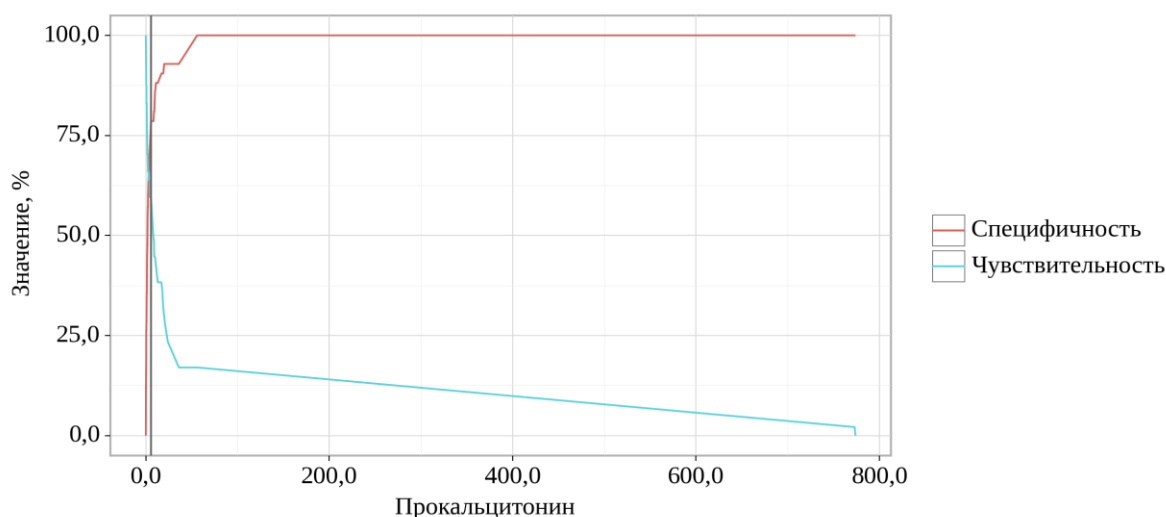


Рисунок 15 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений прокальцитонина

Зависимость вероятности госпитализации в ОРИТ от количественных показателей общего анализа крови и маркеров воспаления с помощью ROC-анализа показала статистически значимые результаты для лейкоцитов, лимфоцитов, гемоглобина, тромбоцитов, СРБ, ферритина и прокальцитонина. Так при изменении их пороговых значений выше или ниже в точке cut-off у детей с МВС повышался риск перевода в ОРИТ. Полученные с помощью ROC-анализа

модели имели среднюю чувствительность и специфичность (59-70%). Таблица 10.

Таблица 10 – Прогностическая модель вероятности госпитализации в ОРИТ

Лабораторные показатели	Пороговые значения	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	P
Лейкоциты	17x10 ⁹ /л	59,0	58,0	p=0,017
Лимфоциты	12%	61,7	60,4	p=0,033
Гемоглобин	94 г/л	64,7	68,2	p<0,001
Тромбоциты	148x10 ⁹ /л	67,6	68,8	p<0,001
СРБ	91 мг/л	58,8	66,7	p=0,033
Ферритин	588 г/л	60,1	64,0	p=0,004
Прокальцитонин	5,62 нг/мл	63,6	64,2	p=0,002

3.6 Результаты исследования иммунных механизмов развития МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2

Учитывая, что патогенез МВС ассоциированного с SARS-CoV-2 включает постинфекционную иммунную дезрегуляцию, не зависящую от штамма или типа вируса, а связанную с состоянием иммунной системы хозяина объясняет, почему у одних детей развивается МВС, а у других нет, важным было провести исследование по изучению иммунных механизмов развития заболевания.

В литературных данных были единичные сведения, что при МВС ассоциированном с SARS-CoV-2 может развиваться истощение Т-клеток за счет подавления их вирусом, тем самым приводя к серьезному нарушению иммунорегуляторного механизма адаптивной иммунной системы [121, с. 11].

Некоторые исследователи показали, что именно у детей с тяжелой формой МВС могут развиваться высокие уровни воспалительных активирующих антител IgG к SARS-CoV-2, что может отличать их от детей не развивших заболевание [131, с. 14].

В связи с этим, нами было проведено проспективное обсервационное когортное исследование, куда вошло 50 пациентов. В основе исследования, сравнительный анализ клинических и иммунологических данных 35 детей, развивших МВС после перенесенного COVID-19 и 15 детей с COVID-19 не развивших МВС в последующем. Все пациенты были разделены на 3 группы. Первые 2 группы, это дети с МВС ассоциированного с SARS-CoV-2:

- 1 группа - пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением МВС, нуждавшиеся госпитализации в ОРИТ (МВС ОРИТ «+»);
- 2 группа – пациенты с МВС средней степени тяжести, не нуждавшиеся в ОРИТ (МВС ОРИТ «-»);
- 3 группа - дети, перенесшие COVID-19 и не развившие МВС (COVID-19 МВС «-»).

3.6.1 Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от степени тяжести МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2

Анализ демографических данных показал, что по полу статистических значимых различий не наблюдалось. По возрасту в группе МВС ОРИТ «+» были дети младшего возраста и это различие было статистически значимым $p=0,001$. Симптомы ОРВИ/COVID-19 за 2 месяца до забора биоматериала достоверно чаще наблюдались у детей 2 группы МВС ОРИТ «-» и в 3 группе COVID-19 МВС «-» по сравнению с детьми группы МВС ОРИТ «+» ($p=0,042$), таблица 11.

Таблица 11 – Демографическая характеристика пациентов

Параметры	МВС ОРИТ «+» (N=20)	МВС ОРИТ «-» (N=15)	COVID-19 МВС «-» (N=15)	*P
Возраст (M ± SD)	5 ± 3	10 ± 5	10 ± 5	0,001
Пол (мальчики/девочки)	10/10 (50%/50%)	12/3 (80%/20%)	9/6 (60%/40%)	0,191
Фоновые заболевания	9 (45%)	3 (20%)	2 (13,3%)	0,084
Симптомы COVID-19 /ОРВИ до забора образцов	2 (10%)	6 (46,7%)	6 (46,7%)	0,042

В клинической картине у детей в группе МВС ОРИТ «+» по сравнению МВС ОРИТ «-» достоверно чаще встречались миокардит ($p=0,004$), перикардит ($p=0,004$), плеврит ($p=0,013$), поражение печени ($p<0,001$), отечный синдром ($p=0,044$), ДВС-синдром ($p=0,022$) и кардиогенный шок ($p<0,001$). Кроме того, в этой группе было в 2 раза больше количество вовлеченных в патологический процесс органов и систем ($p=0,002$), чем в группе детей МВС ОРИТ «-». Клинические данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Частота клинических проявлений в зависимости от тяжести течения МВС ассоциированного с SARS-CoV-2

Параметры	МВС ОРИТ «+» (N=20)	МВС ОРИТ «-» (N=15)	*P
1	2	3	4
Лихорадка	19 (95%)	15 (100%)	1,0
Длительность лихорадки (в днях) Me (IQR)	7 (5-8)	7 (6-8)	0,958
Сыпь	15 (75%)	11 (73,3%)	1,0
Неврологические симптомы (головная боль, менингеальные симптомы, гиперэстезия, судороги)	12 (60%)	6 (40%)	0,315

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4
Поражение ЖКТ (рвота, диарея, боли в животе)	19 (86,4%)	11 (84,6%)	1,0
Миокардит	11 (55%)	1 (6,7%)	0,004
Расширение коронарных артерий	0 (0%)	1 (6,7%)	0,429
Перикардит	11 (55%)	1 (6,7%)	0,004
Пневмония	17 (85%)	8 (53,3%)	0,062
Плеврит	16 (80%)	5 (33,3)	0,013
Болевой синдром (боли в животе, миалгии, артралгии, боли в груди, горле)	15 (75%)	13 (86,7%)	0,675
Отечный синдром (отеки лица, конечностей, мошонки)	14 (70%)	5 (33,3%)	0,044
Конъюнктивит	8 (40%)	12 (80%)	0,037
Поражение печени	16 (80%)	3 (20%)	<0,001
Лимфаденопатия	6 (30%)	3 (20%)	0,7
Острая почечная недостаточность	9 (45%)	2 (12,3%)	0,069
ДВС-синдром	9 (45%)	1 (6,7%)	0,022
Кардиогенный шок	11 (55%)	0 (0%)	<0,001
Тромбозы	3 (15%)	0 (0%)	0,244
Количество пораженных органов (Me; IQR)	6 (4-7)	3 (2-4)	0,002
Смерть	3 (15%)	0 (0%)	0,244
Примечание - *Выделенным обозначены статистически значимые значения			

В гематологических показателях у пациентов с МВС ОРИТ«+» по сравнению с группой МВС ОРИТ«-» отмечались более выраженный лейкоцитоз ($p=0,05$), высокий прокальцитонин ($p=0,031$), АЛаТ ($p=0,004$), АСаТ ($p<0,001$), мочевины ($p=0,021$) и более низкие уровни гемоглобина ($p=0,04$), тромбоцитов ($p=0,01$) и общего белка ($p=0,003$), в то время как показатели СОЭ, СРБ и ферритина между двумя группами не имели достоверных различий (таблица 13).

Таблица 13 – Результаты лабораторных показателей у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 в зависимости от степени тяжести

Параметры	МВС ОРИТ«+» (N-20)	МВС ОРИТ«-» (N-15)	*P
1	2	3	4
Лейкоциты (M ± SD) [$\times 10^9$ /л]	24 ± 13	16 ± 8	0,05

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4
Лимфоциты (Me; IQR), %	10 (6 – 15)	10 (6 – 12)	0,627
Нейтрофилы (M ± SD), %	83 ± 8	83 ± 8	0,93
Гемоглобин (Me; IQR) [г/л]	84 (76 – 106)	112 (102 – 122)	0,004
Тромбоциты (Me; IQR) [$\times 10^9$ /л]	94 (34 – 158)	190 (156 – 232)	0,01
СОЭ (M ± SD) мм/час	40 ± 19	34 ± 19	0,33
СРБ (Me; IQR) [мг/л]	81 (22 – 130)	106 (93 – 122)	0,089
Ферритин (Me; IQR) [нг/мл]	661 (370 – 944)	400 (306 – 626)	0,243
Прокальцитон (Me; IQR) [нг/мл]	14 (4 – 23)	3 (0 – 10)	0,031
Креатинин (Me; IQR) [мкмоль/л]	82 (53 – 188)	50 (38 – 77)	0,099
Мочевина (Me; IQR) [ммоль/л]	9 (6 – 21)	5 (4 – 6)	0,021
АЛаТ (Me; IQR) [Ед/л]	69 (48 – 150)	25 (14 – 30)	0,004
АСаТ (Me; IQR) [Ед/л]	98 (73 – 138)	32 (19 – 49)	<0,001
Общий белок (M ± SD) [г/л]	50 ± 5	58 ± 9	0,213
Альбумин (M ± SD) [г/л]	27 ± 6	31 ± 8	0,132
Примечание - *Выделенным обозначены статистически значимые значения			

3.6.2 Сравнительная анализ результатов иммунофенотипирования в исследуемых группах

Иммунологические исследования методом проточной цитометрии были проведены во всех 3 группах. По результатам иммунофенотипирования в обеих группах детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 наблюдалось снижение средних значений относительного количества CD3+ Т-лимфоцитов (ОРИТ «+» - 52%, $p=0,003$; ОРИТ «-» - 54%, $p=0,001$) ниже референтных значений (60-80%), тогда как относительное значение CD3+ Т-лимфоцитов в контрольной группе детей COVID-19 без МВС было в пределах нормальных показателей (68%) (рисунок-16а). Медиана относительного числа CD4+ Т-лимфоцитов в двух группах детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 также была ниже (ОРИТ «+» - 25%; ОРИТ «-» - 25%) референтных значений (30 – 50%), но статистически значимо не отличалось от группы детей COVID-19 МВС «-» (35%) (рисунок-16б). Отмечалось достоверное различие в относительных значениях цитотоксических клеток врожденной и адаптивной иммунной системы. Так у детей с МВС ОРИТ«+» цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты были в пределах нормальных показателей (22%), тогда как в группе детей МВС ОРИТ«-» (33%; $p=0,036$) и COVID-19 МВС«-» (34%; $p=0,006$) отмечалось достоверное повышение этих клеток (норма 18 - 25%), (рисунок-16в). Медиана ИРИ в группе МВС ОРИТ«+» была (1,4) в диапазоне референтных значений (1,2 – 2), тогда как у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 не получавших лечение в ОРИТ и не развивших МВС из-за повышения цитотоксических Т-клеток соотношение CD4/CD8 было (0,9; $p=0,036$) ниже нормальных показателей (рисунок-16г). Также в группе детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2

нуждавшихся в лечении в ОРИТ отмечалось выраженное снижение относительного количества NK-клеток (4%), в то время как в двух группах сравнения (11%; $p=0,001$ и 12%; $p=0,021$ соответственно) среднее значение NK-клеток было в пределах нормы (рисунок-16).

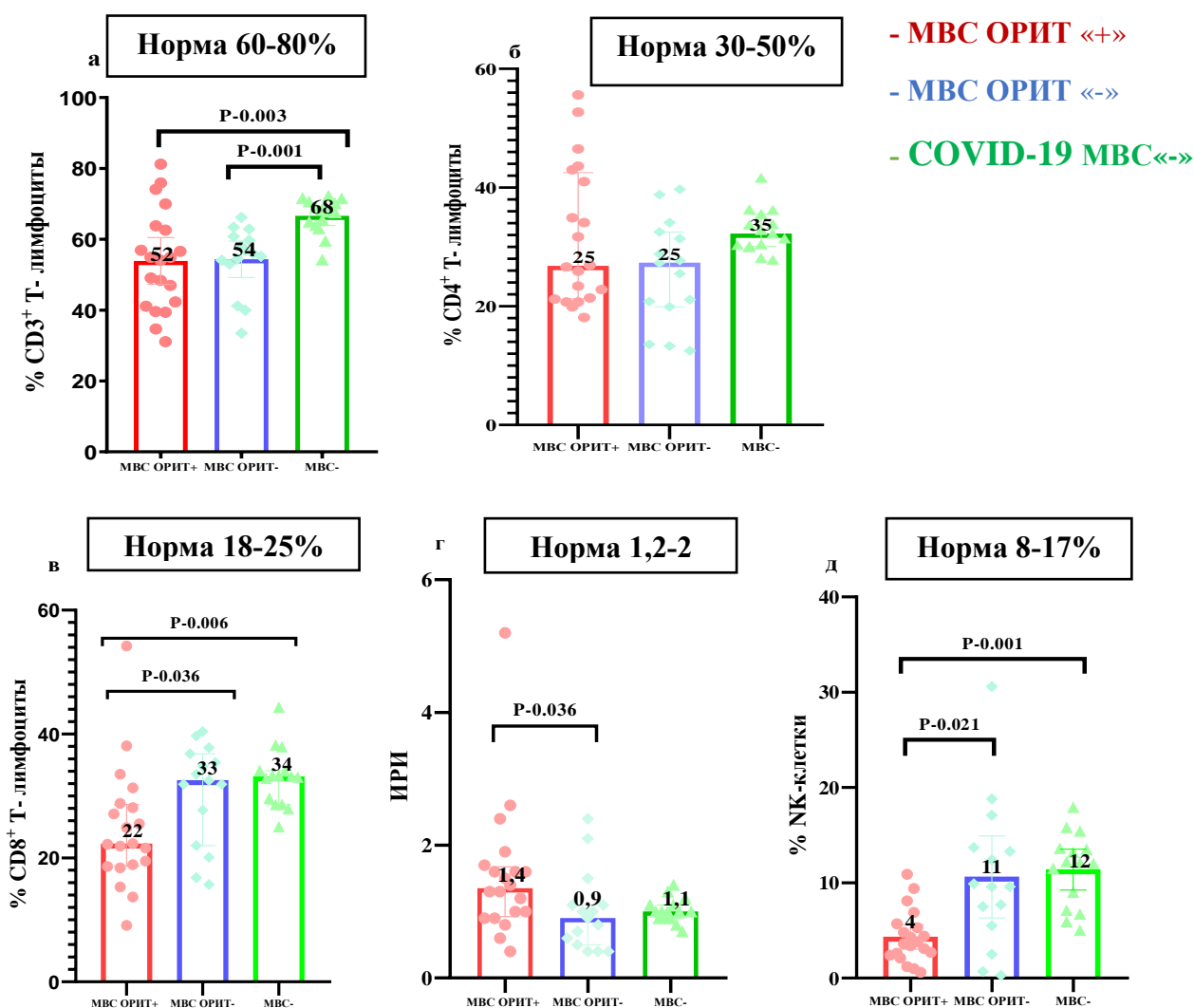


Рисунок 16 – Средние значения Т лимфоцитов CD3⁺; CD4⁺; CD8⁺; ИРИ; NK в сравнительном аспекте во всех исследуемых группах

Медиана относительного числа CD19⁺ В-клеток в группе детей MBC OРИТ«+» было почти в 2 раза выше по сравнению с соответствующими показателями в группе детей с MBC OРИТ«-» и в группе детей COVID-19 MBC «-» (OРИТ «+» - 32%, $p=0,003$; COVID-19 MBC «-» - 17%, $p=0,002$) (рисунок-17а). Такие же изменения в гуморальном иммунном ответе наблюдались при анализе поверхностных маркеров активации В-лимфоцитов CD3-HLA-DR⁺, которые были статистически значимо выше у детей с MBC OРИТ«+», по сравнению с контрольной группой детей COVID-19 без MBC (34% и 19%; $p=0,002$ соответственно) (рисунок-17б). HLA-DR является маркером не только поздней, но и длительной активации клеток, т.е. HLA-DR позитивные лимфоциты продолжительно циркулируют в крови, а экспрессия этого маркера

наиболее полно отражает активационное состояние клеток [148]. Оценка относительного значения экспрессии маркера HLA-DR+ на Т-лимфоцитах (CD3+HLA-DR+) не показала статистических значимых отличий ни в одной из групп (рисунок 17в).

В исследуемых группах была определена экспрессия маркера ранней активации CD25. При сравнении относительное значение экспрессии этого маркера было достоверно выше в группе детей MBC ОПИТ «+» по сравнению с детьми COVID-19 MBC «-» (5%; $p=0,001$ и 2%; $p=0,049$ соответственно) (рисунок 17г).

В нашей работе при анализе медианы относительного значения маркера апоптоза CD95 наблюдалась слабая его экспрессия в обеих группах MBC (ОПИТ «+» - 1,5%; ОПИТ «-» - 1,4%), по сравнению с контрольной группой детей (4,6%; $p=0,05$) (рисунок 17д). При сравнении относительного значения экспрессии CD279 в трех группах нашего исследования не было выявлено достоверных отличий (рисунок 17е).

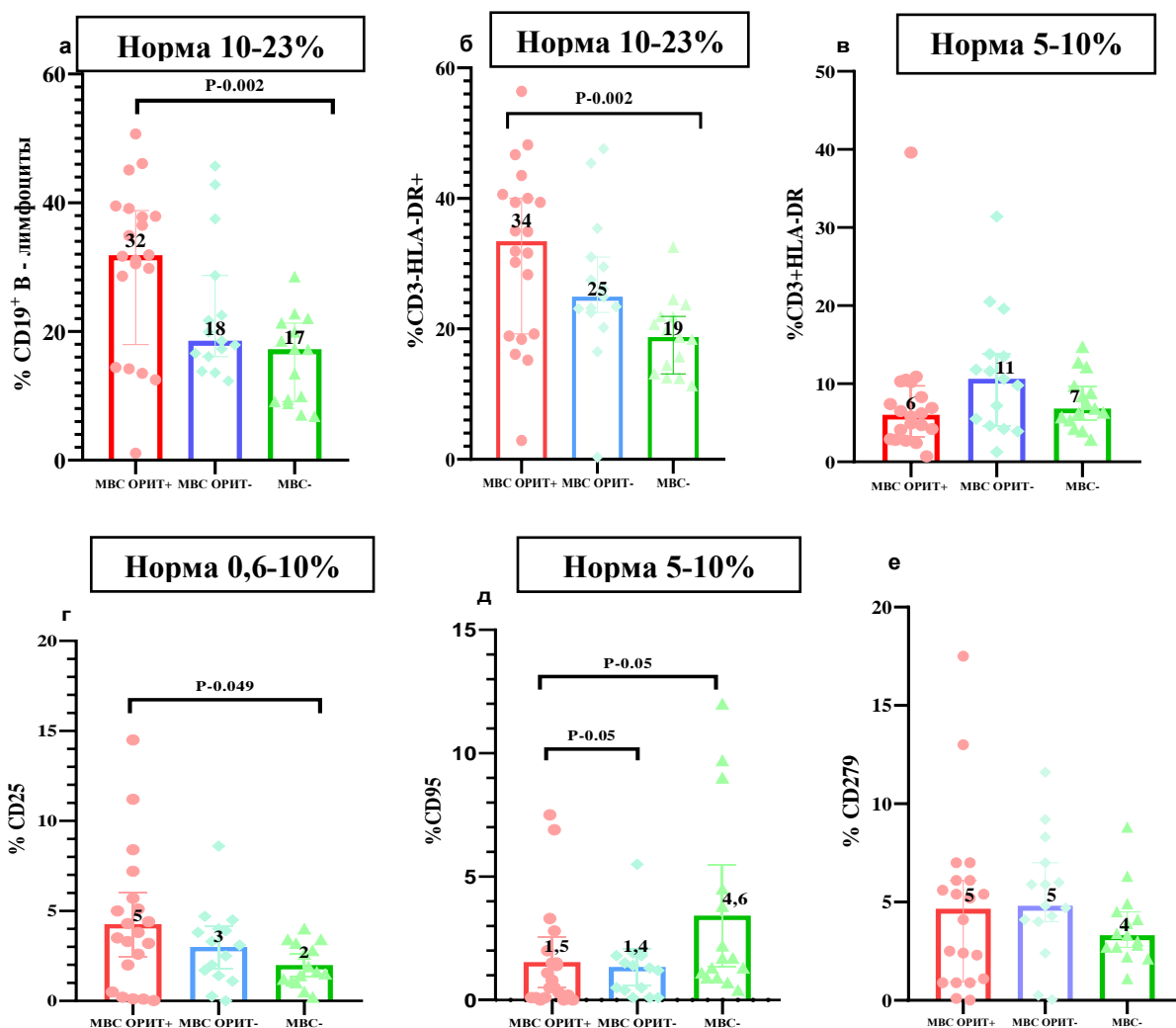


Рисунок 17 – Средние значения CD19+; CD3-HLA-DR+; CD3-HLA-DR; CD25; CD95; CD279 в сравнительном аспекте во всех исследуемых группах

Таким образом, сравнительный анализ иммунного ответа в 3-х группах исследования показал достоверное различие между показателями клеточного и гуморального иммунитета пациентов с тяжелым течением МВС и пациентами с COVID-19 без МВС. Так в группе МВС ОРИТ «+» средние значения CD3+; CD4+; CD8+ Т лимфоцитов, NK-клеток и CD95 были снижены по сравнению с группой COVID-19 МВС «-».

