

Константинова Юлия Евгеньевна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И  
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МУЛЬТИСИСТЕМНОГО  
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С  
SARS-COV-2, У ДЕТЕЙ**

3.1.22. Инфекционные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

**Научный руководитель:**

**Вильниц Алла Ароновна** – доктор медицинских наук.

**Официальные оппоненты:**

**Афанасьева Ольга Ивановна** – доктор медицинских наук, заведующая отделением респираторных вирусных инфекций у детей федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Самодова Ольга Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «21» мая 2024 г. в 13:15 на заседании диссертационного совета 21.2.050.02 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корпус 44, зал заседаний Ученого Совета, аудитория 12, 6 этаж.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, и на официальном сайте <https://www.1spbgmu.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Александров Альберт Леонидович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, у детей (МВС-Д; от англ. *multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection*) впервые был описан в начале пандемии новой коронавирусной инфекцией (НКИ; от англ. *coronavirus disease 2019, COVID-19*) [Riphagen S. et al., 2020]. МВС-Д развивается у  $\leq 1\%$  детей, перенесших НКИ [Feldstein L.R. et al., 2021; Dufort E.M. et al., 2020]. Частота развития синдрома связана с циркулирующим штаммом: количество случаев при штамме «альфа» было на 95% больше, чем при штамме «омикрон» [Cohen J.M. et al., 2022]. Около 50-80% детей с МВС-Д требуют экстренной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи с развитием неотложных состояний. Летальность составляет 0,8-1,7%, отдаленные исходы требуют изучения [Belhadjer Z. et al., 2020; Davies P. et al., 2020; Godfred-Cato S. et al., 2020].

Для диагностики МВС-Д в большинстве стран, в том числе и в Российской Федерации (РФ), пользуются критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2020), которые включают возраст от 0 до 19 лет (для РФ до 18 лет), длительность фебрильной лихорадки (более 3 дней), вовлечение в процесс  $\geq 2$  органов и систем, повышение маркеров воспаления, исключение других инфекционных агентов, способных вызвать схожую симптоматику, а также доказательство перенесенной НКИ. Однако, схожие критерии диагностики имеют и другие состояния, а обнаружение специфических иммуноглобулинов класса G (IgG) к SARS-CoV-2 не показательно, так как на настоящий момент IgG к вирусу имеет более 80% населения [Садыков, М.Н. и др., 2021; Ramaswamy A. et al., 2021].

В связи с сохраняющимся риском развития МВС-Д, обусловленным высокой скоростью мутаций SARS-CoV-2, переходом заболевания в разряд

сезонной патологии и снижением диагностической значимости серологических маркеров НКИ, необходим алгоритм дифференциальной диагностики МВС-Д с другими схожими состояниями и поиск критериев риска развития поражения сердечно-сосудистой системы и прогноза неблагоприятных исходов МВС-Д.

### **Степень разработанности темы исследования**

Основанием для проведения данного диссертационного исследования послужили результаты научных открытий в области этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клиники, дифференциального диагноза и терапии МВС-Д [Османов И.М. и др., 2022; Хацук А.С. и др., 2022; Filippatos F. Et al., 2023; Kostik M.M. et al., 2024]. Несмотря на наличие большого числа публикаций, посвященных различным аспектам МВС-Д, сохраняются вопросы, касающиеся клинико-лабораторной характеристики, критериев дифференциальной диагностики МВС-Д с другими схожими состояниями у детей, прогноза развития осложнений, что и определило цель и задачи данного диссертационного исследования.

### **Цель исследования**

Разработать критерии дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, с болезнью Кавасаки и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом, и критерии прогноза поражения сердечно-сосудистой системы у детей на основании клинико-лабораторных характеристик.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности клинико-лабораторных показателей пациентов с МВС-Д, в сравнении с болезнью Кавасаки и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом.

2. Определить прогностические критерии тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы при МВС-Д.
3. Оценить иммунологические параметры пациентов с МВС-Д и детей с инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом и роль генетических мутаций, обнаруженных у пациентов с МВС-Д.
4. Усовершенствовать алгоритм дифференциальной диагностики МВС-Д.