Средние показатели CD19+ В-клеток, CD3-HLA-DR+ и экспрессии маркера ранней активации CD25 в группе детей МВС ОРИТ«+» также было статистически значимо выше по сравнению с показателями у детей с COVID-19 МВС «-».

По результатам исследования уровней 5 цитокинов в сыворотке крови были получены следующие данные. Медиана уровня IL-2 была достоверно выше в обеих группах детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 по сравнению с контрольной группой детей COVID-19 без МВС (рисунок 18б). Медианы уровней IL-6, IL-10 и FNO были статистически значимо выше в группе детей МВС ОРИТ «+» по сравнению с группой COVID-19 МВС «-» (рисунок 18 в,г,д). Не было найдено достоверных отличий в уровне IL-1β между тремя сравниваемыми группами (рисунок 18а). При проведении корреляционного анализа между количеством повышенных интерлейкинов и количеством пораженных органов у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 была обнаружена умеренная прямая связь (p=0.011) (рисунок 19е).

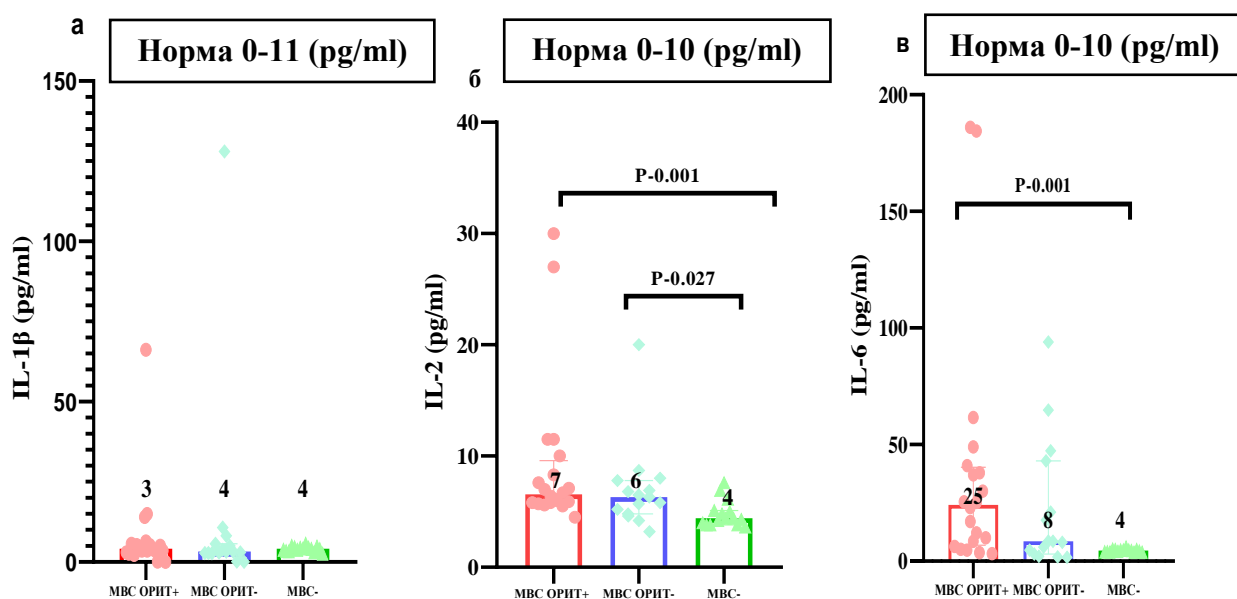


Рисунок 18 – Средние показатели уровней цитокинов во всех исследуемых группах и их корреляционная связь с количеством пораженных органов, лист 1

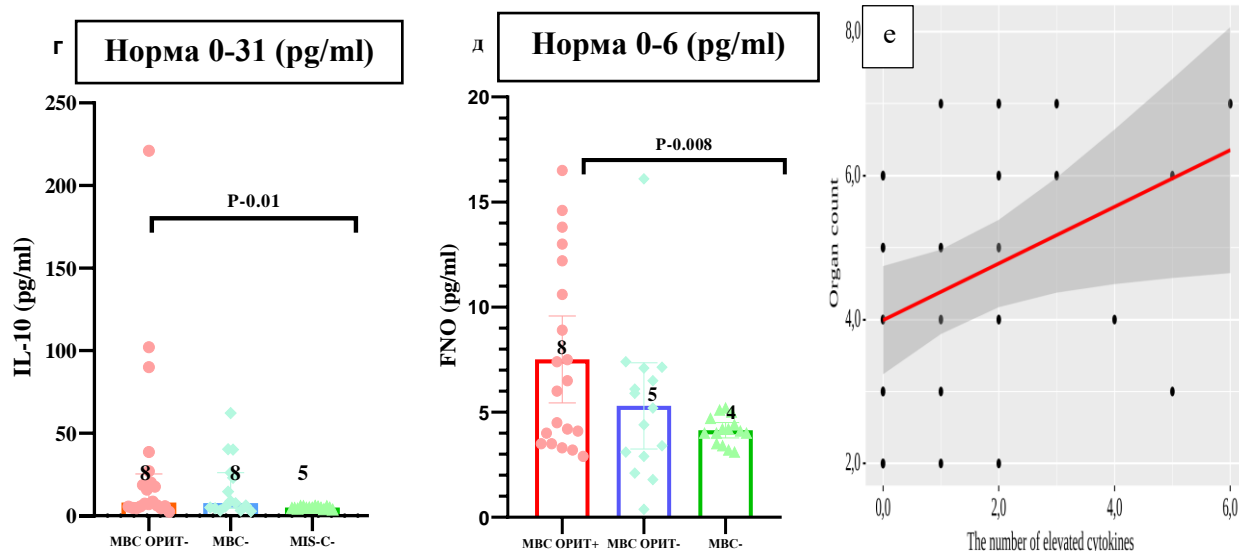


Рисунок 18, лист 2

Результаты исследования цитокинов, также показали повышение уровней IL-2, IL-6, IL-10 и FNO в группах детей с МВС, по сравнению с группой COVID-19 без МВС.

3.6.3 Анализ изменений иммунного профиля у детей в исследуемых группах

При анализе изменений иммунного профиля было выявлено, что в обеих группах МВС у большинства, наблюдалось снижение относительного значения Т-лимфоцитов (МВС ОРИТ «+» у 70% детей; МВС ОРИТ «-» - 66,7% детей; COVID-19 МВС «-» - 0%, $p < 0,001$), Т-хелперов (МВС ОРИТ «+» - 55%; МВС ОРИТ «-» - 66,7%; COVID-19 МВС «-» - 13%, $p = 0,007$), по сравнению с контрольной группой (таблица 14).

Снижение NK-клеток также наблюдалось у большинства детей (МВС ОРИТ «+» - 65%; МВС ОРИТ «-» - 66,7%; COVID-19 МВС «-» - 20%, $p = 0,022$) хотя среднее значение этого показателя было низким, только в группе МВС ОРИТ «+» (рисунок 16д). У 50% детей из группы МВС ОРИТ «+» цитотоксические Т-лимфоциты были в пределах нормальных значений, тогда, как у 73,3% пациентов в группе МВС ОРИТ «-» и 93,3% детей из группы COVID-19 МВС «-» эти клетки были повышены ($p = 0,009$). Пациенты из группы МВС ОРИТ «+» имели высокое значение медианы В-лимфоцитов и маркера активации HLA-DR на них по сравнению с группами МВС «-» и COVID-19 МВС «-» при анализе количественных показателей, что иллюстрировано на рисунке 17 а,б. Однако в обеих группах МВС у большинства детей отмечалось повышение В-лимфоцитов (МВС ОРИТ «+» - 55%; МВС ОРИТ «-» - 53,3%; COVID-19 МВС «-» - 6,7%, $p = 0,001$) и маркера активации HLA-DR на В-клетках (ОРИТ «+» - 70%; ОРИТ «-» - 60%; COVID-19 МВС «-» - 13,3%, $p = 0,006$). Хотя среднее значение HLA-DR на Т-лимфоцитах было в пределах нормы во всех трех группах (рисунок 17в), 40% пациентов в группе МВС ОРИТ «+» имели снижение этого показателя, тогда, как 46,7% в группе МВС ОРИТ «-» имели повышение ($p = 0,039$).

Усиление экспрессии маркера активации CD25 имелось у 55% пациентов в группе МВС ОРИТ «+» и 60% в группе МВС ОРИТ «-», тогда, как в контрольной группе CD25 повышался только у 6,7% детей (p=0,004). У большинства пациентов с МВС отмечалось снижение маркера апоптоза CD95 (ОРИТ «+» - 90%; ОРИТ «-» - 86,7%; COVID-19 МВС «-» - 26,7%, p<0,001) (таблица 14).

Отмечались статистически значимые отличия по количеству детей с повышенными уровнями IL-6 (МВС ОРИТ «+» - 55%; МВС ОРИТ «-» - 53,3%; COVID-19 МВС «-» - 0%, p=0,001) и FNO (ОРИТ «+» - 50%; ОРИТ «-» - 20%; COVID-19 МВС «-» - 0%, p=0,003) (таблица 14).

Таблица 14 – Доля детей с изменениями иммунного профиля в сравнительном аспекте

Показатели	МВС ОРИТ «+» (n-20)	МВС ОРИТ «-» (n-15)	COVID-19 МВС «-» (n-15)	*P
CD3 Т- лимфоцитов	**↓14 (70%)	↓10(66,7%)	0 (0%)	<0,001
CD4 Т- лимфоцитов	↓11 (55%) ↑2 (10%)	↓10(66,7%)	↓2 (13%)	0,007
CD8 Т- лимфоцитов	↑7 (35%) ↓3 (15%)	↓1 (6,7%) ↑11(73,3%)	↑14(93,3%)	0,009
NK-клеток	↓13 (65%) ↑1 (5%)	↓10(66,7%) ↑1 (6,7%)	3 (20%)	0,022
В- лимфоцитов	↑11 (55%)	↑8 (53,3%)	↓5 (33,3%) ↑1(6,7%)	0,001
HLA-DR на Т-лимфоцитах	↓9 (40%) ↑ 1 (5%)	↓4 (26,7%) ↑7 (46,7%)	↓3 (20%) ↑3 (20%)	0,039
HLA-DR на В-лимфоцитах	↓1 (5%) ↑14 (70%)	↑9 (60%)	↑2 (13,3%)	0,006
CD25	↑11 (55%)	↑9 (60%)	↑1 (6,7%)	0,004
CD95	↓18 (90%)	↓13(86,7%)	↓4 (26,7%)	<0,001
IL-1β	↑3 (15%)	↑2 (13,3%)	0 (0%)	0,300
IL-2	↑3 (15%)	↑2 (13,3%)	0 (0%)	0,300
IL-6	↑11 (55%)	↑8 (53,3%)	0 (0%)	0,001
IL-10	↑3 (15%)	↑4 (26,7%)	0 (0%)	0,108
FNO	↑10 (50%)	↑3 (20%)	0 (0%)	0,003
Примечание - * выделенным показаны статистически значимые различия (p < 0,05) **стрелка вверх повышение показателя, стрелка вниз снижение				

У всех детей в нашем исследовании были выявлены антитела к SARS-CoV-2 класса IgG, но не было обнаружено антител класса IgM.

Также мы сравнили количество детей имевших изменения уровней общих иммуноглобулинов в 2-х группах МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2.

Общий IgA был снижен у 1 (5%) ребенка в группе МВС ОРИТ «+». В обеих группах наблюдались нормальные значения общего IgM. Общий IgG был повышен у 4 (26,7%) пациентов в группе МВС ОРИТ «-» и у 4 (20%) МВС ОРИТ «+», что возможно было связано с введением у этих пациентов ВВИГ перед забором биоматериала. Интересным фактом было повышение общего IgE у 10 (66,7%) больных в группе МВС ОРИТ «-» и у 8 (40%) в группе МВС ОРИТ «+». Статистически значимых отличий в уровнях иммуноглобулинов между группами сравнения выявлено не было.

Таблица 15 – Количество пациентов с изменениями уровней общих иммуноглобулинов в исследуемых группах

Иммуноглобулины	МВС ОРИТ «+» (n=20)	МВС ОРИТ «-» (n=15)	P
IgA	↓1 (5%)	-	0,732
IgM	-	-	1,0
IgG	↑4 (20%)	↑4 (26,7%)	0,846
IgE	↑8 (40%)	↑10 (66,7%)	0,356

3.6.4 Результаты динамических изменений иммунного ответа

Оценка иммунологических показателей в динамике проводилась в 3-х временных точках. Во время госпитализации (точка А) у 31 пациента, через 3 месяца после выписки из стационара (точка Б) у 10 детей и через 6 месяцев (точка В) у 31 пациента. Полученные результаты представлены в таблице 16.

По результатам иммунофенотипирования у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 по сравнению с точкой А в точке Б и В наблюдалось восстановление среднего значения относительного количества CD3+ (66% и 65% соответственно) и CD4+ (30% и 31% соответственно) Т-лимфоцитов, разница была статистически достоверной $p=0,02$ между точками А и Б и $p<0,001$ между А и В. Медиана НК-клеток также восстановились до референтных значений. В точке А составили 5%, тогда как в точке Б – 15% ($p=0,005$) и в точке В – 11% ($p<0,001$). В то время, как средние показатели относительного значения CD8+ Т-лимфоцитов были повышенными во всех временных точках.

Медиана относительного содержания CD19+ В-клеток в точке А (29%) было выше референтных значений со статистически значимым снижением через 3 и 6 месяцев (16%, $p=0,006$ и 15%, $p<0,001$ соответственно). Такие же изменения в гуморальном иммунном ответе выявлены при анализе поверхностных маркеров активации В-лимфоцитов CD3-HLA-DR+ (точка А – 30%; через 3 мес – 18%, $p=0,006$ и через 6 мес – 19%, $p<0,001$). Относительное значение экспрессии маркера активации рецептора к IL-2 CD25 была выше нормативных значений в остром периоде заболевания (4,1%) с нормализацией данного показателя через 3 и 6 месяцев (2,7% и 2,4%, $p=0,023$ соответственно).

Также установлено статистически значимое снижение экспрессии маркеров отвечающих за иммунную регуляцию и толерантность CD279 через 3 и 6 месяцев (2,4%, $p=0,049$ и 1,8, $p<0,001$ соответственно) по сравнению с острым периодом заболевания (5,4%). Тогда как средние показатели относительного значения экспрессия CD95 были ниже референтных значений во всех временных точках исследования.

Таблица 16 – Динамический контроль иммунного ответа у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2

Показатели	А (n-31)	Б (3 мес) (n-10)	В (6 мес) (n-31)	*p
CD3 Т- лимфоц. % (M ± SD)	54 ± 12	66 ± 7	65 ± 8	0,02 <0,001
CD4 Т- лимфоц. % (Me; IQR)	26(21-34)	30(26-34)	31(26-36)	0,073 0,017
CD8 Т- лимфоц. % (M ± SD)	28 ± 9	35 ± 9	33 ± 8	0,05 0,013
НК клетки % (Me; IQR)	5(3-10)	15(8-18)	11(9-17)	0,05 <0,001
CD19 В – лимфоц. % (Me;IQ)	29(17-38)	16(14-18)	15(11-18)	0,006 <0,001
CD3+HLA-DR+% (Me; IQR)	7(5-11)	7(3-9)	7 (5-12)	0,821 0,906
CD3-HLA-DR+% (Me; IQR)	30(23-40)	18(15-19)	19(14-23)	0,006 <0,001
CD25% (M ± SD)	4,1 ± 2,9	2,7 ± 1,8	2,4 ± 2,6	0,169 0,023
CD279% (Me; IQR)	5,4(3,7- 6,6)	2,4(2,3- 2,6)	1,8(1,1-2,7)	0,049 0,001
CD95% (M ± SD)	1,1 ± 1,6	1,2 ± 0,7	2,1 ± 2,6	0,131 0,181
Примечание - *Выделенным обозначены статистически значимые значения. В столбцах p- value первая строка соответствует значению P между точками А-Б, вторая строка значению p между точками А-В				

В динамике у 31 ребенка, через 6 месяцев после заболевания (таблица 17) CD3 Т-лимфоциты восстановились до нормального уровня у 87,1% детей, но сохранялись пониженными у 12,9% детей. CD4 Т- лимфоциты восстановились у 54,8% детей, тогда, как оставались пониженными у 45,2% детей. У большинства детей (77,4%) CD8 Т-лимфоциты оставались выше нормативных значений.

Если в острый период заболевания у 65-66,7% пациентов наблюдалось снижение НК – клеток, то через 6 месяцев мы наблюдали восстановление у

74,2% детей, повышение у 22,6% и низкие показатели у 3,2%. CD19 В – лимфоциты восстановились у большинства (83,9%) детей, оставаясь повышенными только у 3,2% и были умеренно пониженными у 12,9% детей.

Похожие изменения наблюдались и по маркеру активации на В-клетках CD3-HLA-DR+, который был в норме у 87,1%, повышенным у 9,7% и пониженным у 3,2%. Тогда, как HLA-DR на Т-клетках был в пределах нормы у 45,2% детей, повышен 25,8% и снижен у 29% детей.

Маркер активации CD25 находился в пределах референтных значений у 90,3% детей, но у 9,7% был повышен. Маркер апоптоза был низким у 93,5%, повышен у 3,2% и имел нормальные значения у 3,2% детей.

Таблица 17 – Результаты восстановления иммунного профиля через 6 месяцев после МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2

Маркеры активации	Через 6 месяцев					
	восстановились		оставались повышенными		оставались сниженными	
	абс	%	абс	%	абс	%
CD3 Т- лимфоциты	27	87,1	0	-	4	12,9
CD4 Т- лимфоциты	17	54,8	0	-	14	45,2
CD8 Т- лимфоциты	7	22,6	24	77,4	0	-
NK - клетки	23	74,2	7	22,6	1	3,2
CD19 В – лимфоциты	26	83,9	1	3,2	4	12,9
CD3+HLA-DR+	14	45,2	8	25,8	9	29
CD3-HLA-DR+	27	87,1	3	9,7	1	3,2
CD25	28	90,3	3	9,7	0	-
CD95	29	93,5	1	3,2	1	3,2

Так в нашем исследовании, несмотря на нормализацию иммунологических параметров у большинства детей спустя 6 месяцев после перенесенного МВС, были пациенты у которых полного восстановления иммунных показателей не наблюдалось.

Определение уровней 5 цитокинов в сыворотке крови проведено в острый период заболевания и через 6 месяцев после выписки. Выявлено статистически значимое снижение медианы уровней IL-6 и IL-10 (рисунок 19в,г). Выраженных изменений средних уровней IL-1, IL-2 и FNO у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 в амбулаторный период не отмечалось (рисунок 19 а,б,д). Однако было отмечено, что у 4 детей через 6 месяцев после выздоровления наблюдалось повышение цитокинов. Так IL-1, IL-6 и FNO одновременно были повышены у 1-го ребенка, у 2-х детей одновременно повышались IL-1 и IL-6 и у 1-го только IL-6. Все пациенты жаловались на наличие катаральных явлений и возможно причиной повышения цитокинов была острая респираторная вирусная инфекция.

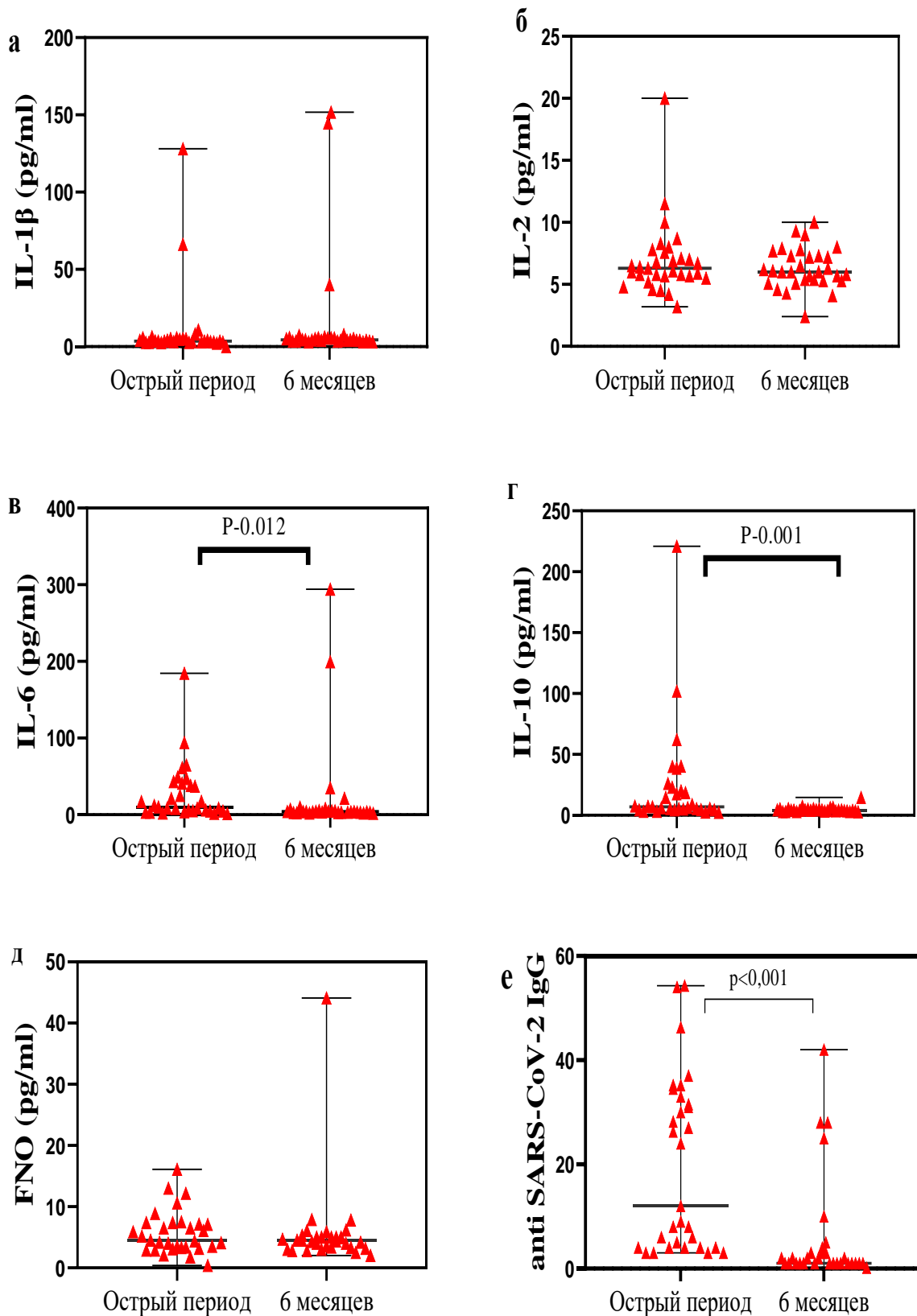


Рисунок 19 – Динамика средних уровней интерлейкинов (IL-1 β ; IL-2; IL-6; IL-10; FNO) и антител к SARS-CoV-2 IgG в сравнении с острым периодом МБС и через 6 месяцев

Через 6 месяцев у всех детей также были выявлены антитела к SARS-CoV-2 IgG. У 27 (87%) пациентов отмечалось статистически значимое снижение уровня IgG, а у 4 (13%) повышение, по сравнению с острым периодом заболевания. Данное повышение возможно связано с повторным заражением COVID-19 после выписки из стационара. Антитела к SARS-CoV-2 класса IgM у детей после перенесенного МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, также не было обнаружено. (рисунок 19е).

Таким образом, по результатам нашего исследования более глубокая иммунная дезрегуляция была характерна для пациентов с критически тяжелым течением МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2. Это подтверждается высокими уровнями относительного количества В-лимфоцитов, экспрессии маркеров активации CD3-HLA-DR+, CD25 и более низкими относительными значениями NK-клеток у этих пациентов.

Динамическое исследование иммунного профиля у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, показало восстановление показателей клеточного и гуморального иммунного ответа в виде повышения относительного значения CD3+, CD4+ Т-лимфоцитов, NK- клеток, снижение CD19+ В-клеток и экспрессии CD3-HLA-DR+.

Также по результатам нашего исследования можно предполагать о возможной роли в патогенезе заболевания рецептора апоптоза CD95 и регуляторного CD279. Данное утверждение требует дальнейшего изучения с включением в исследование большего количества пациентов.

4 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО МВС, АССОЦИИРОВАННОГО С SARS-CoV-2

4.1 Результаты терапии МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2

В РК был разработан клинический протокол по диагностике и лечению детей с COVID-19 и МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, где за основу приняты рекомендации доступных клинических руководств Американского колледжа ревматологов [135,с. 11], Американской академии педиатрии [136,с. 16], Национальных институтов здравоохранения США [137,с. 14], ВОЗ [138,с. 15], Национальной исследовательской группы по согласованному управлению в Соединенном Королевстве [139,с. 41], UpToDate [91,с. 18].

В нашем исследовании все 100 пациентов с МВС получили лечение согласно Клинического протокола «Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей» [140,с. 14] разработанного в РК.

Возможно, в связи с высокой частотой болевого синдрома (70%), а особенно болей в животе (82,8%) у наших пациентов на диагностическом этапе в 13% случаев была осуществлена лапароскопия и аппендэктомия, а 1-му ребенку проведена резекция части толстого кишечника в связи с тромбозом мезентериальных сосудов, 1-му ампутация нижней трети голени левой ноги также в связи с тромбозом глубоких вен нижней конечности. У 5% детей в связи с длительной анурией и нарастанием креатинина и мочевины был установлен перитонеальный диализ. У 20% детей наблюдалась лимфаденопатия, из них у 3 (15%) было проведено вскрытие лимфатических узлов (таблица 18).

Таблица 18 – Оперативные вмешательства на диагностическом этапе у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2

Виды оперативных вмешательств	абс	%
Лапароскопия	13	13
Аппендэктомия	5	5
Перитонеальный диализ	6	6
Вскрытие лимфатического узла	3	3
Резекция толстого кишечника	1	1
Ампутация нижней трети левой голени	1	1

Из средств базовой терапии системные ГКС получили 91 (91%) детей, ВВИГ - 82 (82%) ребенка (кратность применения ВВИГ составила Min-1 раз, Max-6 раз, Me-2 раза; IQR 1-3) и только 1 (1%) ребенок получил биоинженерную иммунную терапию тоцилизумабом. Почти все пациенты (99%) в связи с выраженным воспалительным процессом получали антибактериальную терапию. Антикоагулянтная терапия применялась у 69% детей, лечение ацетилсалициловой кислотой - 28% (таблица 19).

При МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, часто наблюдались изменения со стороны гематологических показателей и гемостаза в виде наличия в общем анализе крови анемии, тромбоцитопении; в коагулограмме повышения Д-Димера и признаков ДВС-синдрома. В связи с этим некоторые пациенты в нашем исследовании нуждались в заместительной терапии компонентами крови, таких как альбумин (34%), СЗП (21%), эритроцитарная масса (17%) и концентрат тромбоцитов (5%) (таблица 19). Выписались с улучшением по месту жительства 94 (94%) ребенка и 6 (6%) детей умерли.

Таблица 19 – Терапия детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2

Терапия	абс	%
ВВИГ	82	82
ГКС	91	91
Генно-инженерные биологические препараты	1	1
Ацетилсалициловая кислота	28	28
Антикоагулянты	69	69
Антибиотики	99	99
Инотропная поддержка	18	18
Диуретики	50	50
Переливание эритроцитарной массы	17	17
Переливание СЗП	21	21
Концентрат тромбоцитов	5	5
Альбумин	34	34
Оксигенотерапия	21	21
ИВЛ	13	13

Так как у 50% пациентов заболевание протекало в тяжелой и крайне тяжелой форме, что требовало интенсивной терапии в условиях ОРИТ они нуждались в 18% случаев в инотропной поддержке, в 21% случаев в оксигенотерапии и в ИВЛ - 13%, таблица 19.

Сравнительная оценка лечения в зависимости от степени тяжести МВС представлена в таблице 20. Группа детей с тяжелой и крайне тяжелой степенью МВС (n=50), которые нуждались в переводе в ОРИТ и группа детей со средней степенью тяжести МВС, не нуждавшихся в переводе в ОРИТ (n=50).

В группе пациентов МВС ОРИТ«+» больше в терапии применялись: инотропная поддержка (p<0,001), диуретики (p=0,005), переливания эритроцитов (p<0,001), СЗП (p=0,002), альбумина (p<0,001) по сравнению с группой МВС ОРИТ«-».

Также достоверно чаще дети с более тяжелым течением МВС нуждались в оксигенотерапии (p<0,001), ИВЛ (p=0,002) и их пребывание в ОРИТ повлияло на общую длительность стационарного лечения (p=0,001). Медиана длительности стационарного лечения у этих детей составила 18 дней, а в группе детей, не госпитализированных в ОРИТ - 7 дней (таблица 20).

Таблица 20 – Сравнительная характеристика терапии пациентов в зависимости от степени тяжести МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2

Виды терапии	МВС ОРИТ «+» (N-50)	МВС ОРИТ «-» (N-50)	*P
ВВИГ	45 (90%)	37 (74%)	0,066
Кортикостероиды	45 (90%)	45 (90%)	1,0
Генно-инженерные биологические препараты	1 (2%)	0 (0%)	0,442
Антикоагулянты	35 (70%)	34 (68%)	0,829
Ацетилсалициловая кислота	16 (32%)	12 (24%)	0,731
Антибиотики	50 (100%)	49 (98%)	1,0
Инотропная поддержка	18 (36%)	0 (0%)	<0,001
Диуретики	32 (64%)	18 (36%)	0,005
Переливание эритроцитов	16 (32%)	1 (2%)	<0,001
Переливание СЗП	18 (36%)	3 (6%)	0,002
Альбумин	26 (52%)	8 (16%)	<0,001
Кислород	19 (38%)	2 (4%)	<0,001
Искусственная вентиляция легких	12(26%)	0 (0%)	0,002
Длительность прибывания в ОРИТ (в днях; Me;IQR)	7 (5-12)	-	-
Длительность стационарного лечения (в днях) Me (IQR)	17 (12-26)	12 (10-13)	< 0,001
Примечание - *Выделенным обозначены статистически значимые значения			

Таким образом, терапия МВС ассоциированного с SARS-CoV-2 с применением разработанного в РК Клинического протокола была успешной у большинства пациентов, ее эффективность составила 94%.

В Приложении 2 описан пример клинического течения, лабораторных и иммунологических изменений, а также результаты терапии у 1 ребенка с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2.

В таблице 21 мы представили анализ 6 умерших пациентов: 4 (66,7%) были дети до 2 лет, из них 1 новорожденный (10 дней). Сопутствующие заболевания имели 4 (66,7%) детей (СКВ, ЭВИ, ВУИ ЦМВ и ВПГ). Дети поступили в стационар после 3-5 дневного амбулаторного лечения, 3 (50%) были госпитализированы в ОРИТ сразу, 3 (50%) через 1-2 дня после поступления в стационар, что говорит о тяжелом состоянии детей к моменту поступления. Все дети имели крайне тяжелое течение заболевания с сердечно-сосудистой, дыхательной недостаточностью, острым поражением почек и печени, отеком головного мозга, полисерозитами, изменениями со стороны гематологических показателей и гемостаза в виде ДВС-синдрома, анемии тромбоцитопении. У 3 (50%) детей развился тромбоз (нижних конечностей, сердца, толстого

кишечника). Стационарное лечение составило Min-6 дней, Max-33 дня. Все дети получили иммуносупрессивную терапию в виде ГКС и высоких доз ВВИГ, 1 (16,7%) ребенок получил генно-инженерный биологический препарат (Актемра).

Таблица 21 – Анализ умерших пациентов с МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2

Паци- енты	Воз- рас- т	Пол	Амбу- л. набл. (дн)	Стацио- нар (дн)	ОРИ Т (дн)	Фоновые и сопутству- ющие заболевания	Причины смерти
1	2	3	4	5	6	7	8
1	15 лет	мал- ьчи- к	5	22	22	СКВ	Полиорганная недоста-точность (поражение ССС, легочной, ОПП, ОпеН, энцефалит, васкулит, отек, ДВС-синдром. Полисерозиты (перикардит, плеврит, асцит)
2	1 г. 10 мес	дев- очк- а	3	33	34	Энтеровиру- сный везику- лярный фарингит (положител- ьный ПЦР- кала)	Полиорганная недоста-точность, (поражение ССС, легочной, ОПП, ОпеН, энцефалит, васкулит, отек, ДВС-синдром. Полисерозиты (перикардит, плеврит, асцит). Эмболия и тромбоз артерий нижних конечностей
3	10 мес	мал- ьчи- к	3	29	27	ВУИ, смешанной этиологии: ЦМВИ, ВПГ 1,2 типа, генерализо-	Полиорганная недоста-точность (поражение ССС, легочной, ОПП, ОпеН, энцефалит, васкулит, отек, ДВС-синдром. Полисерозиты

Продолжение таблицы 21

1	2	3	4	5	6	7	8
						-ванная форма, стадия реактивации с репликацией вируса	(перикардит, плеврит, асцит). Тромбоз сосудов брыжейки толстого кишечника. Некроз толстой кишки
4	10 мес .	девочка	3	33	32	ВПГ 1,2 типа, генерализованная форма, стадия реактивации с репликацией вируса	Полиорганная недостаточность (поражение ССС, легочной, ОПП, ОпеН, вторичный энцефалит, васкулит, отек, ДВС-синдром. Полисерозиты (перикардит, плеврит, асцит). Острый демиелинизирующий процесс головного мозга. ГУС, артериальная гипертензия.
5	10 дней	девочка	5	6	6	-	Полиорганная недостаточность (поражение ССС, легочной, ОПП, ОпеН, энцефалит, васкулит, отек, ДВС-синдром. Полисерозиты (перикардит, плеврит, асцит). Обтурирующий тромбоартериит брюшного отдела аорты, артериального

Продолжение таблицы 21

1	2	3	4	5	6	7	8
							протока, левого предсердия, тромбоэндокардит левого желудочка. Некротизирующий энтероколит
6	15	малышчик	5	12	12	-	Полиорганная недостаточность (поражение ССС, легочной, ОПП, ОпеН, энцефалит, васкулит, отек, ДВС-синдром. Полисерозиты (перикардит, плеврит, асцит).

Таким образом, 83% умерших пациентов были дети раннего возраста, 67% имели различные тяжелые фоновые и сопутствующие заболевания, что имело влияние как на тяжесть течения МВС, так и на скорость развития несовместимых с жизнью осложнений (полиорганная недостаточность, развитие тромбозов).

4.2 Результаты катамнестического наблюдения

4.2.1 Клинико – лабораторная характеристика пациентов на амбулаторном этапе

С 1 августа 2020 г. по 1 августа 2023 г. в РК было зарегистрировано 100 пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2. После перенесенного заболевания 94 ребенка в удовлетворительном состоянии выписаны домой на амбулаторное наблюдение. На рисунке 20 представлены зарегистрированные случаи с МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2.

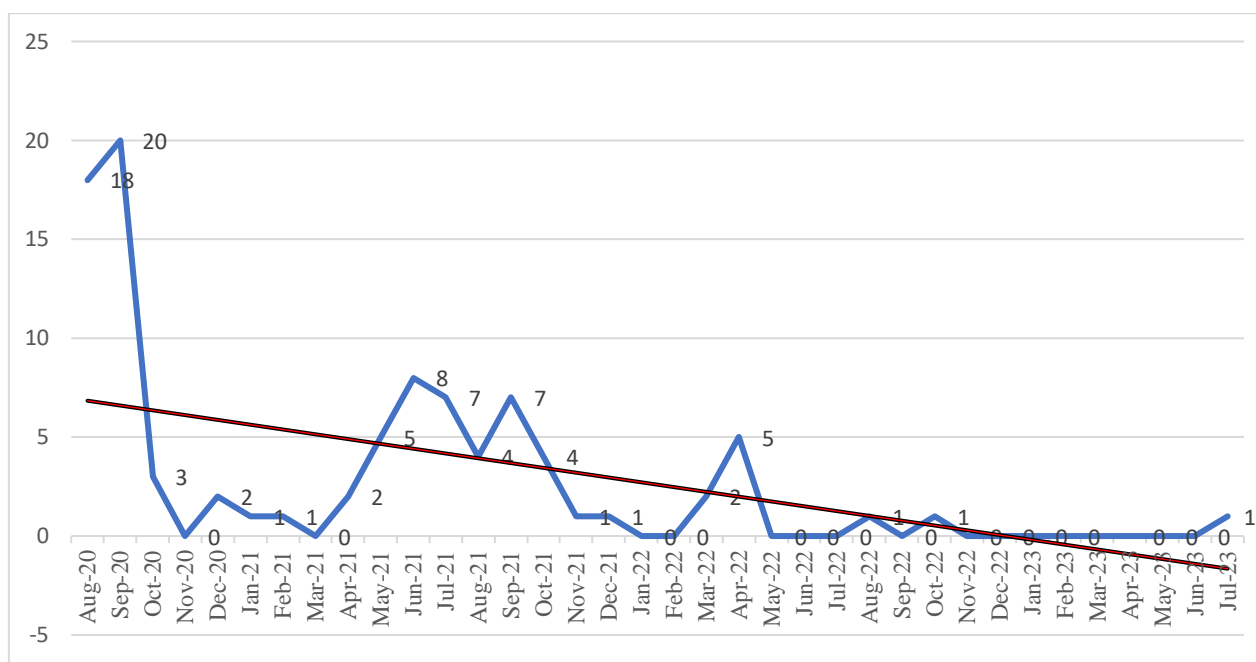


Рисунок 20 - Зарегистрированные случаи МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 у детей в РК

С целью исследования состояния пациентов после перенесенного МВС в отдаленные периоды, всем ПМСП регионов было рекомендовано взять их на учет по месту жительства. На рисунке 21 видно, что пик заболеваемости МВС ассоциированного с SARS-CoV-2 у детей в РК пришелся в основном на 2020 – 2021 г.г., с дальнейшим снижением к 2023 г. С учетом продолжительности катамнестического наблюдения нами все 94 ребенка перенесших МВС ассоциированный с SARS-CoV-2 были разделены на 3 группы:

- 1 группа, наблюдавшиеся более 2 лет (с авг. 2020 г.) - 60 (63,8%) детей;
- 2 группа, до 2 лет (с авг. 2021) - 31 (33%) детей;
- 3 группа, до 1 года (с авг. 2022 г.) – 3 (3,2%) детей.

После ретроспективного анализа амбулаторных карт, детей перенесших МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2 было выявлено, что 25 (26,6%) детей имели госпитализации в клинику по поводу различных заболеваний. Еще у 23 (24,5%) детей имелись записи в амбулаторных картах с жалобами и симптомами со стороны различных органов и систем (таблица 22).

Таблица 22 - Основные патологические симптомы, имевшиеся у детей после перенесенного МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2

Симптомы	абс	%
1	2	3
Неврологические симптомы	7	7,5
- длительные головные боли	5	71,4
- головокружения	2	28,6
- судороги	2	28,6

Продолжение таблицы 22

1	2	3
Поражение дыхательной системы	13	14
- кашель	13	100
- одышка	8	61,5
Симптомы со стороны ЖКТ	8	8,6
- боли в животе	4	50
- изменение стула	4	50
Изменение со стороны печени	17	18,3
- повышение трансаминаз	2	11,7
- гепатомегалия	15	88,2
Сердечно-сосудистые симптомы	9	9,7
- боли в области сердца	4	44,4
- снижение АД	1	11,1
- обмороки	2	22,2
- миокардит	2	22,2
Гематологические изменения	12	12,9
- анемия	12	100
- тромбоцитопения	4	33,3
Поражение почек	1	1,1
Поражение суставов	6	6,5
- артралгии	6	100
- артрит	1	16,1
Снижение зрения	7	7,5
Снижение слуха	1	1,1
Сыпь аллергическая	9	9,7
Ожирение	2	2,2
Снижение веса	2	2,2

При дальнейшем наблюдении и обследовании у 32 (34%) детей были установлены различные диагнозы (таблица 23).

Таблица 23 – Структура заболеваний у детей после перенесенного МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2

Нозологии	абс	%
1	2	3
Расстройства вегетативной нервной системы	11	11,8
Пневмония	9	9,7
Бронхит	4	4,3
Анемия	8	8,6
Миопия	4	4,3
Гиперметропический астигматизм	2	2,2

Продолжение таблицы 23

1	2	3
Частичная атрофия зрительного нерва	1	1,1
Реактивный артрит	2	2,2
Атопический дерматит	3	3,3
Смешанная кондуктивная и нейросенсорная двухсторонняя тугоухость	1	1,1

У 2-х детей (возраст до 2 лет) был установлен рецидив МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, который развился сразу через 3 недели после первичного заболевания. Состояние пациентов было тяжелое, в связи с чем они были госпитализированы в ОРИТ. Жалобы были на лихорадку, жидкий стул, рвоту, кашель и учащенное дыхание. В клинической картине имелось поражение нескольких органов и изменения в лабораторных показателях в виде анемии, тромбоцитопении, повышения маркеров воспаления (СРБ, ферритин, прокальцитонин, ИЛ-6, СОЭ), ДВС-синдром. Один ребенок через 35 дней выписан с улучшением, у второго пациента на фоне рецидива МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 развилось ОПП с анурией и полиорганной недостаточностью. В связи с прогрессированием заболевания ребенок умер через 41 день с момента госпитализации.

С целью выяснить, до какого периода после перенесенного МВС дети были подвержены частым заболеваниям, нами был проведен анализ во временном промежутке более 2 лет (рисунок 21).

На рисунке 21 мы видим, что в 1-й год после перенесенного МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 у детей наблюдались наибольшее количество заболеваний, таких как рецидив МВС - 2 (2%), анемии - 8 (8,3%), расстройства вегетативной нервной системы (ВНС) - 10 (10,4%), атопический дерматит - 5 (5,2%), изменение веса - 3 (3,1%), снижения зрения - 7 (7,5%) и реактивный артрит - 2(2%).

На 2-м году наблюдения были выявлены следующие заболевания: расстройства ВНС - 1 (1%), изменение веса - 1 (1%), пневмонии - 2 (2%), атопический дерматит - 2 (2%).