### **Научная новизна исследования**

Впервые проведена комплексная оценка анамнестических, клинических и лабораторных характеристик больных с МВС-Д в сопоставлении с пациентами с болезнью Kawasaki (БК) и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом (ИЗС).

Разработаны критерии прогноза развития поражения сердечно-сосудистой системы при МВС-Д, требующего назначения инотропной и вазопрессорной поддержки, включающие демографические, клинические и лабораторные показатели.

Впервые выделены дополнительные иммунологические маркеры (IL-2, IL-5, MIG, RANTES), позволяющие с достоверностью проводить дифференциальный диагноз между МВС-Д и ИЗС в дебюте заболевания. На основании проведенных генетических исследований у пациентов с МВС-Д выделены гены, мутации в которых известны, как ассоциированные с развитием системных воспалительных заболеваний (IFIH1, ADA2, NOD2 – 2 мутации, MEFV).

Разработан алгоритм дифференциальной диагностики МВС-Д с БК и ИЗС на основании демографических, клинических и лабораторных характеристик, доступный к использованию в практической работе врачей приемного отделения, инфекционных отделений, реанимации и интенсивной терапии.

## Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты исследования обобщают и дополняют современные представления о патогенезе и характере течения МВС-Д у детей. Установлены демографические, клинические и лабораторные характеристики, которые могут быть использованы в повсеместной клинической практике для диагностики МВС-Д.

Разработанные прогностические критерии тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы при МВС-Д позволяют врачам своевременно определять группу, требующую особого внимания для назначения препаратов, обладающих инотропным и вазопрессорным действием.

Выявлены иммунологические маркеры дифференциальной диагностики МВС-Д и ИЗС. У детей с МВС-Д обнаружены мутации в генах, предрасполагающие к развитию системных воспалительных заболеваний. Иммунологические и генетические особенности у детей с МВС-Д уточняют патогенез заболевания и являются научным обоснованием совершенствования тактики ведения пациентов.

На основании данных, полученных в ходе катамнестического наблюдения за реконвалесцентами МВС-Д, разработана тактика наблюдения за детьми после выписки из стационара с обоснованием необходимости контрольного обследования узкими специалистами.

Результаты исследования оформлены в виде патента на изобретение «Способ дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2» (получена приоритетная справка на изобретение № 2023107199 от 28.03.2023). Разработанный усовершенствованный алгоритм дифференциальной диагностики МВС-Д позволяет устанавливать диагноз на ранних сроках заболевания и своевременно корректировать терапию.

## **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа выполнена в дизайне сравнительного обсервационного ретроспективно-проспективного исследования с использованием фундаментальных, клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (протокол №161 от 08.11.2022).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Критериями дифференциальной диагностики МВС-Д с БК и ИЗС являются: перенесенная НКИ в анамнезе; школьный возраст, женский пол, редкость сопутствующей патологии, поражение кожных покровов и слизистых оболочек, лимфаденопатия, гипотония, снижение диуреза, достоверно меньшее число тромбоцитов, абсолютного количества лимфоцитов, больший уровень нейтрофилов, ферритина, СРБ, прокальцитонина; снижение фракции выброса левого желудочка по данным ЭхоКГ; по сравнению с пациентами с ИЗС достоверное повышение IL-2, IL-5, MIG и снижение RANTES.

2. Пациенты с подозрением на МВС-Д должны расцениваться как угрожаемые по поражению сердечно-сосудистой при наличии клинико-лабораторных критериев (женский пол, рвота, тромбоцитопения, относительный нейтрофилез, повышение ферритина, креатинина, мочевины) и вне зависимости от тяжести состояния при поступлении требуют госпитализации в ОРИТ.

3. Все дети, перенесшие МВС-Д вне зависимости от тяжести течения заболевания в остром периоде требуют контрольного обследования после выписки из стационара и диспансерного наблюдения в течение 12 месяцев в связи с риском развития разных патологических состояний в исходах: депрессии, астеноневротического синдрома, тромбоцитопатии, поражения сердечно-сосудистой системы, дебюта аутоиммунного заболевания.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности полученных результатов определяется исследованием репрезентативных выборок, применением современных методик и адекватным статистическим анализом. Положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации являются хорошо аргументированными. Основные положения диссертационной работы обсуждены на ежегодных научно-практических конференциях: VIII Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням 2022 (Санкт-Петербург, 2022); Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2023); Гомельский международный конгресс «Инфекционные болезни, микробиология и иммунология» (Гомель, Беларусь, 2023); Международный симпозиум, посвященный юбилею Санкт-Петербургского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера - научная конференция «100 лет с именем Пастера» (Санкт-Петербург, 2023); XIV Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2023).