После 2-го года наблюдения у 1 (1%) ребенка наблюдалась пневмония и у 1 (1%) аллергические высыпания.

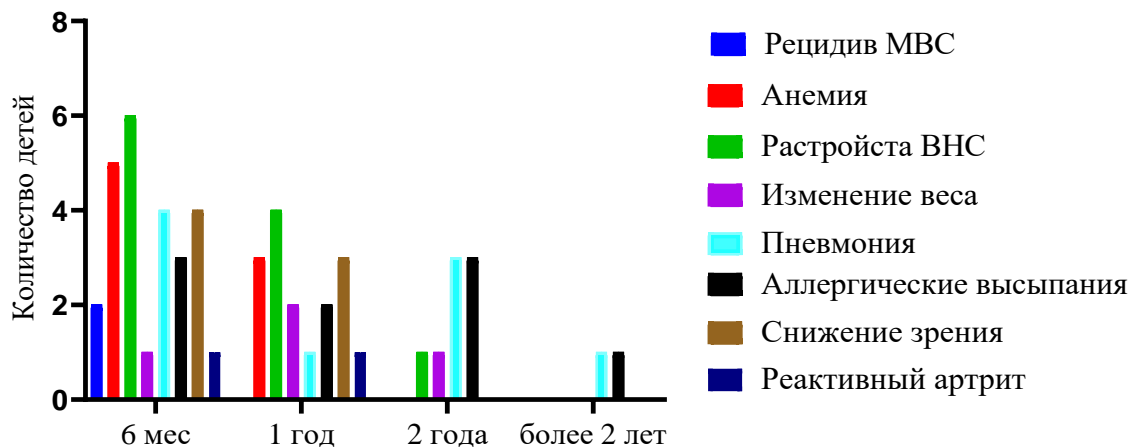


Рисунок 21 – Частота развития заболеваний после перенесенного МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 в катamnезе

Таким образом, с каждым годом после перенесенного МВС у детей отмечалось снижение частоты заболеваний, что очевидно связано с постепенным улучшением иммунного статуса. Об этом также свидетельствуют результаты наших исследований по иммунному профилю, где у большинства пациентов имелось восстановление клеточного и гуморального иммунитета.

Общий анализ крови в катamnезе по данным амбулаторных карт был проанализирован у 88 детей, маркеры воспаления, СРБ у 48 и ферритин у 26 детей. Первый общий анализ крови был сделан через Min-20 дней, Max 67 дней, Me-31 день после выписки. При сравнительном анализе результатов амбулаторного обследования и данных в острый период заболевания отмечалось статистически значимое снижение среднего значения лейкоцитов ($p < 0,001$), нейтрофилов ($p < 0,001$), СОЭ ($p < 0,001$), СРБ ($p < 0,001$) и ферритина ($p < 0,001$), а также повышение лимфоцитов ($p < 0,001$), тромбоцитов ($p < 0,001$) и гемоглобина ($p < 0,001$) (таблица 24). Ускоренное СОЭ было у 15 детей и у всех носило умеренный характер.

Таблица 24 – Сравнительный анализ лабораторных изменений после перенесенного МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2

Изменения	Стационарные данные	Амбулаторные данные	*p
1	2	3	4
Лейкоциты (Me; IQR) [$\times 10^9/\text{л}$]	17 (11–21)	7 (8-9)	< 0,001
Лимфоциты, % (Me; IQR)	10 (7 – 19)	45 (39 – 49)	< 0,001
Нейтрофилы, % (Me; IQR)	81 (73 – 88)	50 (46 – 60)	< 0,001
Гемоглобин (Me; IQR) [г/л]	89 (76 – 106)	120 (117 – 122)	< 0,001
Тромбоциты (Me; IQR) [$\times 10^9/\text{л}$]	120 (100 – 136)	280 (250 – 350)	< 0,001
СОЭ (Me; IQR) мм/час	34 (22 – 50)	7 (5 – 10)	< 0,001

Продолжение таблицы 24

1	2	3	4
СРБ (Me; IQR) [мг/л]	131 (77 – 168)	3 (2 – 4)	< 0,001
Ферритин (Me; IQR) [нг/мл]	366 (234 – 821)	58 (42– 92)	< 0,001
Примечание - * Выделенным обозначены статистически значимые показатели			

4.2.2 Состояние ССС у детей на амбулаторном этапе

Учитывая что, при МВС, ассоциированном с SARS-CoV-2 выражено системное воспаление, о чем свидетельствуют повышение таких маркеров как: СРБ, СОЭ, Д-димер, ферритин, ПКТ, ЛДГ у пациентов всегда существует риск вовлечения в патологический процесс сердца. В нашем исследовании 65% детей с МВС имели уже первоначально проблемы с ССС, что является одним из ключевых признаков, помогающим отличить МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2 от тяжелого острого COVID-19. У таких пациентов наблюдалось повышение уровней тропонина, BNP и Pro-BNP. В связи с чем, нами был проведен сравнительный анализ динамических изменений на ЭХОКГ и ЭКГ у детей в остром периоде заболевания и на амбулаторном этапе (таблица 25).

Как видно из таблицы-25 у детей после перенесенного МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 при амбулаторном обследовании отмечалось статистически значимое уменьшение таких изменений на ЭХОКГ, как снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ($p < 0,001$), перикардит ($p < 0,001$), легочная артериальная гипертензия ($p = 0,002$), дилатация правых и левых отделов сердца ($p = 0,046$), уплотнения створок клапанов сердца ($p = 0,046$). Однако у 1 ребенка сохранялась легочная гипертензия через 3 недели после выписки, но была не значительной (27 мм.рт.ст). Поражение КА наблюдалось у 6 (6,5%) детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2. При повторном ЭХОКГ на амбулаторном уровне умеренное расширение КА сохранялось через 2 года после выписки только у 1 ребенка (Z-Score проксимального отдела передней нисходящей артерии - 2,5, проксимального отдела правой коронарной артерии 1,97).

По литературным данным при БК аневризмы коронарных артерий развиваются в 15–25% случаев, не получающих лечения, и могут привести к инфаркту миокарда, внезапной смерти или ишемической болезни сердца. Также 50-70% малых и умеренных дилатаций регрессируют в течение 2 лет [149,с. 13]. Наше исследование показало, что развитие аневризм и дилатаций КА при МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 встречается реже 6(6%) с сохранением умеренного расширения у 1 (16,6%) детей.

Как при стационарном, так и при амбулаторном обследовании у половины детей с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2, наблюдались клапанные регургитации. На амбулаторном уровне отмечалось снижение частоты МР ($p = 0,05$), и увеличение в 2 раза частоты регургитации легочного ($p = 0,05$) и

трикуспидального клапана ($p=0,002$) (таблица 25). Все клапанные регургитации имели легкий или умеренный характер.

Анализ изменений на ЭКГ на амбулаторном уровне показал статистически значимое снижение частоты нарушений процессов реполяризации желудочков (аномальный сегмент ST или T) ($p=0,013$) и замедления атриовентрикулярной проводимости ($P=0,05$), но сохранении неполной блокады правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ) у большинства детей и увеличение частоты аритмий по сравнению с острым периодом заболевания, хотя разница была статистически не значимой (таблица 25).

Таблица 25 – Анализ динамических изменений на ЭХОКГ и ЭКГ у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2

Изменения	Острый период	Катамнез	*P
ЭХОКГ	n=58	n=58	
Снижение фракции выброса левого желудочка	17 (29,3%)	2 (3,4%)	< 0,001
Выпот в полости перикарда	17 (29,3%)	4 (6,9%)	< 0,001
Дилатация правых отделов сердца	12 (20,7%)	4 (6,9%)	0,046
Дилатация левых отделов сердца	13 (22,4%)	5 (8,6%)	0,046
Легочная артериальная гипертензия	12 (20,7%)	1 (1,7%)	0,002
Поражение коронарных артерий	6 (10,3%)	1 (1,7%)	0,025
Регургитация митрального клапана	30 (51,7%)	20 (34,5%)	0,05
Регургитация аортального клапана	8 (13,8%)	5 (8,6%)	0,257
Регургитация легочного клапана	5 (8,6%)	11 (19%)	0,05
Регургитация трикуспидального клапана	13 (22,4%)	29 (50%)	0,002
Уплотнение створок клапанов сердца	5 (8,6%)	1 (1,7%)	0,046
ЭКГ	n=59	n=59	
Синусовая аритмия	9 (15,3%)	15 (25,4%)	0,083
Нарушение реполяризации желудочков	11 (18,6%)	2 (3,4%)	0,013
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	19 (32,2%)	14 (23,7%)	0,137
Замедление АВ проводимости	4 (6,8%)	0 (0%)	0,05
Удлинение интервал PR	2 (3,4%)	0 (0%)	0,157
Примечание - *Выделенным обозначены статистически значимые значения			

Также мы сравнили результаты исследования ССС в разные периоды катамнеза. (рисунок 22). У 55 (91%) детей ЭХОКГ была проведена на 1-м году наблюдения и не смотря на статистически значимое снижение изменений, не у всех детей наблюдалось полное восстановление функций ССС. Так снижение ФВ

ЛЖ была у 1(1,7%) умершего ребенка от рецидива МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2. У 1(1,7%) ребенка сохранялась незначительная легочная гипертензия в 1-й месяц после выписки. Дилатация правых и левых отделов сердца сохранялась у 4 (6,9%) детей, уплотнение створок клапанов у 1 (1,7%) ребенка, также у 1 (1,7%) ребенка сохранялось умеренное расширение КА. Регургитации клапанов сердца в 1-й год наблюдения имели 22 (41,5%) детей.

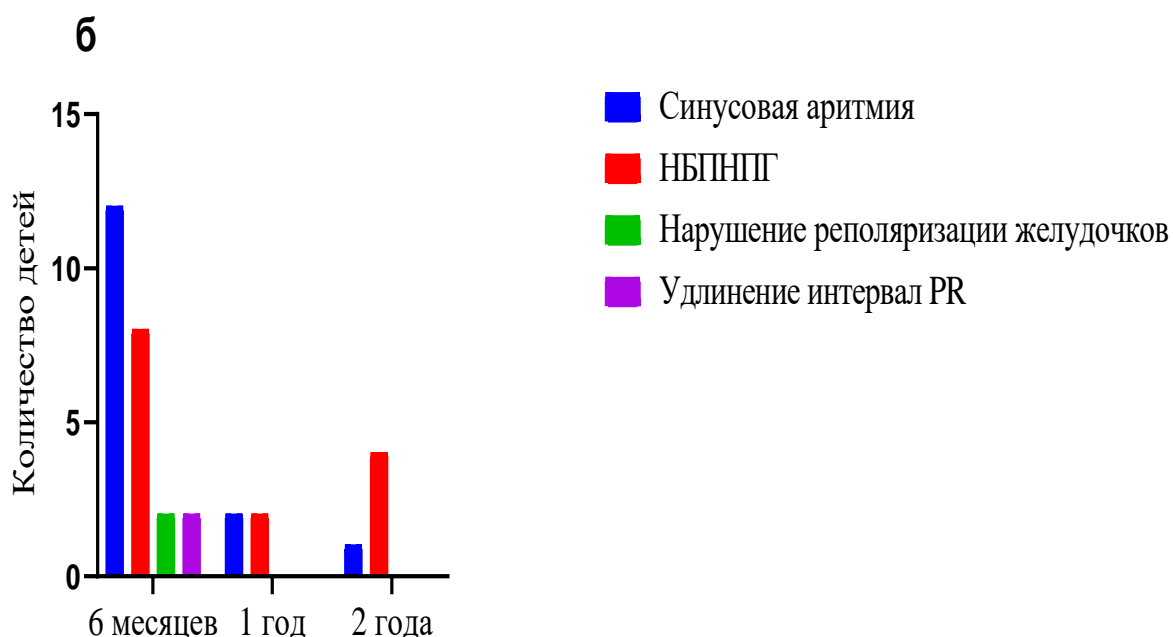
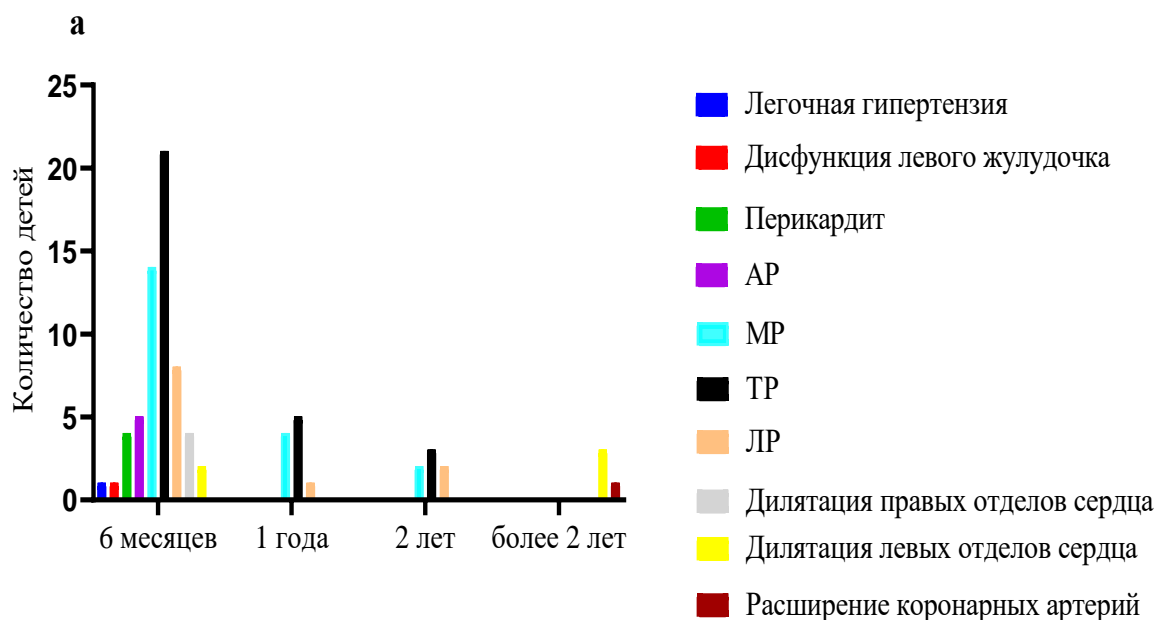


Рисунок 22 – Динамика изменений на ЭХОКГ (а) и ЭКГ (б) у детей после перенесенного с МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 в катамнезе

Таким образом, по результатам катамнестического исследования можно утверждать, что несмотря на первоначальную тяжесть поражения множества органов и систем при МВС ассоциированного с SARS-CoV-2 не наблюдалось

тяжелых последствий и осложнений в период амбулаторного мониторинга после выздоровления. Однако после перенесенного заболевания у пациентов существовал риск развития рецидива и в нашем исследовании он составил 2,2%, заболеваний бронхолегочной системы 13 (14%), расстройства ВНС - 11 (11,7%), анемии - 8 (8,3%), атопического дерматита - 3 (3,3%), изменение веса - 3 (3,1%), снижения зрения - 7 (7,4%) и реактивного артрита – 2,2%.

Дилатация КА через 2 года наблюдения уменьшилась в 6 раз и сохранялась только у 1 (1,7%) пациента. Наблюдались единичные пациенты имевшие остаточные дисфункции со стороны ССС (1 - не значительная легочная гипертензия, 4 - дилатация правых и левых отделов сердца, 1 - уплотнение створок клапанов 1 - умеренное расширение КА), которые нуждались в дальнейшем наблюдении специалиста кардиолога. Регургитации клапанов сердца в первый год наблюдения имели 22 (41,5%) детей.

Принимая во внимание, что у некоторых пациентов в нашем исследовании отмечалось снижение зрения, рекомендуется после выписки консультация офтальмолога, т.к. не все дети могут своевременно оценить нарушения остроты зрения.

Алгоритм катamnестического наблюдения за детьми перенесшими МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2 был разработан в период пандемии COVID-19 совместно с мультидисциплинарной экспертной группой. Учитывая что первоначально МВС определялся как Кавасаки подобный синдром в Алгоритм были включены частично рекомендации Американской Ассоциации Сердца и Японской Ассоциации кровообращения «Алгоритм катamnестического наблюдения реконвалесцентов синдрома Кавасаки в части наблюдения детей с аневризмами. Такой подход был выбран с учетом предположения, что у детей с МВС могут быть тяжелые аневризмы по аналогии с БК. Данный алгоритм был внесен в протокол лечения «Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей» 2020г. По результатам нашего катamnестического исследования мы пришли к выводу, что у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 частота заболеваний и осложнений не была столь высока, а частота развития аневризм была еще меньше и размеры по результатам ЭХОКГ в динамике уменьшались. Данный факт требует пересмотра и модификации вышеуказанного алгоритма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании представлен новый синдром, связанный с воздействием вируса SARS-CoV-2 и приводящий к тяжелому и жизнеугрожающему течению заболевания. Это серьезная патология, затрагивающая множество органов и систем организма, проявляющаяся в форме педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома. Впервые об этом сообщили в Соединенном Королевстве, а затем случаи стали появляться в Нью-Йорке и в других местах США [3, с. 11]. В связи со схожестью признаков характерных для болезни Kawasaki изначально в литературе были описания случаев МВС, как Kawasaki подобного синдрома [4, с. 19].

Первые случаи МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 в РК, стали регистрироваться в начале августа 2020г. На базе НЦПДХ мультидисциплинарной рабочей группой с участием экспертов по различным педиатрическим профилям с применением онлайн платформы была оказана помощь 100 детям из регионов, которым был установлен диагноз МВС ассоциированный с SARS-CoV-2. Данное исследование было начато с целью изучить клинко – иммунологические особенности течения МВС и разработать практические рекомендации для регионального здравоохранения по тактике ведения этих пациентов. В ходе исследовательской работы группой экспертов был разработан Клинический протокол «Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей», где имеется раздел по диагностике и лечению МВС ассоциированного с SARS-CoV-2 и методические рекомендации «Диагностика и лечение мультисистемного воспалительного синдрома ассоциированного с COVID-19 у детей» (Алматы 2020г.), которые были внедрены в практику детских областных больниц.

Среди 100 детей с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2 мальчиков (69%) было больше, чем девочек (31%). В опубликованной работе коллег из России мальчики (62,5%) также встречались чаще, чем девочки [150, с. 6]. В некоторых странах были описаны случаи МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 у новорожденных [151, с. 4], в нашем исследовании наблюдался 1 случай тяжелого гипервоспалительного синдрома у новорожденного (возраст 10 дней).

В исследовании Acevedo L. и его соавторов отмечается, что диагноз МВС был выставлен на основании положительного ПЦР теста на SARS-CoV-2 у 68% и положительных антител у 32% пациентов [152, с. 5]. В отличии от их данных у всех казахстанских пациентов имелись положительные антитела на SARS-CoV-2, а положительный ПЦР тест имели только 4% детей.

По данным нашего исследования, как и по результатам исследований других авторов [154-161] в 99% у пациентов с МВС была лихорадка (стойкая, выше 38⁰), затем частыми симптомами были поражение ЖКТ (77%) и сыпь (74%). Болевой (70%) и отечный (60%) синдромы, конъюнктивит (60%), также были основными жалобами, что согласуется с сообщениями из Соединенного Королевства [79, с. 11] и Франции [154, с. 13]. У одной пятой пациентов в нашей

когорте (21%) наблюдалась ОПП, что также соответствует результатам проведенного ранее систематического обзора [76,с. 12].

В исследовании, проведенном в США по данным реестра CDC, включившим более 4000 пациентов поражение со стороны сердца включали миокардит у 14,6% детей, перикардит у 22,1% и аневризму/дилатацию коронарных артерий у 16,7%, клапанные регургитации 48% [5,с. 15]. Настоящее исследование выявило значительное снижение сократительной способности миокарда (СМ) у 28,9% пациентов, что может указывать на прямое воздействие SARS-CoV-2 на сердечную мышцу или вторичные эффекты системного воспаления. Примечательно, что клапанные регургитации, в частности митральная регургитация, наблюдались у 52,6% больных, среди которых 88,3% случаев были связаны с митральной регургитацией. Легочная гипертензия, зарегистрированная у 15,5% пациентов, может быть как следствием прямого поражения легких, так и вторичным результатом кардиальных изменений. Перикардит, обнаруженный у 35% пациентов, и дилатация отделов сердца (22,7%), изменения в коронарных артериях (6,1%) и редкие случаи образования тромбов в полостях сердца (1,1%) подчеркивают необходимость внимательного мониторинга ССС у детей с МВС.

По данным литературы при визуализация легких у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 были выявлены такие изменения, как пневмония, плевральные выпоты, отек легких, консолидации и ателектазы [162]. Наше исследование показало, что у большинства пациентов (59%) обнаруживается пневмония, что согласуется с уже известными данными о поражении легких при данном заболевании. Особенно важно отметить высокую частоту плеврита (74,6%), что может указывать на более тяжелое течение заболевания у данной категории пациентов и требует дополнительного внимания при лечении. Участки пневмофиброза, обнаруженные у 8,3%, наличие эмфиземы и ателектазов у 3,3% пациентов, а также редкие случаи пневмоторакса (1,7%) требуют внимательного амбулаторного наблюдения.

По литературным данным нарушения на УЗИ или КТ брюшной полости включали свободную жидкость, асцит, воспаление кишечника и брыжейки, включая терминальный илеит, мезентериальную аденопатию/аденит, перихолецистический отек [84,с. 13]. В нашем исследовании изменения на УЗИ ОБП у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 включали асцит (39,8%) и гепатоспленомегалия (38,8%), реже встречались гепатомегалия (22,4%), мезоденит (14,3%), спленомегалия (5,1%) парез кишечника (4,1%), кровоизлияние в надпочечники (1,1%).

Высокое системное воспаление выражалось не только клинически, но и лабораторно. У большинства наших пациентов были повышены основные маркеры воспаления, такие как СРБ (97%), ферритин (88,9%), прокальцитонин (88,6%), IL-6 (73,3%), а также имелись изменения в общем анализе крови, такие как лейкоцитоз (85%), лимфопения (91%), нейтрофилез (95%), анемия (70%), тромбоцитопения (53%) и ускорение СОЭ (93%). В проведенных систематических обзорах описывались аналогичные изменения [163-165].

При проведении ЭХОКГ у пациентов были следующие отклонения: снижение ССМ - 28,9%, клапанные регургитации - 52,6%, среди которых чаще отмечалась митральная регургитация (88,3%), перикардит - 35%, дилатация отделов сердца - 22,7%, легочная гипертензия - 15,5%, изменение коронарных артерий встречалась в 6,1%, тромбы в полостях сердца - 1,1%, (таблица 9).

На ЭКГ были обнаружены следующие изменения: нарушение процессов реполяризации у 22,7%, усиление электрической проводимости левого желудочка - 10,8%, метаболические нарушения миокарда - 6,7% и замедление АВ проводимости - 9%, аритмии - 9,5% (таблица 9) При обследовании ОГК (R-ОГК, КТ-ОГК, УЗИ плевральных полостей) у 56,6% больных была выявлена пневмония и у 43,4% плеврит, кроме того, были обнаружены и некоторые другие изменения (таблица 9).

Частота госпитализации в ОРИТ по результатам систематического обзора проведенного Ji-Gan Wang [94,с. 11] включившим 2290 детей составила 72,8%, частота шока составила 55,6%, в ИВЛ нуждались 22,8% пациентов. В нашей когорте 50% детей нуждались в лечении в ОРИТ из них шок был у 18%, в ИВЛ нуждались 12% детей. Столь значительную разницу между полученными данными мы связываем с тем, что с одной стороны возможно не у всех крайне тяжелых детей нуждавшихся в ИВЛ и инотропной поддержки за время пандемии COVID-19 был выставлен диагноз МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2 и возможно такие пациенты прошли под другими диагнозами. С другой стороны, Allison D [50,с. 14] отмечает, что одним из ограничений исследования, включающем 4900 детей очень широкие критерии диагностики данного заболевания, в связи с чем у серологических позитивных к SARS-CoV-2, детей истинной причиной шока и полиорганного поражения могут быть другие, не диагностированные тяжелые заболевания. В нашем исследовании из 13 детей, нуждавшихся в ИВЛ, 46% были в возрасте до 2 лет и 75% до 5 лет, кардиогенный шок наблюдался у 62% детей до 5 лет, что отличается от данных Abrams J. [156,с. 13]. В данной работе пациенты 0-5 лет имели ниже риски развития этих осложнений, как и риски госпитализации в ОРИТ, в отличие от детей 6-12 лет. Также в этой работе из 75% детей, находившихся на ИВЛ с кардиогенным шоком, 60% имели фоновую патологию. В нашем исследовании 18 пациентов имели кардиогенный шок, из них фоновая патология была у 9 (50%) детей.

За время пандемии несколько исследований было посвящено выявлению факторов связанных с более тяжелым течением МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2. Так исследование проведенное Klymet E. [7,с. 18] показало, что поражение органов дыхания и сердца преобладали у детей госпитализированных в ОРИТ, по сравнению с пациентами госпитализированными в другие педиатрические отделения. В нашем исследовании мы рассчитали ОШ риска госпитализации в ОРИТ для клинических и лабораторных данных. Наличие респираторных проблем, таких как пневмония ($p=0,022$) и плеврит ($p<0,001$), а также кардиологических осложнений, включая миокардит ($p=0,013$) и перикардит ($p=0,003$) и ОПП ($p<0,001$), являются важными предикторами тяжести состояния и потребности в интенсивной терапии.

В ретроспективном исследовании, проведенном в США, госпитализация в ОРИТ детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, была более вероятной для пациентов с повышенными концентрациями С-реактивного белка, тропонина, ферритина, Д-димера, тромбоцитопенией и лимфопенией [156,с. 11]. Что касается лабораторных данных: анемия ($p=0,029$), тромбоцитопения ($p=0,002$) и повышенные уровни прокальцитонина ($p=0,022$), значительное увеличение уровней трансаминаз ($p<0,001$), ЛДГ ($p=0,024$) и гипопроотеинемия ($p=0,008$) являются важными предикторами тяжести заболевания.

Таким образом, клиническая картина МВС ассоциированного с SARS-CoV-2, является очень многообразной, одновременно могут поражаться сразу несколько систем организма. Так в нашем исследовании у большинства пациентов (70%) поражалось до 4-х и более органов и систем. Учитывая это, мы рассчитали корреляционную связь между количеством пораженных органов и лабораторными данными. Наш анализ показал статистически значимую обратную связь с уровнем тромбоцитов ($r=-0,534$; $p<0,001$) и прямую связь с ферритином ($r=0,521$; $p<0,001$), что подчеркивает их роль как критических индикаторов полиорганного поражения. Умеренные корреляции с понижением уровня гемоглобина ($r=-0,405$; $p<0,001$) и повышением уровня прокальцитонина ($r=0,343$; $p<0,001$), слабые корреляции с уровнями лимфоцитов ($r=-0,220$; $p=0,031$) и лейкоцитов ($r=0,229$; $p=0,025$) дополнительно подтверждают их важность в оценке степени тяжести МВС. Отсутствие статистически значимой корреляции с такими маркерами воспаления, как СОЭ и СРБ, может указывать на то, что эти показатели менее специфичны для оценки полиорганного поражения в контексте МВС.

Varga P. [157,с. 14] и соавторы определили прогностическую ценность лабораторных данных у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 с помощью ROC анализа. Вероятность госпитализации в ОРИТ была выше при пороговом значении содержания сегментоядерных нейтрофилов $\geq 70,1\%$ чувствительность и специфичность составляли 81,8% и 76,3% соответственно. При значении лимфоцитов $\leq 21,8\%$ чувствительность и специфичность составили 81,8% и 76,3% соответственно, а также гипоальбуминемии $\leq 3,85$ г/дл. чувствительность и специфичность составили 77,3% и 76,3% соответственно. В другой работе Snipaitiene A. [158,с. 22] проанализировали потенциал показателей общего анализа крови и маркеров воспаления в прогнозировании тяжести заболевания, где наивысшем значением обладали тромбоциты и их индексы (MPV, PCT и PDW) чувствительность и специфичность для которых составило 80,8% и 91,7% соответственно. Мы также рассчитали прогностическую значимость лабораторных показателей более тяжелого течения заболевания с помощью ROC-анализа, что выявило статистически значимые результаты для лейкоцитов ($p=0,017$), лимфоцитов ($p=0,033$), гемоглобина ($p<0,001$), тромбоцитов ($p<0,001$), СРБ ($p=0,033$), ферритина ($p=0,004$), прокальцитонина ($p=0,002$), ЛДГ ($p=0,027$). Полученные с помощью ROC-анализа модели имели среднюю чувствительность и специфичность (59-70%). Прогностические модели, разработанные на основе ROC-анализа, предоставляют важные

инструменты для оценки риска госпитализации в ОРИТ у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2. Пороговые значения, определенные для ключевых лабораторных показателей, могут служить руководством для клиницистов в принятии решений о необходимости интенсивной терапии.

Таким образом, наше исследование подчеркивает, что МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2 – это мультисистемное заболевание, требующее комплексного подхода к диагностике и лечению. Оценка не только клинических, но и лабораторных показателей является ключевой для определения риска тяжелого течения заболевания и потребности в ОРИТ. Ранняя идентификация выявленных нами факторов риска и их мониторинг позволит своевременно начать интенсивное лечение, что может улучшить прогноз и исход заболевания.

Так, как МВС появляется позднее по отношению к пику случаев SARS-CoV-2, с самого начала пандемии предполагается, что это иммуноопосредованное постинфекционное осложнение. При изучении патофизиологии заболевания одной из ключевых нерешенных задач является определение механизмов, приводящих к развитию аутоиммунных реакций. Несмотря на это, применение современных многомерных иммунологических методов в исследованиях открывает новые возможности для углубленного понимания патогенеза заболевания. Это заболевание демонстрирует широкий спектр иммунных нарушений, отражающих как врожденные, так и адаптивные аспекты иммунного ответа. Однако в доступной на сегодняшний день литературе описывались нарушения при МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 в сравнении с БК и COVID-19, но не в сравнении с тяжестью течения МВС. Кроме того, нет исследований по изучению маркеров иммунорегуляции CD279 и апаптоза CD95 у данных пациентов.

По результатам иммунофенотипирования периферической крови мы наблюдали CD3+ Т-клеточную лимфопению в обеих группах детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 по сравнению с детьми с COVID-19 не развивших МВС. Некоторыми авторами, были описано снижение НК-клеток и эффекторных CD8+ Т-клеток у пациентов с МВС [164,с. 11]. В нашем исследовании мы также наблюдали истощение НК-клеток в обеих группах пациентов, однако дети, госпитализированные в ОРИТ, имели более низкое относительное значение этих клеток [159,с. 19]. Авторы предыдущего исследования [122,с. 12] сделали выводы, что зависимое от НК-клеток истощение эффекторных CD8+ Т-клеток может улучшить симптомы воспалительного заболевания, в то время как отсутствие этого истощения может привести к тяжелой и даже фатальной Т-клеточной иммунопатологии после вирусной инфекции. Мы не смогли подтвердить эти выводы, так как не наблюдали истощение CD8+ Т-клеток по средним значениям ни в одной из групп детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2. Так, если в группе детей с МВС ОРИТ «+» среднее значение CD8+ было в пределах референтных значений, то в группах МВС ОРИТ «-» и COVID-19 МВС «-» количество этих клеток было достоверно повышенным. Это уменьшение пропорции НК-клеток,

сопровождающееся отсутствием истощения CD8+ Т-клеток, может создавать устойчивую воспалительную среду, которая, в свою очередь, может усиливать аутореактивность, являющейся отличительной чертой заболевания [122,с. 11]. Наше исследование подтверждает эти данные, так, 6 (75%), из 8 детей, у которых заболевание протекало в крайне тяжелой форме не имели снижение CD8+ Т-клеток, тогда как истощение NK-клеток было у 7 (87%) из 8 детей [159,с. 14].

В других исследованиях у большинства пациентов было описано снижение CD8+ Т-лимфоцитов, NK-клеток, а также CD4+ Т-клеток [13]. Из-за глубокого снижения CD8+ Т-клеток у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 наблюдалось повышение соотношения CD4+/CD8+ [163,с. 15]. В нашей когорте мы также наблюдали снижение относительного количества CD4+ Т-клеток ниже референтных значений, но не было выявлено статистически значимых отличий по средним значениям от группы, перенесших SARS-CoV-2 и не развивших заболевание. ИРИ у детей, госпитализированных в ОПИТ был в пределах референтных значений, тогда как у детей с МВС ОПИТ «-» и COVID-19 МВС «-» был ниже нормальных показателей из-за повышения в этих группах CD8+ Т-лимфоцитов [52,с. 18].

Carter, M.J. и соавторы в своем исследовании оценили HLA-DR на Т и В-клетках, как показатель иммунной активации [12,с. 17]. Согласно их данным HLA-DR на Т-клетках у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, был аналогичен таковому у здоровых людей, тогда как на В-клетках HLA-DR был заметно снижен. Хотя среднее значение HLA-DR на Т-лимфоцитах было в пределах нормы во всех трех группах, 40% пациентов в группе МВС ОПИТ «+» и 46,7% в группе МВС ОПИТ «-» имели снижение этого маркера.

В других исследованиях оценивали популяции В-клеток у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 по сравнению с острым COVID-19 и здоровыми детьми, но их результаты несколько отличались между собой. Так в исследовании Ramaswamy A. не было отмечено повышение общего количества В-клеток, однако у пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 плазмобласты и наивные В-клетки были повышены, а В-клетки памяти снижены по сравнению со здоровыми детьми [123,с. 16]. В другом исследовании авторы описали снижение количества циркулирующих В-клеток с течением времени, но не выявили различий в подмножествах В-клеток у пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 по сравнению с острым COVID-19 [28,с. 13]. В нашей работе 55% детей в группе МВС ОПИТ «+» и 53,3% в группе МВС ОПИТ «-» имели повышение В-лимфоцитов, но в группе госпитализированных в реанимацию относительное значение этих клеток было статистически значимо выше. Такие же изменения мы наблюдали при анализе маркера активации на В-лимфоцитах, повышение которого наблюдалось у 70% детей в группе, госпитализированных в ОПИТ и 60% детей, не госпитализированных в ОПИТ. Также было увеличено относительное количество активированных В-клеток CD3-HLA-DR+ у детей в обеих группах МВС, по сравнению с детьми COVID-19 МВС «-», что говорит о преимущественной активации в гуморальном звене, особенно у тяжелых детей, хотя статистически значимых отличий в уровне

общих сывороточных иммуноглобулинов и антител к SARS-CoV-2 IgG в 3-х сравниваемых группах выявлено не было.

Запуск пролиферативного ответа Т-лимфоцитов – многокаскадный процесс, в котором ключевую роль играет экспрессия Т-клеточного ростового фактора интерлейкина-2 (IL-2) и его рецептора (IL-2R) [161,с. 15]. Этот рецептор несут на своей мембране различные типы клеток периферической крови: CD4+, CD8+ Т-клетки, NK, В-клетки и моноциты. Он активируется в течение 24 часов после стимуляции комплекса TCR/CD3 и остается повышенным в течение нескольких дней. Рецептор играет ключевую роль в реакции на IL-2, что приводит к активации лимфоцитов и дальнейшей продукции IL-2. Syrimi E. провели определение цитокинов и хемокинов плазмы крови у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2. Одним из достоверно повышенных биомаркеров был растворимый рецептор к IL-2 (sCD25) [162,с. 12]. В нашем исследовании мы определили экспрессию CD25, как маркера ранней активации, который был повышен в группе детей МВС ОПИТ «+» по сравнению с двумя другими группами.

Так как при МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, одним из возможных механизмов иммунных нарушений является хроническое воздействие антигена, вызывающее иммунную дисфункцию или истощения, авторы одного из исследований [163,с. 17] изучили маркер, связанный с иммунной регуляцией. По их данным частота Т-клеток экспрессирующих CD279 была значительно выше у пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 по сравнению с детьми с COVID-19. В нашей работе мы не нашли статистически значимых отличий в уровне CD279 между тремя сравниваемыми группами.

Bellesi S. в своем исследовании наблюдали значительно более высокую экспрессию молекулы связанной с апоптозом CD95 и CD279 как на CD4+, так и на CD8+ Т клетках у 42 взрослых пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой здоровых людей того же возраста [164,с. 13]. Однако, мы не нашли исследования, определявшие экспрессию CD95 в детской популяции больных COVID-19 и МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2. Истощение CD95+ оказывает благотворное влияние при аутоиммунных заболеваниях, замедляя воспаление и прогрессирование процесса. Снижение CD95 предрасполагает к аутоиммунитету, как описано в экспериментах по блокированию CD95 на мышях [116,с. 11]. В нашей работе наблюдалась слабая экспрессия CD95 в обеих группах детей с МВС по сравнению с контрольной группой COVID-19 МВС «-».

В исследовании разных авторов сообщалось о повышении уровня IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, TNF, IL-8, IL-18, IFN γ , растворимого IL-2R, CCL2, CCL3, CCL4, CXCL8, IFN γ -индуцированных хемокинов CXCL9 и CXCL10 и других цитокинов в сыворотке пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 по сравнению с детьми с COVID-19 или здоровыми людьми из контрольной группы [166]. Авторы отмечают, что увеличение этих провоспалительных молекул в кровотоке указывает на воспалительные реакции миелоидных и лимфоидных клеток. Мы провели определение 5 цитокинов и наблюдали статистические

значимые отличия в уровнях IL-2, IL-6, IL-10, FNO между группой детей с МВС госпитализированных в ОРИТ и контрольной группой детей COVID-19 МВС «-», но не между двумя группами МВС, что возможно связано с тем, что многие дети до забора крови для иммунологического анализа получили системные глюкокортикостероиды и/или внутривенные иммуноглобулины. В представленных результатах прослеживается взаимосвязь между выработкой провоспалительных цитокинов IL-6, FNO и противовоспалительного цитокина IL-10, что свидетельствует об аутокринной регуляции иммунной системы.

Для того, чтобы расширить понимание иммунных нарушений у детей МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, в таблице 26 мы сравнили результаты нашего исследования с результатами полученными другими авторами.

Таблица 26 – Сравнительный анализ иммунологических изменений у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 с результатами других авторов

Маркеры дифференцировки	Наши данные (n-35)	Okarska M. et all. [167] (n-32)	Gowin E et all. [160] (n-7)	Laura. Vella et all. [121] (n-9)	Lee PY et all. [13] (n-18)	Moreews M et all. [168] (n-21)	Carter, MJ et all. [169] (n-23)
1	2	3	4	5	6	7	8
CD3 Т-лимфоциты	↓68,6% (24)	↓87,5% (28)	↓85,7% (6)	↓100% (9)		↓47,6% (10)	↓69,6% (16)
CD4 Т-лимфоциты	↓60% (21)	↓71,9% (23)	↓42,9% (3)	↓66,7% (6)	↓44,4% (8)	↓47,6% (10)	↓69,6% (16)
CD8 Т-лимфоциты	↑48,6% (17)/↓8 (22,9%)	↓84,4% (27)	↓71,4% (5)	↓66,7% (6)	↓44,4% (8)	↓61,9% (13)	↓87% (20)
НК- клетки	↓65,7% (23)	↓62,5% (20)	↓42,8% (3)	↓100% (5/5)	↓44,4% (8)	↓75% (12)	↓39,1% (9)
В-лимфоциты	↓2,9% (1)/ ↑54,3% (19)	↓59,4% (19)	↓4,2% (1) / ↑42,9% (3)	↓66,7% (6)	↓50% (9) / ↑16,6% (3)	↓6,3% (1) / ↑12,5% (2)	↓39,1% (9)
CD3+HLA-DR+	↓34,2% (12) / ↑22,8% (8)		↓70,3% (4) / ↑28,6% (2)				
CD3-HLA-DR	↑65,7% (23)		↑71,4% (5)				
IL-1β	↑14,3% (5)				↑11% (2)		↑15/15 (100%)

Продолжение таблицы 24

1	2	3	4	5	6	7	8
IL-2	↑14,3% (5%)				↑5,5% (1)		
IL-6	↑54,3% (19)				↑55,5% (10%)	↑88,9% (24/29)	↑100% (15/15)
IL-10	↑20% (7)				↑83,3% (15)	↑38% (11/29)	↑93,3% (14/15)
FNO	37,2% (13)				↑11% (2)	↑62% (18/29)	↑86,7% (13/15)

Исследования которые нам удалось найти для сравнения с нашей работой включали небольшое количество детей, что могло повлиять на некоторые расхождения в полученных результатах. Иммунологический профиль пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, характеризуется цитопениями NK и Т-клеток, со снижением CD4 и CD8 лимфоцитов. В нашем исследовании и работе Gowin E et all. [160,с. 21] у большинства пациентов наблюдалось повышение относительного количества В-лимфоцитов, тогда как в других исследованиях чаще встречалась В-клеточная лимфопения.

В нашем исследовании 34,2% пациентов имели снижение CD3+HLA-DR+ на Т-клетках, также у 65,7% пациентов наблюдалось повышение экспрессии CD3-HLA-DR+ на В-клетках. Gowin E et all. [160,с. 21] определили этот маркер активации у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, на Т и В-лимфоцитах, который у большинства детей был снижен на Т-лимфоцитах и повышен на В-лимфоцитах.

В нашем исследовании, как и в работах других авторов (таблице 26) дети с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, имели повышение нескольких цитокинов чаще из которых повышались IL-6, IL-10 и FNO [159,с. 25].

Мы продолжили динамическое исследование иммунных изменений только у 31 ребенка, так как трое детей умерло во время госпитализации, еще один ребенок умер после рецидива МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 [70,с. 23]. Авторы нескольких работ описывают цитопении CD3, CD4, CD8, CD19 лимфоцитов, NK-клеток, которые восстанавливаются через несколько месяцев после лечения [167]. Иммунологические показатели у детей в остром периоде заболевания в нашей работе были следующими: снижение CD3, CD4 Т-лимфоцитов, NK-клеток, но повышение активных В-лимфоцитов и цитотоксических CD8 Т-клеток, а также экспрессии CD25 и маркеров активации В-лимфоцитов CD3-HLA-DR+. Все показатели восстановились к сроку 3 и 6 месяцев амбулаторного наблюдения, кроме CD8 Т-лимфоцитов, которые оставались выше нормативных, что может говорить о предрасположенности к аутореактивности.

CD279 является ключевым регулятором иммунной толерантности аутореактивных Т-клеток и контролирует аутоиммунные заболевания. Если во

время госпитализации мы не обнаружили статистически значимых отличий в экспрессии CD279 у пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, а также в контрольной группе детей перенесших инфекцию SARS-CoV-2 без развития заболевания [159,с. 3], то через 3 и 6 месяцев после выписки в основной группе отмечалось снижение экспрессии этого маркера (1,8% через 6 месяцев против 5,4% в остром периоде, $p=0,001$), что может указывать на его возможное значение в патогенезе данного заболевания.