## **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены и используются в лечебно-диагностическом и педагогическом процессах в СПб ГБУЗ ДГБ №22 (г. Санкт-Петербург), ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница» (г. Иркутск), ГБУЗ НО «Инфекционная клиническая больница №23 г. Нижнего Новгорода» (г. Нижний Новгород).

## **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для



опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в которых отражены результаты и выводы диссертационного исследования.

Получена приоритетная справка на патент на изобретение № 2019123073 от 17.07.19 г. «Способ дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2».

### **Личное участие автора в получении результатов**

Личное участие автора заключалось в самостоятельном анализе литературы по теме диссертационной работы, организации всех этапов исследования, курации большинства пациентов с МВС-Д в острый период заболевания и при катамнестическом наблюдении за переболевшими. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка и обобщение результатов исследования, написание текста диссертации, формулирование выводов и практических рекомендаций, положений, выносимых на защиту.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 5 глав собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Основные положения иллюстрированы 32 таблицами и 17 рисунками. Список литературы содержит 152 библиографических источников, из них 30 отечественных и 122 зарубежных авторов.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В исследование было включено 109 пациентов в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев 29 дней, которые находились на стационарном лечении в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с диагнозами МВС-Д, БК или ИЗС в период с 01.2017 по 12.2022 гг. Распределение больных на группы основывалось на существующих критериях: для МВС-Д (1 группа, n=34) – «Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020)»; для БК (2 группа, n=25) – клинические рекомендации «Слизисто-кожный лимфонулярный синдром [Кавасаки] (синдром/болезнь Кавасаки) у детей», 2016; для ИЗС (3 группа, n=50) – Проект федеральных клинических рекомендаций «Сепсис у детей», 2021.

Первую группу составили 34 ребенка с МВС-Д, средний возраст которых был 9,9 лет (6,5; 13,0), в соотношении мальчик : девочка = 1:2,1.

Во вторую группу вошли 25 детей с БК, средний возраст – 2,2 года (1,0; 4,4), соотношение мальчик : девочка = 2,1:1.

В третью группу – 50 детей с ИЗС, средний возраст – 3,3 года (1,1; 6,4), соотношение мальчик : девочка = 1,8:1.

В период с марта 2022 года по декабрь 2022 года с целью выявления отдаленных последствий МВС-Д было проведено катамнестическое наблюдение за 26 из 34 пациентов, перенесших МВС-Д (76,5%), из них 10 детей прошли углубленное обследование в условиях дневного стационара в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Консультативно-диагностический центр для детей» (СПб ГБУЗ КДЦД) через 1-18 месяцев после выписки из стационара. Катамнестическое наблюдение за детьми 2 и 3 групп не осуществлялось.

В процессе работы использовали два основных метода (таблица 1):

## 1. Клинический:

А) объективный осмотр и динамическое наблюдение пациента с момента госпитализации до выписки из стационара;

Б) работа с медицинской документацией (форма 003/у, форма 027/у).

## 2. Лабораторный:

А) расширенное лабораторное обследование пациента ОРИТ с подозрением на инфекционное заболевание. Дополнительно: определение уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста в сыворотке крови у пациентов 1 и 3 групп; генетическое обследование у 1 группы (полноэкзомное секвенирование с биоинформатическим анализом полученных данных).

Б) Инструментальное обследование (по показаниям).

Таблица 1 – Перечень и объем выполненных исследований у пациентов разных групп

Название исследования	Количество обследованных пациентов		
	1 группа, МВС-Д (n=34)	2 группа, БК (n=25)	3 группа, ИЗС (n=50)
Клиническое наблюдение	34	25	50
Клинический анализ крови (при поступлении, ежедневно в период нахождения в ОРИТ, при выписке)	34	25	50
Биохимический анализ крови (при поступлении, ежедневно в период нахождения в ОРИТ, при выписке)	34	25	50
Коагулограмма (при поступлении)	34	25	50
Ликворограмма	3	4	23
Определение уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста в сыворотке крови	14	1	20
Генетическое обследование	8	3	11
Этиологическое обследование	34	25	50
Рентгенография органов грудной клетки	28	12	44
Эхокардиография	34	22	47
Электрокардиография	34	24	47
УЗИ органов брюшной полости, почек и мочевыводящих путей	33	22	49
Общее количество исследований	324	213	491
Всего	1028		

Примечания: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; УЗИ – ультразвуковое исследование; УЗИ – ультразвуковое исследование.

Принцип расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ STATISTICA, версия 7.0 (StatSoft Inc., США). В начале выборка проверялась на нормальность распределения. При нормальном распределении признаков описание количественных показателей выполнено с указанием среднего ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $\sigma$ ). Достоверность различий между группами оценивали с помощью критериев Краскела-Уоллиса, точного критерия Фишера или критерия  $\chi^2$  Пирсона; при сравнении признаков в зависимых выборках использовали критерий Уилкоксона. Пороговые значения непрерывных показателей определяли с помощью ROC-анализа в пакете SPSS Statistics (IBM, США). При разработке моделей использовался методологический подход, предложенный профессором Григорьевым С.Г. (2003). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV-2, болезнью Кавасаки и инфекционными заболеваниями, протекающими с сепсисом**

В ходе исследования установлено, что пациенты с МВС-Д были значительно старше детей с БК и ИЗС (в 4,5 раза и в 3,0 раза, соответственно;  $p_{\text{общ}} < 0,001$ ). Среди пациентов с МВС-Д мальчиков было в 2,2 раза меньше, чем девочек, по сравнению с группой БК и в 2,0 раза меньше по сравнению с группой ИЗС ( $p_{\text{общ}} = 0,006$ ). В отличие от детей с БК и ИЗС пациенты с МВС-Д имели сопутствующую патологию реже в 3,2 и 2,3 раза соответственно ( $p_{\text{общ}} = 0,146$ ). У 91,2% пациентов с МВС-Д ( $n=28$ ) ИМТ находился в пределах 2SD, у 8,8% - ниже 3SD (что свидетельствовало о дефиците массы тела).

Анализ сроков госпитализации от начала заболевания показал, что дети с ИЗС госпитализировались наиболее рано – в первые 2<sup>е</sup> суток (1; 4) от дебюта в связи с развитием ургентных состояний, в отличие от больных с МВС-Д, направляемых в стационар на 4<sup>е</sup> (3; 6) сутки от появления симптомов и пациентов с БК, которые дольше всех находились на амбулаторном лечении – 6 (3;11) суток ( $p < 0,001$ ). Диагнозами направления в стационар у пациентов с МВС-Д чаще всего были острая респираторная инфекция ( $n=9$ ; 26,5%), острый гастроэнтерит ( $n=6$ ; 17,6%) или острый менингит ( $n=9$ ; 17,6%), всего у 3 человек (8,8%) на догоспитальном этапе был заподозрен МВС-Д.

По тяжести состояния с момента поступления госпитализации в ОРИТ требовали 91,2% пациентов с МВС-Д ( $n=31$ ), 72% детей с БК ( $n=18$ ) и 100% - с ИЗС ( $n=50$ ) ( $p_{\text{общ}} < 0,001$ ). Время от момента поступления пациента в стационар до госпитализации в ОРИТ составило 19,1 (0,7; 28,8) часов для группы пациентов с МВС-Д, 22,7 (0,7; 62,7) часов – для БК и 0,7 (0; 0,7) часа – для ИЗС ( $p_{\text{общ}} < 0,001$ ). Сроки пребывания в ОРИТ для детей с МВС-Д были достоверно больше (на 2<sup>е</sup> суток), чем у больных с БК (3 [2; 5] vs 5 [2; 7]), соответственно, и менее продолжительны (на 2,5 суток), чем у пациентов с ИЗС (5 [2; 7] vs 7,5 [2; 10] соответственно) ( $p_{\text{общ}} = 0,035$ ).