Рецептор CD95 (Fas) - принадлежит к суперсемейству TNFR и наиболее известен своей способностью вызывать клеточную гибель в CD95-чувствительных клетках. В этом контексте CD95-индуцированный апоптоз играет важную роль в поддержании иммунного гомеостаза и толерантности, а также в прекращении иммунного ответа [168-171]. Рецептор CD95 на В-клетках важен для регуляции аутоиммунитета, поскольку нарушение функции Fas на В-клетках приводит к неконтролируемой продукции аутоантител [172]. Взаимодействия PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2 ингибируют эффекторные функции Т-клеток антиген-специфическим образом [118,с. 24]. Мы сравнили экспрессию CD95 у пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 и контрольной группой. В контрольной группе экспрессия CD95 была статистически значимо выше ($p<0,05$), чем в основной группе [159,с. 34]. Интересным было то, что у 90% детей к 3 месяцам амбулаторного наблюдения сохранялась слабая экспрессия CD95 (1,2% против 1,1% в остром периоде) и у 96,8% детей к 6 месячному периоду наблюдения (2,1%). Работ посвященных экспрессии CD95 у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, на данный момент не опубликовано. Однако в недавно проведенном исследовании [161,с. 23] авторы также отметили длительное (3 месяца) увеличение популяции двойных отрицательных Т-клеток (DNT) (CD3+, CD4-CD8-). Анализ этих клеток показал, что большинство из них состоит из $\gamma\delta$ Т-клеток.

Изучение роли рецепторов CD95 и CD279 в патогенезе МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, представляется нам важным и актуальным, так, как его роль CD95 в патогенезе заболевания на данный момент является не однозначной, то возможно будет предметом дальнейших исследований.

В систематическом обзоре и метаанализе Li Jiang и соавторы отмечают, что наиболее распространенные методы лечения МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, были применение ВВИГ (54-79%), ГКС (58-89%), антикоагулянтов (47-67%), инотропной поддержки (38-45%) и антибиотикотерапии (32-50%). Подавляющее большинство зарегистрированных пациентов по данным этого обзора (94–97%) были выписаны с выздоровлением [173]. Применение ВВИГ, системных ГКС и антикоагулянтов в нашей работе соответствовало данным проведенного систематического обзора. Однако, у детей в нашем исследовании более широко назначалась антибактериальная терапия (99%), что может быть связано, с одной стороны, полипрагмазией, в другом случае наличие у длительно лихорадящего ребенка лейкоцитоза, нейтрофилеза и высоких маркеров воспаления, может больше говорить о наличии бактериальной инфекции.

Антикоагулянтная терапия применялась у 69% детей, лечение ацетилсалициловой кислотой - 28% (таблица 19).

При МВС, ассоциированном с SARS-CoV-2, часто наблюдались изменения со стороны гематологических показателей и гемостаза в виде наличия в общем анализе крови анемии, тромбоцитопении; в коагулограмме повышения Д-Димера и признаков ДВС-синдрома. В связи с этим некоторые пациенты в нашем исследовании нуждались в заместительной терапии компонентами крови, таких как альбумин (34%), СЗП (19%), эритроцитарная масса (18%) и концентрат тромбоцитов (5%). Выписались с улучшением по месту жительства 94 (94%) ребенка и 6 (6%) детей умерли

Третьим этапом нашего исследования был анализ амбулаторного наблюдения после перенесенного заболевания. Во время катамнестического наблюдения 25% детей нуждались в госпитализации из-за различных соматических заболеваний. Sezer M. и соавторы [174] сообщили о восьми месячном мониторинге за 123 пациентами с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, где повторная госпитализация после выписки потребовалась только 6.2% детей. Мы думаем такая разница связана с тем, что в нашем исследовании наблюдаемый период был длительнее и составил 2.5 года. Наиболее частыми причинами госпитализации в работе Sezer M. [174,с. 5] были рецидивирующие боли в животе (14,2%), кардиальные нарушения (14,2%), легочные симптомы (8%), лихорадка (7,1%), психоневрологические нарушения (6,2%) и артериальная гипертензия (3,5%). Эти данные согласуются с нашими, так как чаще всего после перенесенного заболевания встречался синдром соматических расстройств (11,8%), а частота легочной патологии в виде пневмонии составила 9,6%.

Penner J и соавторы в результате 6 месячного наблюдения после перенесенного заболевания выявили у 16,6% нарушения зрения или саккады [147,с. 11]. У 7,5% наших пациентов также отмечалось ухудшение зрения от легкой миопии до частичной атрофии зрительного нерва. В том же исследовании у 3-х пациентов было зарегистрировано 3 различных вида сыпи: гипопигментированная, пятнисто-папулезная и дермографизм. В нашем исследовании кожные высыпания встречались у 9 (9,7%) детей, из них у 3-х был выставлен диагноз атопический дерматит.

Pawar R. [175] с соавторами описали случай повторного эпизода МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, через 4 недели после выписки. Мы также наблюдали рецидив заболевания у 2-х пациентов возникший через 3-4 недели после выписки. Один случай закончился летальным исходом.

В доступной нам литературе суставных осложнений после перенесенного МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, не было. Тогда, как у 6 (6,5%) детей в нашем исследовании наблюдались длительные боли в суставах, реактивный артрит был выставлен у 2 (2,2%) из них.

Поражение ССС является основной причиной тяжелого состояния у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2. Так в работе Chakraborty A и др. [60,с. 15] при поступлении 33,8% имели систолическую дисфункцию, которая

улучшилась до 11,3% при выписке, с полным разрешением через 2 недели. У 28,8% наших пациентов в острой фазе заболевания отмечалось снижение ФВ ЛЖ с улучшением данного показателя до 2,2% при амбулаторном обследовании. Дилатация правых и левых отделов сердца в острый период наблюдалась в 20,7% и 22,4% случаев соответственно, а в период амбулаторного наблюдения снизились до 6,9% и 8,4%. Перикардит составлял 28,8% с последующим снижением до 6,9%, легочная артериальная гипертензия была у 20,7% и снизилась до 1,7%, уплотнение створок клапанов сердца наблюдалось у 8,5% и снизилась до 1,7% при контрольном амбулаторном исследовании.

Коронарные аномалии у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, в отличие от болезни Kawasaki в большинстве случаев исчезают через несколько месяцев после выписки [145, с. 10]. Однако в работе Chakraborty A [60, с. 6] у 1 (1,9%) из 9 (17,9%) детей сохранялась аневризма коронарных артерий через год наблюдения. Наше исследование подтверждает эти данные, так как поражение коронарных артерий отмечалось в 10,3% в острый период заболевания и в динамике снизилось до 1,7% случаев, т.е., к 2 годам наблюдения имело место только у 1 ребенка.

В этой же работе авторы отметили, что клинически значимая дисфункция миокарда присутствовала почти у каждого пациента с аномальной ФВ ЛЖ и была тесно связана с наличием у большинства детей МР. К моменту выписки 15,1% пациентов имели аномальную ФВ ЛЖ, тогда как значительная МР сохранялась у 30,2% детей. Таким образом, авторы сделали вывод, что разрешение МР в значительной степени отстает от разрешения систолической дисфункции. При анализе наших данных мы выявили регургитации на всех клапанах сердца с наиболее частой встречаемостью МР (50,8%) в остром периоде заболевания и сохранялась у 34,5% при амбулаторном обследовании. Интересным было также 2-х кратное увеличение частоты ТР и ЛР при катamnестическом наблюдении. Хотя все регургитации имели легкий и умеренный характер это еще больше укрепляет гипотезу о том, что МВС, ассоциированное с SARS-CoV-2, может вызывать тонкое длительное повреждение сердца, для восстановления которого требуется больше времени [59, с. 62].

В исследовании Valverde I. и др. [176] нарушения на ЭКГ были выявлены у 35,3% при поступлении, с возвращением к норме при выписке у 72,4%. Наблюдаемые отклонения включали изменения реполяризации желудочков, которые присутствовали у 22%, удлинённый интервал PR у 6,3%, межжелудочковые 3,8% и атриовентрикулярные блокады у 2,1% детей. Данные изменения присутствовали также у наших пациентов. При амбулаторном мониторинге наблюдалось снижение частоты встречаемости нарушений реполяризации желудочков с 18,6% до 3,4%. Замедление атриовентрикулярной проводимости во время госпитализации было у 6,6% детей с полным разрешением при амбулаторном обследовании. Однако мы также обнаружили увеличение частоты аритмий с 15,3% до 25,4%, что также говорит о более длительном восстановлении функции сердца после заболевания.

Алгоритм катамнестического наблюдения за детьми, перенесшими МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2 был разработан в период пандемии COVID-19 мультидисциплинарной экспертной группой, как только были зарегистрированы первые случаи МВС. В основе нашего алгоритма были рекомендации заимствованные из Алгоритма амбулаторного наблюдения детей с Болезнью Кавасаки, так как изначально предполагалась возможность развития при МВС тяжелых аневризм. По результатам нашего окончательного исследования данный алгоритм требовал модификации и был изменен. Алгоритм динамического контроля за состоянием здоровья детей перенесших МВС будет очень необходим и важен для врачей региональных амбулаторных медицинских организаций.

Выводы

1. МВС ассоциированный с SARS-CoV-2 характеризовался широким спектром клинических симптомов и вовлечением в патологический процесс 4-х и более органов и систем (70%). Пациенты в 99% имели лихорадку, в 77% - поражение ЖКТ, папулезную сыпь - 74%, конъюнктивит - 60%, поражение сердца - 65%, органов дыхания - 59% и печени - 57%. В большинстве случаев МВС протекал с выраженным болевым (70%) и отечным (60%) синдромами.

2. Основными маркерами воспалительного процесса при МВС ассоциированным с SARS-CoV-2 были: лейкоцитоз (85%), нейтрофилез (95%), лимфопения (91%), ускорение СОЭ (93%), повышение СРБ (97%), ферритина (88,9%), прокальцитонина (88,6%), Д-димера (82,4%) и IL-6 (73,3%). Выявлена корреляционная взаимосвязь между уровнем снижения тромбоцитов ($p < 0,001$), повышением ферритина ($p < 0,001$) и количеством органов вовлеченных в патологический процесс.

3. В 50% дети с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2 нуждались в интенсивной и реанимационной терапии. Риск госпитализации в ОРИТ был выше в среднем в 2,7 раза у девочек, у пациентов с пневмонией, миокардитом, перикардитом, анемией и тромбоцитопенией; в 5 раз у детей с плевритом, ОПП, повышенным прокальцитонином, ЛДГ, трансаминазами и гипопроотеинемией. По данным ROC-анализа вероятность перевода в ОРИТ зависела от пороговых значений лабораторных показателей: гемоглобина (94 г/л), лейкоцитов (17×10^9 /л), лимфоцитов (12%), тромбоцитов (148×10^9 /л), СРБ (91 мг/л), ферритина (588 г/л), прокальцитонина (5,62 нг/мл).

4. Исследование иммунного ответа при МВС выявило статистически достоверное снижение CD3, CD4 Т-лимфоцитов, NK-клеток, экспрессии маркера CD95 при повышении популяции CD19+ В- лимфоцитов, HLA-DR+ на В-лимфоцитах и экспрессии маркера активации CD25. Прогностически неблагоприятным фактором явилось повышение уровня FNO ($p = 0,003$) и IL-6 ($p = 0,001$). Также имелась связь между риском госпитализации в ОРИТ и признаками глубокой иммунной дисфункции: высокие относительные значения В-лимфоцитов ($p = 0,002$), высокая экспрессия CD3-HLA-DR+ ($p = 0,002$), CD25 ($p = 0,049$) и низкие относительные значения NK-клеток ($p = 0,001$) у этих пациентов.

5. Динамическое исследование иммунного профиля у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 в 3-х временных точках, выявило восстановление показателей клеточного и гуморального иммунитета у большинства пациентов через 6 месяцев от начала заболевания. Повышение относительного значения Т-лимфоцитов - CD3+ у 87% детей и CD4+ у 55% детей, NK- клеток у 74%, снижение CD19+ В-клеток в 84%, экспрессии CD3- HLA-DR+ в 87% и снижение CD25 клеток в 90%.

6. Катамнестическое исследование не выявило тяжелых осложнений после перенесенного МВС. Рецидив МВС отмечался в 2%, расстройства ВНС в 10%, расстройства органов дыхания в 14%, сенсорные нарушения в 8,6%, реактивный артрит в 2%. Со стороны ССС после МВС на ЭХОКГ наблюдались регургитации: ТК – 50%, МК – 35% и ЛК – 19%; на ЭКГ - аритмии в 25%. Поражение КА сохранялось ко 2-му году наблюдения только у 1,7% пациентов с положительной динамикой по размерам.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Основными причинами тяжелого течения МВС ассоциированного с SARS-CoV-2 являются сердечная дисфункция (60%) и поражение органов дыхания (59%), что требует своевременной и ранней терапевтической интервенции для предотвращения неконтролируемой прогрессии системного воспалительного процесса и необратимого повреждения тканей.

2. При МВС расширенный мониторинг ССС, регулярный лабораторный контроль ключевых показателей воспаления (тромбоциты, СРБ, ферритин, прокальцитонин, Д-димер и ЛДГ) и своевременное применение иммуносупрессивной терапии приводят к благоприятному исходу заболевания у большинства пациентов (94%).

3. Неполное восстановление клеточного и гуморального иммунитета у детей с МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, определяет необходимость исследования иммунного статуса в динамике (в течение последующих 2 лет).

4. Мультидисциплинарный подход и применение системных ГКС и ВВИГ является эффективной стратегией лечения МВС ассоциированного с SARS-CoV-2. Назначение ГИБП в детском возрасте ограничено и должно применяться только при сочетании высоких уровней IL-6, IL-10, FNO и маркеров воспаления.

5. Согласно модифицированного «Алгоритма динамического наблюдения детей, перенесших МВС ассоциированный с SARS-CoV-2» не требуется длительный мониторинг и динамический контроль ССС в долгосрочном периоде наблюдения. В отличие от Болезни Кавасаки при МВС ассоциированного с SARS-CoV-2 риск формирования аневризм коронарных артерий оказался не столь высоким (1,7%). В связи с чем, рекомендуется общий срок динамического наблюдения снизить с 5 до 2 лет.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Organization WH. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: scientific brief, 15 May 2020. Published online 2020.
2. Dhar MS, Marwal R, Radhakrishnan VS, et al. Genomic characterization and epidemiology of an emerging SARS-CoV-2 variant in Delhi, India. *Science* (80). 2021;374(6570). doi:10.1126/science.abj9932
3. Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet Infect Dis*. 2020 Jul;20(7):e148]. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):911-919. doi:10.1016/S1473-3099(20)30287-5
4. Zhang QY, Xu BW, Du JB. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World J Pediatr*. 2021;17(4):335-340. doi:10.1007/s12519-021-00435-y
5. Miller AD, Zambrano LD, Yousaf AR, et al. Correction to: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children—United States, February 2020–July 2021. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):186-186. doi:10.1093/cid/ciac253
6. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-346. doi:10.1056/NEJMoa2021680
7. Kıymet E, Böncüoğlu E, Şahinkaya Ş, et al. A Comparative Study of Children with MIS-C between Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit and Pediatric Ward: A One-Year Retrospective Study. *J Trop Pediatr*. 2021;67(6):fmab104. doi:10.1093/tropej/fmab104
8. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2019;11(8):762. doi:10.3390/v11080762
9. Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS. COVID-19 disease and autoimmune disorders: A mutual pathway. *World J Methodol*. 2022;12(4):200-223. doi:10.5662/wjm.v12.i4.200
10. Hosseini P, Fallahi MS, Erabi G, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome and Autoimmune Diseases Following COVID-19: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Front Mol Biosci*. 2022;9:804109. Published 2022 Apr 14. doi:10.3389/fmolb.2022.804109
11. Mazer MB, Bulut Y, Brodsky NN, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Host Immunologic Responses. *Pediatr Crit Care Med*. 2022;23(4):315-320. doi:10.1097/PCC.0000000000002897
12. Carter MJ, Fish M, Jennings A, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020;26(11):1701-1707. doi:10.1038/s41591-020-1054-6
13. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020;130(11):5942-5950. doi:10.1172/JCI141113

14. Das N, Hill R, Trivedi M, et al. Longitudinal Assessment of Cardiac Function Following Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19. *Pediatr Cardiol.* 2023;44(3):607-617. doi:10.1007/s00246-022-02972-3
15. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022;22(5):53-60. doi:10.1007/s11882-022-01031-4
16. Wessels PA, Bingler MA. A comparison of Kawasaki Disease and multisystem inflammatory syndrome in children. *Prog Pediatr Cardiol.* 2022;65:101516. doi:10.1016/j.ppedcard.2022.101516
17. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2021;106(5):440-448. doi:10.1136/archdischild-2020-321385
18. A clinical case definition for post COVID-19 condition in children and adolescents by expert consensus, 16 February 2023. Accessed April 10, 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023-1>
19. Gabutti G, d'Anchera E, Sandri F, Savio M, Stefanati A. Coronavirus: Update Related to the Current Outbreak of COVID-19. *Infect Dis Ther.* 2020;9(2):241-253. doi:10.1007/s40121-020-00295-5
20. Sanjuán R, Domingo-Calap P. Mechanisms of viral mutation. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(23):4433-4448. doi:10.1007/s00018-016-2299-6
21. Chen J, Wang R, Wang M, Wei GW. Mutations Strengthened SARS-CoV-2 Infectivity. *J Mol Biol.* 2020;432(19):5212-5226. doi:10.1016/j.jmb.2020.07.009
22. Collier DA, De Marco A, Ferreira IATM, et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature.* 2021;593(7857):136-141. doi:10.1038/s41586-021-03412-7
23. Meredith LW, Hamilton WL, Warne B, et al. Rapid implementation of SARS-CoV-2 sequencing to investigate cases of health-care associated COVID-19: a prospective genomic surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(11):1263-1271. doi:10.1016/S1473-3099(20)30562-4
24. Alpert T, Brito AF, Lasek-Nesselquist E, et al. Early introductions and transmission of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 in the United States. *Cell.* 2021;184(10):2595-2604.e13. doi:10.1016/j.cell.2021.03.061
25. McCarthy KR, Rennick LJ, Nambulli S, et al. Recurrent deletions in the SARS-CoV-2 spike glycoprotein drive antibody escape. *Science.* 2021;371(6534):1139-1142. doi:10.1126/science.abf6950
26. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science.* 2021;372(6544):815-821. doi:10.1126/science.abh2644
27. Nonaka CK V., Franco MM, Gräf T, et al. Genomic Evidence of SARS-CoV-2 Reinfection Involving E484K Spike Mutation, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(5):1522-1524. doi:10.3201/eid2705.210191
28. Cherian S, Potdar V, Jadhav S, et al. SARS-CoV-2 Spike Mutations, L452R, T478K, E484Q and P681R, in the Second Wave of COVID-19 in Maharashtra, India.

Microorganisms. 2021;9(7):1542. doi:10.3390/microorganisms9071542

29. Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, et al. Clinical and Virological Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin Infect Dis.* 2022;75(1):e1128-e1136. doi:10.1093/cid/ciab721

30. Khan A, Zia T, Suleman M, et al. Higher infectivity of the SARS-CoV-2 new variants is associated with K417N/T, E484K, and N501Y mutants: An insight from structural data. *J Cell Physiol.* 2021;236(10):7045-7057. doi:10.1002/jcp.30367

31. Li Q, Wu J, Nie J, et al. The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. *Cell.* 2020;182(5):1284-1294.e9. doi:10.1016/j.cell.2020.07.012

32. Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell.* 2020;181(4):894-904.e9. doi:10.1016/j.cell.2020.03.045

33. Viner RM, Mytton OT, Bonell C, et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection among Children and Adolescents Compared with Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatr.* 2021;175(2):143-156. doi:10.1001/JAMAPEDIATRICS.2020.4573

34. Saleh T, Kerin T, Fuller T, et al. Clinical and epidemiological characteristics of SARS-CoV-2 Infection in Los Angeles County youth during the first year of the pandemic. *Int J Infect Dis.* 2022;122:514-520. doi:10.1016/J.IJID.2022.06.040

35. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):577-582. doi:10.7326/M20-0504

36. Bennett TD, Moffitt RA, Hajagos JG, et al. Clinical Characterization and Prediction of Clinical Severity of SARS-CoV-2 Infection Among US Adults Using Data From the US National COVID Cohort Collaborative. *JAMA Netw Open.* 2021;4(7):e2116901-e2116901. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.16901

37. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020;179(7):1029-1046. doi:10.1007/S00431-020-03684-7

38. Woodruff RC, Campbell AP, Taylor CA, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatrics.* 2022;149(1):e2021053418. doi:10.1542/peds.2021-053418

39. Zhu Y, Bloxham CJ, Hulme KD, et al. A Meta-analysis on the Role of Children in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Household Transmission Clusters. *Clin Infect Dis.* 2021;72(12):E1146-E1153. doi:10.1093/CID/CIAA1825

40. Marks KJ, Whitaker M, Anglin O, et al. Hospitalizations of Children and Adolescents with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, July 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(7):271-278. doi:10.15585/MMWR.MM7107E4

41. Dar Iang M, Hassan OEH, McGowan M, et al. Clinical and Epidemiological

Presentation of COVID-19 among Children in Conflict Setting. *Children (Basel)*. 2022;9(11):1712. Published 2022 Nov 8. doi:10.3390/children9111712

42. Carballal-Mariño M, Balaguer-Martínez JV, García-Vera C, et al. COVID-19 clinical features in primary care: COVIDPAP study. *An Pediatr*. 2022;97(1):48-58. doi:10.1016/j.anpedi.2022.04.006

43. Tunç EM, Koid Jia Shin C, Usoro E, et al. Croup during the Coronavirus Disease 2019 Omicron Variant Surge. *J Pediatr*. 2022;247:147-149. doi:10.1016/J.JPEDS.2022.05.006

44. Andina D, Belloni-Fortina A, Bodemer C, et al. Skin manifestations of COVID-19 in children: Part 3. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(3):462-472. doi:10.1111/CED.14483

45. Soheilrad Z, Karimian P, Aghajani Delvar M. COVID-19 in Pediatric Patients: An update on Features and Treatment Options. *Tanaffos*. 2022;21(3):283-292. Accessed April 10, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37025318/>

46. Zhu F, Ang JY. COVID-19 Infection in Children: Diagnosis and Management. *Curr Infect Dis Rep*. 2022;24(4):51-62. doi:10.1007/s11908-022-00779-0

47. Fainardi V, Meoli A, Chiopris G, et al. Long COVID in Children and Adolescents. *Life*. 2022;12(2):285. doi:10.3390/LIFE12020285

48. Kompaniyets L, Bull-Otterson L, Boehmer TK, et al. Post-COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents — United States, March 1, 2020–January 31, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(31):993-999. doi:10.15585/MMWR.MM7131A3

49. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347-358. doi:10.1056/NEJMoa2021756

50. Miller AD, Yousaf AR, Bornstein E, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Delta and Omicron Variant Circulation—United States, July 2021–January 2022. *Clin Infect Dis*. 2022;75(Suppl 2):S303-S307. doi:10.1093/cid/ciac471

51. Eleftheriou I, Maritsi D, Lampidi S, et al. Decreasing Incidence of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Over 3 Pandemic Waves. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42(2):122-124. doi:10.1097/INF.0000000000003766

52. Jaxybayeva I, Boranbayeva R, Abdrakhmanova S, et al. COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL AND LABORATORY DATA IN CHILDREN WITH MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2022;14(1):e2022064. doi:10.4084/MJHID.2022.064

53. Pino R, Antoñanzas JM, Paredes-Carmona F, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and SARS-CoV-2 variants: a two-year ambispective multicentric cohort study in Catalonia, Spain. *Eur J Pediatr*. 2023;182(4):1897-1909. doi:10.1007/s00431-023-04862-z

54. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*. 2021;143(1):78-88.

doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049836

55. Lin J, Harahsheh AS, Raghuveer G, et al. Emerging Insights Into the Pathophysiology of Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in Children. *Can J Cardiol*. 2023;39(6):793-802. doi:10.1016/j.cjca.2023.01.002

56. Wu EY, Campbell MJ. Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(11):168. doi:10.1007/S11886-021-01602-3

57. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym 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;180(2):307-322. doi:10.1007/s00431-020-03766-6

58. Nelson C, Ishimine P, Hayden SR, Correia M, Wardi G. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in an Adolescent that Developed Coronary Aneurysms: A Case Report and Review of the Literature. *J Emerg Med*. 2020;59(5):699-704. doi:10.1016/j.jemermed.2020.09.008

59. Belay ED, Abrams J, Oster ME, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr*. 2021;175(8):837-845. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.0630

60. Chakraborty A, Johnson JN, Spagnoli J, et al. Long-Term Cardiovascular Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19 Using an Institution Based Algorithm. *Pediatr Cardiol*. 2023;44(2):367-380. doi:10.1007/s00246-022-03020-w

61. Burns JC. MIS-C: myths have been debunked, but mysteries remain. *Nat Rev Rheumatol* 2023 192. 2023;19(2):70-71. doi:10.1038/s41584-022-00896-z

62. Chen TH, Kao WT, Tseng YH. Gastrointestinal Involvements in Children With COVID-related Multisystem Inflammatory Syndrome. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1887. doi:10.1053/J.GASTRO.2020.06.084

63. Lo Vecchio A, Garazzino S, Smarrazzo A, et al. Factors Associated With Severe Gastrointestinal Diagnoses in Children With SARS-CoV-2 Infection or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2139974. Published 2021 Dec 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.39974

64. Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, Martinez M, Margolis KG. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1571-1574.e2. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.079

65. Sahn B, Eze OP, Edelman MC, et al. Features of Intestinal Disease Associated With COVID-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(3):384-387. doi:10.1097/MPG.0000000000002953

66. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, 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

67. Cantor A, Miller J, Zachariah P, DaSilva B, Margolis K, Martinez M. Acute Hepatitis Is a Prominent Presentation of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Single-Center Report. *Hepatology*. 2020;72(5):1522-1527. doi:10.1002/hep.31526
68. Stevens JP, Brownell JN, Freeman AJ, Bashaw H. COVID-19-associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Presenting as Acute Pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71(5):669-671. doi:10.1097/MPG.0000000000002860
69. Rafferty MS, Burrows H, Joseph JP, Leveille J, Nihtianova S, Amirian ES. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and the coronavirus pandemic: Current knowledge and implications for public health. *J Infect Public Health*. 2021;14(4):484-494. doi:10.1016/J.JIPH.2021.01.008
70. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020;7(7):69. doi:10.3390/children7070069
71. Winant AJ, Blumfield E, Liszewski MC, Kurian J, Foust AM, Lee EY. Thoracic Imaging Findings of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: What Radiologists Need to Know Now. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(4):e200346. doi:10.1148/ryct.2020200346
72. Young TK, Shaw KS, Shah JK, et al. Mucocutaneous Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol*. 2021;157(2):207-212. doi:10.1001/jamadermatol.2020.4779
73. Baykal Selçuk L, Ferhatosmanoğlu A, Gayretli Aydın ZG, Aksu Arıca D, Yeşilbaş O. Dermatologic manifestations of multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic. *An Bras Dermatol*. 2023;98(2):168-175. doi:10.1016/j.abd.2022.08.003
74. De Paulis M, Oliveira DBL, Vieira RP, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 With Neurologic Manifestations in a Child: A Brief Report. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(10):E321-E324. doi:10.1097/INF.0000000000002834
75. Mihai CM, Chisnoiu T, Cambrea CS, et al. Neurological manifestations found in children with multisystem inflammatory syndrome. *Exp Ther Med*. 2022;23(4):261. doi:10.3892/etm.2022.11187
76. Tripathi AK, Pilania RK, Bhatt GC, Atlani M, Kumar A, Malik S. Acute kidney injury following multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(2):357. doi:10.1007/S00467-022-05701-3
77. Deep A, Upadhyay G, Du Pré P, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Pandemic: Experience From PICUs Across United Kingdom. *Crit Care Med*. 2020;48(12):1809-1818. doi:10.1097/CCM.0000000000004662
78. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory

Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-346. doi:10.1056/NEJMOA2021680

79. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, 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. doi:10.1001/jama.2020.10369

80. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10237):1607-1608. doi:10.1016/S0140-6736(20)31094-1

81. Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. Accessed April 26, 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment>

82. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429-436. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360

83. Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, et al. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur Hear journal Cardiovasc Imaging*. 2021;22(8):896-903. doi:10.1093/EHJCI/JEAA212

84. Morparia K, Park MJ, Kalyanaraman M, McQueen D, Bergel M, Phatak T. Abdominal Imaging Findings in Critically Ill Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(2):E82-E83. doi:10.1097/INF.0000000000002967

85. Martin B, DeWitt PE, Russell S, et al. Characteristics, Outcomes, and Severity Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection Among Children in the US National COVID Cohort Collaborative. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2):e2143151. Published 2022 Feb 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.43151

86. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1074-1080. doi:10.15585/MMWR.MM6932E2

87. 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

88. Swann O V., Holden KA, Turtle L, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: Prospective multicentre observational cohort study. *BMJ*. 2020;370. doi:10.1136/bmj.m3249

89. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, 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

90. Herberg JA, Kaforou M, Wright VJ, et al. Diagnostic Test Accuracy of a 2-Transcript Host RNA Signature for Discriminating Bacterial vs Viral Infection in

- Febrile Children. *JAMA*. 2016;316(8):835-845. doi:10.1001/JAMA.2016.11236
91. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis - UpToDate. Accessed April 27, 2023. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis>
 92. Kovacs A, Schluchter M, Easley K, et al. Cytomegalovirus infection and HIV-1 disease progression in infants born to HIV-1-infected women. Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted HIV Infection Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(2):77-84. doi:10.1056/NEJM199907083410203
 93. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious Mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;390(Pt 1):211-240. doi:10.1007/978-3-319-22822-8_9
 94. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme Borreliosis. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(3):484-509. doi:10.1128/CMR.18.3.484-509.2005
 95. Gratton SM, Powell TR, Theeler BJ, Hawley JS, Amjad FS, Tornatore C. Neurological involvement and characterization in acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis in adulthood. *J Neurol Sci*. 2015;357(1-2):136-142. doi:10.1016/j.jns.2015.07.017
 96. Hersh AO, von Scheven E, Yazdany J, et al. Differences in long-term disease activity and treatment of adult patients with childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;61(1):13-20. doi:10.1002/art.24091
 97. Shipkova M, Wieland E. Surface markers of lymphocyte activation and markers of cell proliferation. *Clin Chim Acta*. 2012;413(17-18):1338-1349. doi:10.1016/j.cca.2011.11.006
 98. Boehmer H, Kisielow P, Kishi H, Scott B, Borgulya P, Teh HS. The Expression of CD4 and CD8 Accessory Molecules on Mature T Cells is not Random but Correlates with the Specificity of the alphabeta Receptor for Antigen. *Immunol Rev*. 1989;109(1):143-152. doi:10.1111/j.1600-065X.1989.tb00023.x
 99. Janeway CA, Carding S, Jones B, et al. CD4+ T cells: specificity and function. *Immunol Rev*. 1988;101(1):39-80. doi:10.1111/J.1600-065X.1988.TB00732.X
 100. Sigal LJ. Activation of CD8 T Lymphocytes during Viral Infections. In: *Encyclopedia of Immunobiology*. Elsevier; 2016:286-290. doi:10.1016/B978-0-12-374279-7.14009-3
 101. Handono K, Putra Gofur NR, Nurdiana N, et al. Role of Lymphocytes CD4/CD8 Ratio and Immunoglobulin G Cytomegalovirus as Potential Markers for Systemic Lupus Erythematosus Patients with Periodontal Disease. *Eur J Dent*. 2020;14(4):544-550. doi:10.1055/s-0040-1715788
 102. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol*. 2008;9(5):503-510. doi:10.1038/ni1582
 103. Terunuma H, Deng X, Dewan Z, Fujimoto S, Yamamoto N. Potential Role of NK Cells in the Induction of Immune Responses: Implications for NK Cell-Based Immunotherapy for Cancers and Viral Infections. *Int Rev Immunol*. 2008;27(3):93-110. doi:10.1080/08830180801911743
 104. Cerutti A, Cols M, Puga I. Marginal zone B cells: virtues of innate-like

antibody-producing lymphocytes. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(2):118-132. doi:10.1038/nri3383

105. Luu VP, Vazquez MI, Zlotnik A. B cells participate in tolerance and autoimmunity through cytokine production. *Autoimmunity.* 2014;47(1):1-12. doi:10.3109/08916934.2013.856006

106. Justiz Vaillant AA, Sabir S, Jan A. Physiology, Immune Response. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 26, 2022.

107. Kirken RA, Rui H, Malabarba GM, et al. Activation of jak3, but not jak1, is critical for il-2-induced proliferation and stat5 recruitment by a cooh-terminal region of the il-2 receptor β -chain. *Cytokine.* 1995;7(7):689-700. doi:10.1006/cyto.1995.0081

108. Nelson BH, Willerford DM. Biology of the interleukin-2 receptor. *Adv Immunol.* 1998;70:1-81. doi:10.1016/s0065-2776(08)60386-7

109. Mellery J, Nicholls PJ. Possible mechanism for the alpha subunit of the interleukin-2 receptor (CD25) to influence interleukin-2 receptor signal transduction. *Immunol Cell Biol.* 2002;80(4):351-357. doi:10.1046/J.1440-1711.2002.01097.X

110. Литвинова ЛС, Гуцол АА, Сохоневич НА, Кофанова, К.А. Хазиахматова, О.Г. Шуплецова, В.В. Кайгородова ЕВ, Гончаров АГ. Основные Поверхностные Маркеры Функциональной Активност И Т-Лимфоцитов. *Медицинская Иммунология.* 2014;16(1):7-26. <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/18/17>

111. Bertho N, Drénou B, Laupeze B, et al. HLA-DR-mediated apoptosis susceptibility discriminates differentiation stages of dendritic/monocytic APC. *J Immunol.* 2000;164(5):2379-2385. doi:10.4049/JIMMUNOL.164.5.2379

112. Peter ME, Budd RC, Desbarats J, et al. The CD95 Receptor: Apoptosis Revisited. *Cell.* 2007;129(3):447-450. doi:10.1016/j.cell.2007.04.031

113. Yoshino T, Kondo E, Cao L, et al. Inverse expression of bcl-2 protein and Fas antigen in lymphoblasts in peripheral lymph nodes and activated peripheral blood T and B lymphocytes. *Blood.* 1994;83(7):1856-1861.

114. Strasser A, Jost PJ, Nagata S. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system. *Immunity.* 2009;30(2):180-192. doi:10.1016/J.IMMUNI.2009.01.001

115. Ramenghi U, Bonisconi S, Migliaretti G, et al. Deficiency of the Fas apoptosis pathway without Fas gene mutations is a familial trait predisposing to development of autoimmune diseases and cancer. *Blood.* 2000;95(10):3176-3182. doi:10.1182/blood.v95.10.3176

116. Cencioni MT. The immune regulation of PD-1/PDL-1 axis, a potential biomarker in multiple sclerosis. *Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2020;7(3):277-290. doi:10.20517/2347-8659.2020.18

117. Liu Y, Gao Y, Hao H, Hou T. CD279 mediates the homeostasis and survival of regulatory T cells by enhancing T cell and macrophage interactions. *FEBS Open Bio.* 2020;10(6):1162-1170. doi:10.1002/2211-5463.12865

118. Fife BT, Pauken KE. The role of the PD-1 pathway in autoimmunity and peripheral tolerance. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1217(1):45-59. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05919.x

119. Jafarzadeh A, Jafarzadeh S, Nozari P, Mokhtari P, Nemati M. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with COVID-19: Possible mechanisms. *Scand J Immunol.* 2021;93(2):e12967. doi:10.1111/sji.12967
120. Kvedaraite E, Hertwig L, Sinha I, et al. Major alterations in the mononuclear phagocyte landscape associated with COVID-19 severity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(6):e2018587118. doi:10.1073/pnas.2018587118
121. Vella LA, Giles JR, Baxter AE, et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. *Sci Immunol.* 2021;6(57):1-16. doi:10.1126/SCIIMMUNOL.ABF7570
122. Beckmann ND, Comella PH, Cheng E, et al. Downregulation of exhausted cytotoxic T cells in gene expression networks of multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Commun.* 2021;12(1):4854. doi:10.1038/s41467-021-24981-1
123. Ramaswamy A, Brodsky NN, Sumida TS, et al. Immune dysregulation and autoreactivity correlate with disease severity in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Immunity.* 2021;54(5):1083-1095.e7. doi:10.1016/j.immuni.2021.04.003
124. Henderson LA, Yeung RSM. MIS-C: early lessons from immune profiling. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(2):75-76. doi:10.1038/s41584-020-00566-y
125. Filippatos F, Tatsi E, Michos A. Immune response to SARS-CoV-2 in children: A review of the current knowledge. *Pediatr Investig.* 2021;5(3):217-228. doi:10.1002/ped4.12283
126. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell.* 2020;183(4):982-995.e14. doi:10.1016/J.CELL.2020.09.034
127. Liu P, Cai J, Jia R, et al. Dynamic surveillance of SARS-CoV-2 shedding and neutralizing antibody in children with COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1254. doi:10.1080/22221751.2020.1772677
128. Liu P, Cai J, Jia R, et al. Dynamic surveillance of SARS-CoV-2 shedding and neutralizing antibody in children with COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1254-1258. doi:10.1080/22221751.2020.1772677
129. Dogan M, Kozhaya L, Placek L, et al. SARS-CoV-2 specific antibody and neutralization assays reveal the wide range of the humoral immune response to virus. *Commun Biol.* 2021;4(1):129. doi:10.1038/s42003-021-01649-6
130. Weisberg SP, Connors TJ, 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
131. Bartsch YC, Wang C, Zohar T, et al. Humoral signatures of protective and pathological SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Med.* 2021;27(3):454-462. doi:10.1038/s41591-021-01263-3
132. Rodda LB, Netland J, Shehata L, et al. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell.* 2021;184(1):169-183.e17. doi:10.1016/j.cell.2020.11.029
133. Diaz F, Bustos B R, Yagnam F, et al. Comparison of Interleukin-6 Plasma Concentration in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With

SARS-CoV-2 and Pediatric Sepsis. *Front Pediatr.* 2021;9:756083. doi:10.3389/fped.2021.756083

134. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell.* 2020;183(4):968-981.e7. doi:10.1016/j.cell.2020.09.016

135. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, 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):e1-e20. doi:10.1002/art.42062

136. Harwood R, Allin B, Jones CE, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2021;5(2):133-141. doi:10.1016/S2352-4642(20)30304-7

137. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(17):e927-e999. doi:10.1161/CIR.0000000000000484

138. Living guidance for clinical management of COVID-19. Accessed May 20, 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>

139. Hospitalized Pediatric Patients: Therapeutic Management of MIS-C COVID-19 Treatment Guidelines. Accessed May 20, 2023. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-children/hospitalized-pediatric-patients--therapeutic-management-of-mis-c/>

140. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей > Клинические протоколы МЗ РК - 2020 (Казахстан) > MedElement. Accessed May 20, 2023. <https://diseases.medelement.com/disease/коронавирусная-инфекция-covid-19-у-детей-2020/16499>

141. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):3099-3105. doi:10.1111/JTH.15073

142. Bowen A, Miller AD, Zambrano LD, et al. Demographic and Clinical Factors Associated With Death Among Persons <21 Years Old With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-United States, February 2020-March 2021. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(8):ofab388. doi:10.1093/ofid/ofab388

143. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention.

144. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, 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

145. Capone CA, Misra N, Ganigara M, et al. Six Month Follow-up of Patients With Multi-System Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics.*

2021;148(4):e2021050973. doi:10.1542/peds.2021-050973

146. Belhadjer Z, Auriau J, Méot M, et al. Addition of Corticosteroids to Immunoglobulins Is Associated With Recovery of Cardiac Function in Multi-Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*. 2020;142(23):2282-2284. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050147

147. Penner J, Abdel-Mannan O, Grant K, et al. 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2021;5(7):473-482. doi:10.1016/S2352-4642(21)00138-3

148. Levacher M, Tallet S, Dazza MC, Dournon E, Rouveix B, Pocidallo JJ. T activation marker evaluation in ARC patients treated with AZT. Comparison with CD4+ lymphocyte count in non-progressors and progressors towards AIDS. *Clin Exp Immunol*. 1990;81(2):177-182. doi:10.1111/j.1365-2249.1990.tb03314.x

149. Advani N, Sastroasmoro S, Ontoseno T, Uiterwaal CS. Long-term outcome of coronary artery dilatation in Kawasaki disease. *Ann Pediatr Cardiol*. 2018;11(2):125-129. doi:10.4103/apc.APC_172_16

150. Kostik MM, Bregel LV, Avrusin IS, et al. Distinguishing Between Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated With COVID-19 in Children and the Kawasaki Disease: Development of Preliminary Criteria Based on the Data of the Retrospective Multicenter Cohort Study. *Front Pediatr*. 2021;9:787353. doi:10.3389/fped.2021.787353

151. De Rose DU, Pugnali F, Calì M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Neonates Born to Mothers with SARS-CoV-2 Infection (MIS-N) and in Neonates and Infants Younger Than 6 Months with Acquired COVID-19 (MIS-C): A Systematic Review. *Viruses*. 2022;14(4):750. doi:10.3390/v14040750

152. Acevedo L, Piñeres-Olave BE, Niño-Serna LF, et al. Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study). *BMC Pediatr*. 2021;21(1):516. doi:10.1186/s12887-021-02974-9

153. Pouletty M, Borocco C, Ouldali 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. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217960

154. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369:m2094. doi:10.1136/BMJ.M2094

155. Swann O V., Holden KA, Turtle L, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ*. 2020;370. doi:10.1136/BMJ.M3249

156. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2021;5(5):323-331. doi:10.1016/S2352-4642(21)00050-X

157. Varga P, Balajthy A, Biró E, et al. Multicolored MIS-C, a single-centre cohort study. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):190. doi:10.1186/s12887-023-03997-0
158. Snipaitiene A, Sirataviciene A, Varoneckaite L, Sileikiene R, Jankauskaite L. Platelet role in the prediction of MIS-C severity. *Front Pediatr.* 2023;11:1153623. doi:10.3389/fped.2023.1153623
159. Jaxybayeva I, Boranbayeva R, Bulegenova M, Urazalieva N. Clinical and immunological features in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2. *Acta Biomed Atenei Parm.* 2023;94(2):e2023016-e2023016. doi:10.23750/ABM.V94I2.13777
160. Gowin E, Dworacki G, Siewert B, Wysocki J, Januszkiewicz-Lewandowska D. Immune profile of children diagnosed with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection (MIS-C). *Cent Eur J Immunol.* 2022;47(2):151-159. doi:10.5114/ceji.2022.116385
161. Farooqi KM, Chan A, Weller RJ, et al. Longitudinal outcomes for multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatrics.* 2021;148(2). doi:10.1542/PEDS.2021-051155/179791
162. Syrimi E, Fennell E, Richter A, et al. The immune landscape of SARS-CoV-2-associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) from acute disease to recovery. *iScience.* 2021;24(11):103215. doi:10.1016/j.isci.2021.103215
163. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(11):e27929. doi:10.1002/pbc.27929
164. Bellesi S, Metafuni E, Hohaus S, et al. Increased CD95 (Fas) and PD-1 expression in peripheral blood T lymphocytes in COVID-19 patients. *Br J Haematol.* 2020;191(2):207-211. doi:10.1111/bjh.17034
165. Esteve-Sole A, Anton J, Pino-Ramirez RM, et al. Similarities and differences between the immunopathogenesis of COVID-19-related pediatric multisystem inflammatory syndrome and Kawasaki disease. *J Clin Invest.* 2021;131(6):e144554. doi:10.1172/JCI144554
166. Sacco K, Castagnoli R, Vakkilainen S, et al. Immunopathological signatures in multisystem inflammatory syndrome in children and pediatric COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(5):1050-1062. doi:10.1038/s41591-022-01724-3
167. Okarska-Napierała M, Mańdziuk J, Feleszko W, et al. Recurrent assessment of lymphocyte subsets in 32 patients with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(8):1857-1865. doi:10.1111/pai.13611
168. Moreews M, Le Gouge K, Khaldi-Plassart S, et al. Polyclonal expansion of TCR Vbeta 21.3+ CD4+ and CD8+ T cells is a hallmark of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Sci Immunol.* 2021;6(59):eabh1516. doi:10.1126/sciimmunol.abh1516
169. Carter MJ, Fish M, Jennings A, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2

infection. *Nat Med*. 2020;26(11):1701-1707. doi:10.1038/s41591-020-1054-6

170. Jaxybayeva I, Boranbayeva R, Bulegenova M, Urazalieva N, Gerein V, Manzhuova L. Long-term outcomes and immune profiling in children with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). *Acta Biomed*. 2023;94(6):e2023233. doi:10.23750/abm.v94i6.14788