Проведенный анализ показал, что при поступлении 44,1% пациентов с МВС-Д ( $n=15$ ) соответствовали критериям полной формы БК, в отличие от группы ИЗС, в которой ни один ребенок не отвечал критериям полной формы БК ( $p_{\text{общ}} < 0,001$ ;  $p_{1-3} < 0,001$ ). Критериям сепсиса соответствовали 47,1% детей с МВС-Д ( $n=16$ ;) и 24,0% с БК ( $n=6$ ;) ( $p_{\text{общ}} < 0,001$ ;  $p_{1-2} = 0,071$ ).

Для пациентов всех трех групп была характерна фебрильная лихорадка, которая сохранялась в течение 6,5 суток (5; 9) ( $p = 0,425$ ). Наиболее частыми клиническими проявлениями (таблица 2) у пациентов всех групп было поражение кожных покровов (68-96%), желудочно-кишечного тракта (64-74%), катаральные явления (56-84%). У четверти пациентов с МВС-Д и БК имелись симптомы поражения нервной системы (26,5% vs 28,0% соответственно), что было в 2,7-2,9 раза реже, чем у пациентов с ИЗС (76%) ( $p < 0,001$ ).

Для МВС-Д было характерно поражение кожных покровов и слизистых оболочек (91,2%) в виде сыпи (79,4%), двустороннего негнойного конъюнктивита (64,7%), лимфаденопатия (73,5%). У 73,5% детей с МВС-Д развивалась артериальная гипотония. Острое почечное повреждение отмечалось в 26,5%, снижение диуреза менее 2 мм/кг/ч у 85,3%. У 26,5% детей с МВС-Д (n=9) отмечались признаки поражения нервной системы. Эти симптомы были учтены как значимые клинические критерии при МВС-Д и использовались при разработке способа дифференциальной диагностики заболевания с БК и ИЗС.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика частоты клинических симптомов у пациентов с МВС-Д, БК и ИЗС

Симптом	МВС-Д (1) n=34; абс. (%)	БК (2) n=25; абс. (%)	ИЗС (3) n=50; абс. (%)	Уровень значимости, р
Сознание: Ясное Нарушенное	32 (94,1) 2 (5,9)	25 (100) 0 (0,0)	12 (22,0) 38 (76,0)	<0,001
Менингеальные	8 (23,5)	7 (28,0)	32 (64,0)	0,0003
Проводили люмбальную пункцию	3 (8,8)	4 (16,0)	23 (46,0)	0,0003
Кашель	9 (26,5)	13 (52)	27 (54,0)	0,033
Требовали ИВЛ	1 (2,9)	0 (0,0)	29 (58,0)	<0,001
Гипотензия	27 (79,4)	10 (40,0)	6 (12,0)	<0,001
Шок	2 (5,9)	0 (0,0)	17 (34,0)	<0,001
Диарея	13 (38,2)	17 (68,0)	12 (24,0)	0,001

Примечание. n – количество наблюдений; абс. – абсолютное количество случаев, % - доля пациентов; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

В ходе проведенного исследования установлено, что при поступлении у детей с МВС-Д отмечались нормальный уровень лейкоцитов с последующим нарастанием в динамике, тромбоцитопения, относительный нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, абсолютная лимфопения, СОЭ была ускорена незначительно. В биохимическом анализе крови было характерно повышение маркеров воспаления (прокальцитонина, С-реактивного белка, ферритина), незначительная гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, гиперликемия. В

коагулограмме – незначительное повышение фибриногена (таблица 3). В критерии дифференциальной диагностики МВС-Д с БК и ИЗС были включены показатели уровней тромбоцитов и прокальцитонина.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика показателей клинического анализа крови при поступлении в стационар у пациентов с МВС-Д, БК и ИЗС