171. Paulsen M, Janssen O. Pro- and anti-apoptotic CD95 signaling in T cells. *Cell Commun Signal*. 2011;9:7. Published 2011 Apr 8. doi:10.1186/1478-811X-9-7

172. Koncz G, Hueber AO. The Fas/CD95 Receptor Regulates the Death of Autoreactive B Cells and the Selection of Antigen-Specific B Cells. *Front Immunol*. 2012;3:207. doi:10.3389/fimmu.2012.00207

173. Jiang L, Tang K, Irfan O, Li X, Zhang E, Bhutta Z. Epidemiology, Clinical Features, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Adolescents—a Live Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pediatr Rep*. 2022;10(2):19-30. doi:10.1007/S40124-022-00264-1/FIGURES/7

174. Sezer M, Çelikel E, Tekin ZE, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: clinical presentation, management, and short- and long-term outcomes. *Clin Rheumatol*. 2022;41(12):3807-3816. doi:10.1007/s10067-022-06350-5

175. Pawar RS, Tarkasband VA, Patil RK, Naik AV. Second Episode of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(11):e452-e452. doi:10.1097/INF.0000000000003249

176. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 2021;143(1):21-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065

ПРИЛОЖЕНИЕ А

*Алгоритм динамического наблюдения детей, перенесших МВС ассоциированный с SARS-CoV-2

Таблица А 1

Пациенты	Кратность наблюдения специалистами					Лабораторные и инструментальные методы исследования				
	Педиатр	Пульмонолог	Кардиолог	Офтальмолог	Другие специалисты	ОАК	Иммунограмма	Спирография	ЭХОКГ/ЭКГ	СРБ, ферритин
МВС	1-е 6 мес: 1р x 1 мес далее 1р x 6 мес	-	-	1-й год: 1р x 6 мес 2-й год 1р x год	по показан	1-е 6 мес: 1р x 3 мес далее 1р x 6 мес	1-е 6 мес: 1р x 6 мес далее по показ	-	1р x год	-
МВС + Пневмония, плеврит	1-й 1 мес дети до 1 г: 1р x нед старше 1 г: 1р x 2 нед далее 1р x 3 мес	1-й год: 2р x год 2-й год: 1р x год	1р x год	1-й год: 1р x 6 мес 2-й год: 1р x год	по показан	1-е 3 мес: 1р x мес далее 1р x 6 мес	1-е 6 мес: 1р x 3 мес далее 1р x 6 мес	1р x 6 мес	1р x год	1 р через мес после выписки
МВС + Миокардит перикардит, клапанные регургитации дилатация КА	1-й 1 мес дети до 1 г: 1р x нед старше 1 г: 1р x 2 нед далее 1р x 3 мес	по показ	1р x 6 мес	1-й год: 1р x 6 мес 2-й год: 1р x год	по показан	1-е 3 мес: 1р x мес далее 1р x 6 мес	1-е 6 мес: 1р x 6 мес далее по показ	по показ	1р.х6 мес	1 р через мес после выписки
МВС + хроническая патология	1-е 6 мес: 1р x 1 мес далее 1р x 6 мес	1р x год	1р x год	1-й год: 1р x 6 мес 2-й год: 1р x год	наблюдение по плану	1-е 6 мес: 1р x 3 мес далее 1р x 6 мес	1-е 6 мес: 1р x 6 мес далее по показ	по показ	1р x год	по показ
Примечание - *Общий срок динамического наблюдения – 2 года										

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Клинический пример

Ребенок А., возраст – 8 лет. Дата поступления 13.06.2021.

Жалобы: на повышение температуры тела до 41⁰С, слабость, боли в животе, рвоту, покраснение глаз, сыпь.

Анамнез заболевания: у ребенка в течении 4-х дней слабость и недомогание, гипертермия до 41⁰С и многократная рвота. На 3-е сутки появилась сыпь на туловище и конечностях, покраснение и слизистое отделяемое из глаз. На 4-й день заболевания присоединилась сильная боль в животе, удерживалась рвота и гипертермия. Ребенок был госпитализирован в «Актюбинский медицинский центр» с диагнозом «Острый аппендицит? Перитонит?» в отделение ОРИТ.

Анамнез жизни: без особенностей.

Эпид. анамнез: Контакт с инфекционными больными, в том числе с больными COVID-19 отрицают.

Общее состояние при поступлении тяжелое, гипертермия 37,7⁰С, при осмотре отмечались ниже следующие изменения:

Изменения кожных покровов и слизистых:

- гиперемия ротоглотки;
- сухие потрескавшиеся губы;
- конъюнктивит;
- пастозность лица;
- мелкопятнистая сыпь на верхних и нижних конечностях (рисунок 23).

Поражение сердечно-сосудистой и дыхательной системы:

- ослабление дыхания и проводные хрипы над легкими при аускультации;
- одышка (ЧД 40 в мин);
- снижение сатурации до 90%;
- тахикардия (ЧСС 140 в мин);
- гипотония (АД 80/40).

Поражение ЖКТ: живот при пальпации напряжен, резко болезненный во всех отделах. Симптомы раздражения брюшины Щеткина-Блюмберга и Воскресенского положительные. Статус Per rectum - болезненность стенок прямой кишки со всех сторон.



Рисунок Б 1 – Фотография сыпи ребенка А

Лабораторные данные:

Таблица Б 1 – Результаты общего анализа крови ребенка А

Дата	13.06.2021	16.06.2021	20.06.2021
Гемоглобин	110 г/л	87 г/л	100 г/л
Эритроциты	4,50 $10^{12}/л$	3,54 $\times 10^{12}/л$	3,7 $\times 10^{12}/л$
Тромбоциты	106,0 $10^9/л$	135 $\times 10^9/л$	232 $\times 10^9/л$
Лейкоциты	5,24 $10^9/л$	34 $\times 10^9/л$	24 $\times 10^9/л$
Нейтрофилы	84,2 %	91,1%	66%
Эозинофилы	2,3 %	0,2%	0,4 %
Моноциты	3,4 %	0,8%	5,8%
Лимфоциты	9,7 %	5,4 %	27%
СОЭ	5 мм/час	28 мм/час	20 мм/час

Как видно из таблицы Б 1 у ребенка наблюдались анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, нейтрофилез, лимфопения и повышение СОЭ. Максимальное ухудшение показателей отмечалось к 3-му дню госпитализации.

Таблица Б 2 – Показатели коагулограммы ребенка А

Параметры	13.06.2021	16.06.2021	19.06.2021
% активности протромбина	82,6%	74,8%	48,4%
ПТВ	13,0 "	13,9 "	19,1 "
МНО	1,12	1,20	1,63
Фибриноген	6,2 г/л	3,05 г/л	2,5 г/л
АЧТВ	39,7 "	27,2	29,5"

Как видно из таблицы Б 2 у ребенка наблюдались изменения коагулограммы в виде снижения активности протромбина, удлинение ПТВ, МНО, АЧТВ, повышение фибриногена.

Таблица Б 3 – Биохимический анализ сыворотки крови ребенка А

Параметры	13.06.2021	17.06.2021	20.06.2021
Д-димер	3820 нг/мл	-	-
Ферритин	503 мкг/л	-	-
Прокальцитонин	36 нг/мл	-	-
IL-6	17,5 пг\мл	-	-
СРБ	141,1 мг	111,7 мг	7,4 мг
Общий белок	49,9 г/л	54,6 г/л;	56 г/л;
Альбумин	24 г/л	31 г/л	29 г/л
Алат	40 мккат/л	20 мккат/л	10 мккат/л
Асат	100 мккат/л	16 мккат/л	12 мккат/л
Билирубин общий	14,7 мкмоль/л	28,3 мкмоль/л	15,4 мкмоль/л
Билирубин прямой	8 мкмоль/л	13,3 мкмоль/л	5 мкмоль/л
Амилаза крови	206 Ед/л	163	
Креатинин	107 ммоль/л	67 ммоль/л	55 ммоль/л;
Мочевина	12,3 ммоль/л	13,3 ммоль/л	7,8 ммоль/л
Триглицериды	2,7 ммоль/л	1,6 ммоль/л	-
Глюкоза	16,4 ммоль/л	7,2 ммоль/л	5,2 ммоль/л

В биохимическом анализе крови (таблица Б 3) наблюдалось выраженное повышение маркеров воспаления и других параметров: Д-димера, ферритина, прокальцитонина, IL-6, СРБ, трансаминаз, общего билирубина, амилазы, креатинина, мочевины, глюкозы, триглицеридов и снижения общего белка и альбумина. К 7-му дню терапии многие параметры снизились или нормализовались.

КЩС от 13.06.2021г : mosm, с 286,9; ph 7,396; pco2 34,1; po2 37,2; cthb 4,4; so2 61,1; fo2hb 59,1; fcohb 1,3; fhhb 37,9; fmethb 1,3; ck+ 3,7; сна+ 138; сса2+ 0,94; ccl- 105; cclu 10,5; clac 4,6; ctbil 12; ph(t),с 7,396; pco2 (t),с 34,1; po2 (t),с 37,2; cto2,с 3,8; p50,с 31,57; cbase (ec) -3,6; chco3-(p,st),- компенсированный метаболический лактат ацидоз

КЩС от 18.06.2021г: mosm, с 301,4; ph 7,426; pco2 41,5; po2 31,5; cthb 9,5; so2 67,4; fo2hb 65,4; fcohb 2,0; fhhb 31,6; fmethb 1,0; ck+ 3,7; сна+ 148; сса2+ 0,62; ccl- 99; cclu 5,9; clac 1,5; ctbil 17; ph(t),с 7,426; pco2 (t),с 41,5; po2 (t),с 35,6; cto2,с 8,7; p50,с 27,14; cbase (ec)-2,7; chco3-(p,st),с 26,3.- нормализация показателей

ПЦР-тест на Covid-19 16.06.2021г: отрицательно

ИФА на SARS-CoV-2 от 25.06.2021: Ig M - отрицательно, Ig G - 2,2-положительный.

Общий анализ мочи от 13.06.2021: прозрачность мутная; относительная плотность - 1013; реакция кислая; белок - 0,37; лейкоциты - 8-10; эритроциты - 5-6- умеренная протеинурия, лейкоцитурия, микрогематурия.

Общий анализ мочи от 24.06.2021: прозрачность - прозрачная; относительная плотность - 1012; белок нет; плоский эпителий 1-2 в п.зр. - нормализация показателей.

Иммунологические исследования:

Иммунофенотипирование от 17.06.2021. CD3 - 42,3% (60-80%), CD19 - 46,1% (10-23%), CD4- 22% (30-50), CD8 - 25% (18-25%), CD3+HLA-DR+- 2,9% (5-10%), CD3- HLA-DR+- 48,2% (10-23%), NK-1,2% (8-17%), CD95 0,1 (5-10%), CD25 - 0,8 (0,6-10%), CD279-0,9%. Заключение: снижение Т-лимфоцитов, Т-хелперов, натуральных киллеров, экспрессии маркера HLA-DR на Т- клетках, CD95, повышение В-лимфоцитов, экспрессии HLA-DR на В-клетках.

Цитокины от 17.06.21: IL-1-3,5 (0-11 pg/ml) IL-2-5,8 (0-10 pg/ml) IL-6-20 (0-10 pg/ml) IL-10-44 (0-31 pg/ml), FNO- 6 (0-6 pg/ml) – повышение интерлейкина 6 и интерлейкина 10.

Общие иммуноглобулины от 17.06.21: IgA-1,14 (0,63-4,84 г\л), IgM- 2,45 (0,22-2,93 г\л) IgG -20 (5,4-18,22г\л) IgE-170 (15-120 г\л) - повышение иммуноглобулина IgG, IgE.

Инструментальные данные:

Рентгенография органов грудной клетки от 13.06.2021г: на рентгенограмме ОГК в прямой проекции признаки характерные для двухсторонней полисегментарной пневмонии с бронхообструкцией (рисунок Б 2).

УЗИ ОБП от 12.06.2021: Заключение: Умеренная гепатомегалия. Диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы. Метеоризм. В брюшной полости, в малом тазу небольшой выпот. В плевральных полостях с обеих сторон экссудат до 1,7 см.



Рисунок Б 2 – Рентген снимок ребенка А

Электрокардиограмма от 13.06.2021г: Синусовая тахикардия ЧСС 121 в 1 минуту. Нормальное положение ЭОС. Снижение амплитуды комплексов QRS в стандартных и усиленных отведениях. Нарушение реполяризации желудочков.

КТ грудного сегмента 14.06.2021г: КТ - признаки более характерны для двусторонней полисегментарной пневмонии, двустороннего экссудативного плеврита (рисунок Б 3).

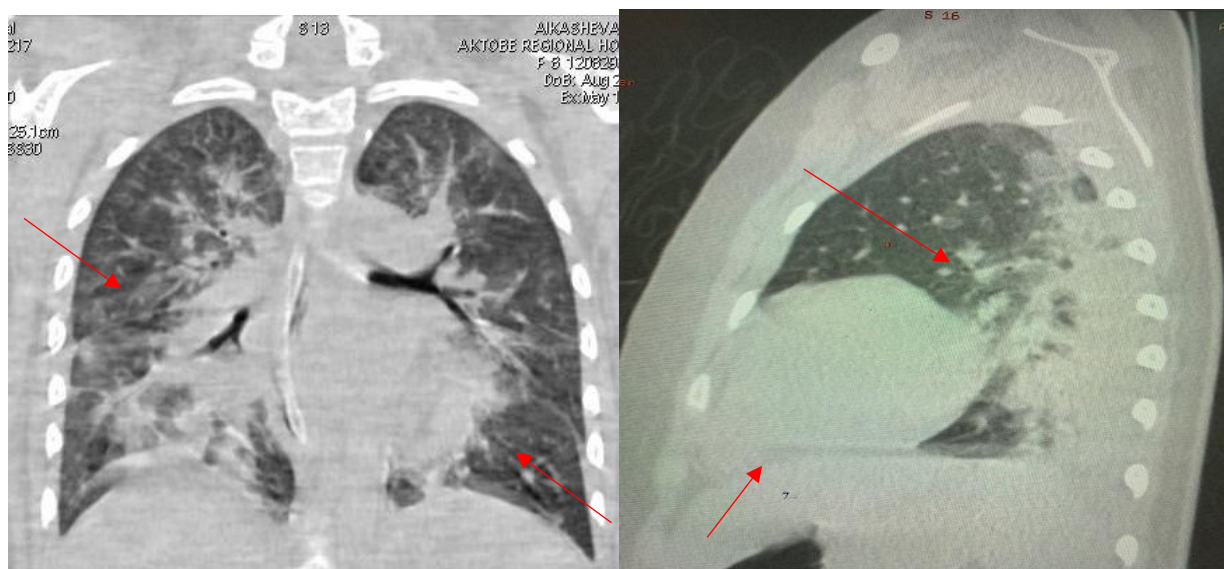


Рисунок Б 3 – КТ снимок легких в прямой и боковой проекции ребенка А

КТ грудного сегмента от 20.06.2021г: КТ - признаки более характерны для последствий двусторонней полисегментарной пневмонии, участков

пневмофиброза легких, левостороннего экссудативного плеврита. В сравнении с результатами КТ исследования от 14.05.2021г, отмечается значительное уменьшение объема инфильтрации паренхимы легких, уменьшение размеров лимфатических узлов аксиллярных областей.

ЭХО-КГ от 14.06.2021г: Легочная гипертензия. РСДЛА 45 мм.рт.ст. Камеры сердца расширены. Гипертрофии миокарда нет. Насосная и сократительная функция левого желудочка снижена. ФВ 47- 48 %. АР миним. МР 1,5- 2, ст. ЛР 1 ст. ТР 1- 1,5 ст, узкой струей. Сепарации листков перикарда в апик. поз.: за бок. ст ПЖ 0,6- 0,7 см, бок. ст ЛЖ 0,2 см, в обл. верхушки 0,3 см. Дополнительные особенности: МЖП интактна, сброса не выявлено. МПП интактна, сброса не выявлено. Сист. гр. дав на ур ПВЛА 4,3 мм.рт.ст. Сист. гр. дав. на ур. ЛВЛА 5,2 мм.рт.ст. В стволе ЛА умеренно турбулентный поток. Поток с ВПВ и НПВ свободный. НПВ 1,2 см, на вдохе коллабирует на 50%.

ЭХО- КГ от 16.06.2021г: Легочная гипертензия. РСДЛА 38 мм.рт.ст. Камеры сердца умеренно увеличены. Гипертрофии миокарда нет. Насосная и сократительная функция левого желудочка снижена. ФВ 32%-36%-37%. Митральная регургитация 1,5 ст. Небольшая ЛР.

16.06.2021г. У ребенка отмечались выраженные боли в животе, с диагностической целью была проведена **лапароскопия**. Заключение: Картина мезаденита, небольшое количество светлой, прозрачной жидкости в брюшной полости (рисунок Б 4).

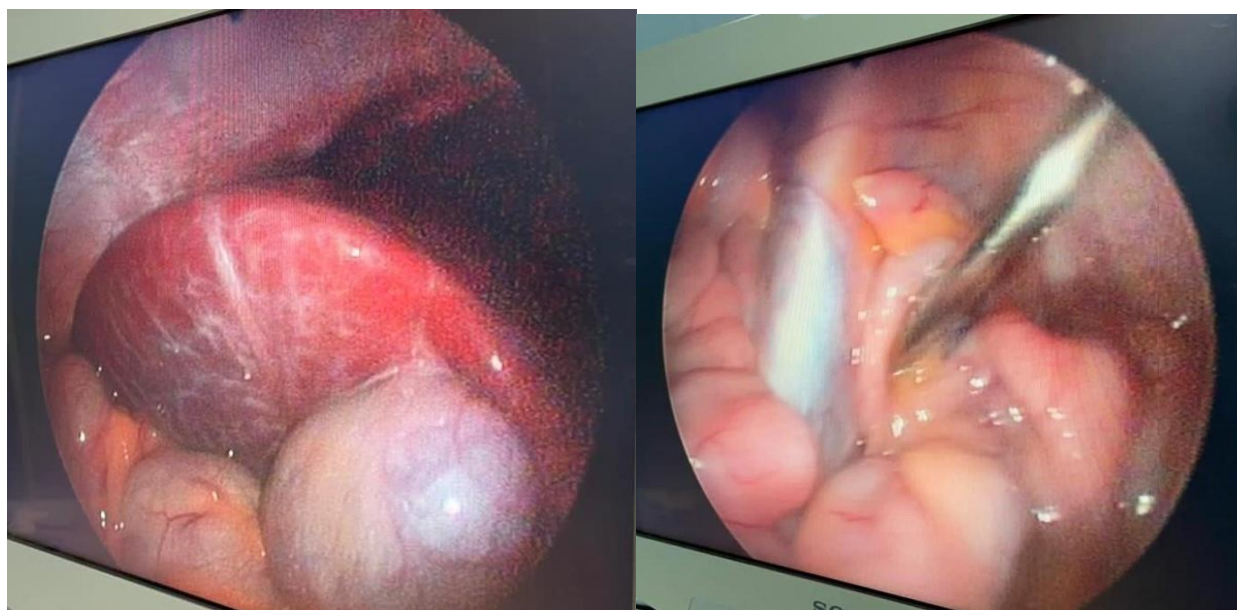


Рисунок Б 4 – Изменения выявленные у ребенка А. в ходе лапароскопической операции брюшной полости

На основании клинических, лабораторных и инструментальных данных мультидисциплинарной экспертной группой установлен диагноз:

Мультисистемный воспалительный синдром, COVID-19 ассоциированный. Двухсторонняя пневмония, миокардит, острое

повреждение печени, почек, острый панкреатит, гастроинтерстициальный синдром, лимфоаденопатия, двухсторонний конъюнктивит, полисерозиты - плеврит, асцит.

Проведенная терапия:

- ВВИГ - Киовиг 1г/кг, №2;
- ГКС - Дексаметазон 10мг/м², №8; Преднизолон 2мг/кг, №5;
- АСК - Асстромбин 50мг/кг, №3;
- Антикоагулянты - Гепарин 100ЕД/кг, №5;
- Диуретики - Фуросемид 1-3мг/кг в сут., №5; Альдарон 2мг/кг в сут. №12;
- Инотропная поддержка - Симдакс 0,1мкг/кг/ мин, №3; Допамин 5 мкг/кг/мин 1 раз в день, №6;
- Инфузионная и трансфузионная терапия - Альбумин 20% - 100 мл, №3; Гемотрансфузия от 15.05.2021г., ЛФЭВ V=200 мл, №1;
- Антибактериальная терапия – Цеф 3, Метрид, Меропенем в возрастных дозировках.

На фоне проведенной терапии состояние ребенка улучшилось купировались лихорадка, нормализовались показатели лабораторных и инструментальных данных, что привело к восстановлению органов и систем.

Длительность пребывания в отделении ОРИТ составила 7 дней. Ребенок был выписан из стационара на 18 сутки.