Показатель	МВС-Д (1) n=34 Me (Q1; Q3)	БК (2) n=25 Me (Q1; Q3)	ИЗС (3) n=50 Me (Q1; Q3)	Уровень значимости, p
Гемоглобин, г/л	121,5 (115; 130)	107 (96; 111)	110,5 (97; 123)	0,0001
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	10 (7,1; 15,1)	16,9 (10; 21,6)	16 (8,8; 25,3)	0,024
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	179,5 (116; 246)	385 (274; 483)	181,5 (99; 262)	<0,001
Нейтрофилы, %	85,4 (80,8; 89)	72,1 (67,2; 79,9)	82,5 (72; 88)	0,001
Нейтрофилы палочкоядерные, %	15,5 (8; 35)	6 (2; 16)	21,5 (12; 35)	0,001
Лимфоциты, %	8,3 (5,6; 13,3)	20,3 (11,3; 26,7)	11,3 (6; 24,5)	0,002
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	22 (10; 30)	38 (32; 50)	28,2 (17; 36)	0,0003
ПКТ, нг/мл	6,2 (1,0; 16,7)	3,82 (1,2; 3,8)	42,6 (15,7; 95,5)	<0,001
Ферритин, мкг/л	44,2 (20,9; 81,8)	21,76 (17,5; 21,8)	33,7 (21,9; 63,4)	0,003
Общий белок, г/л	56 (54; 59)	60 (55; 63)	60 (57; 65,4)	0,012
Креатинин, мкмоль/л	59 (44; 68,5)	32 (26; 43)	55 (40,1; 90)	0,001
КФК-МВ, ед/л	26 (15; 36,1)	42 (27; 56)	45,5 (27; 72,61)	0,004
Коэффициент де Ритиса	1,3 (0,8; 1,5)	2,1 (1,1; 2,5)	2,4 (1,9; 2,4)	<0,001
Протромбин по Квику, %	77,7 (65,8; 90)	84,8 (84,8; 90,8)	57,8 (39,8; 69,7)	<0,0001
МНО	1,1 (1,1; 1,2)	1,1 (1,1; 1,1)	1,5 (1,2; 1,7)	<0,0001

Примечание. ПКТ – прокальцитонин; КФК-МВ креатинфосфокиназа МВ; МНО – международное нормализованное отношение.

Для МВС-Д, в отличие от БК и ИЗС, при инструментальном обследовании было характерно усиление легочного рисунка (47,1%), полисерозит (50,0%), снижение ФВ (62% [57%; 68%] по Тейхольцу) и нарушение ритма сердца (17,6%). У одного ребенка отмечались признаки коронарита (2,9%), у 1 – аневризма межпредсердной перегородки (2,9%).

Анализ данных, полученных при проведении серологических исследований показал, что специфические IgG к SARS-CoV-2 были обнаружены у 91,2% пациентов с МВС-Д, 33,3% - с БК и 62,5% - с ИЗС.

Спектр инфекционных агентов, обнаруженных у пациентов разных групп представлен на рисунке 1.

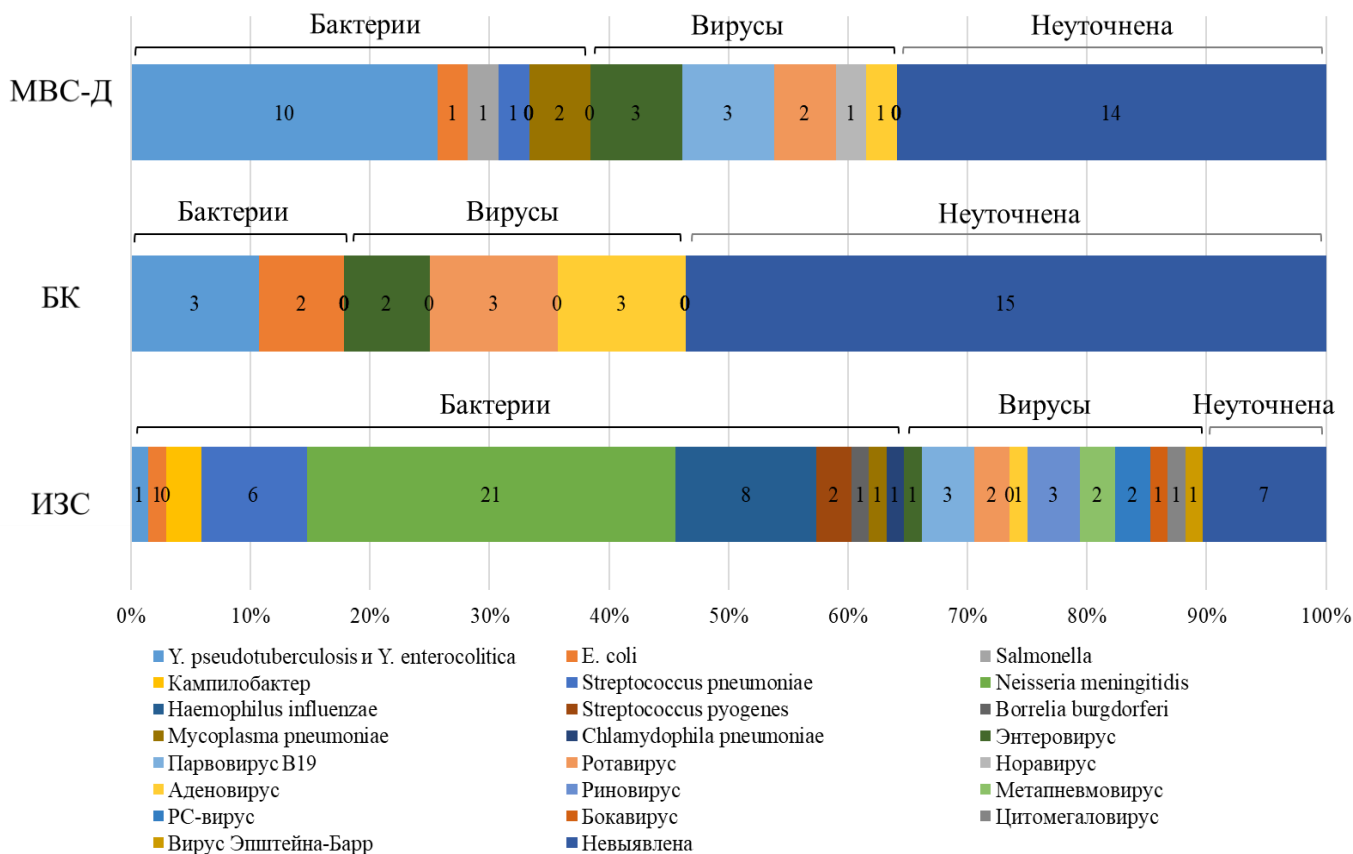


Рисунок 1 – Структура инфекционных агентов, обнаруживаемых у пациентов с МВС-Д, БК и ИЗС.

Анализ исходов клинических случаев, вошедших в исследование, показал, что все дети с МВС-Д (n=34; 100%) и БК (n=25; 100%) и 86% (n=43) детей с ИЗС были выписаны с улучшением/выздоровлением; в группе с ИЗС 14% случаев закончились летальным исходом (n=7).

В отдаленных последствиях перенесенного МВС-Д из наиболее серьезной патологии у пациентов сформировались: аневризма межпредсердной перегородки (1), нарушение ритма сердца (1), ЮИА (1), депрессия (1) и другие состояния.



## Прогностические критерии тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы при мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с SARS-CoV-2, у детей

Для выявления ранних предикторов риска развития тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы, все пациенты с МВС-Д (n=34) были поделены на 2 группы: не получавшие И/В поддержку (1 группа, n=16) и получавшие И/В поддержку (2 группа, n=18). Проведен ROC-анализ с целью расчета пороговых значений, которые можно применять для прогноза развития поражения сердечно-сосудистой системы при МВС-Д (таблица 4).

Таблица 4 – Параметры, ассоциированные с поражением сердечно-сосудистой системы, требующего проведения инотропной и вазопрессорной поддержки, при МВС-Д

Показатель	Значение	Данные ROC-анализа	Se; Sp
<b>Показатель <math>\geq</math> указанного значения свидетельствует о большей вероятности проведения И/В поддержки</b>			
Нейтрофилы, %	$\geq 86$	AUC 0,707 $\pm$ 0,094 с 95% ДИ: 0,522-0,892; p=0,040	66,7; 68,7
Нейтрофилы палочкоядерные, %	$\geq 11$	AUC 0,715 $\pm$ 0,093 с 95% ДИ: 0,533-0,897; p=0,032	83,3; 62,5
Ферритин, мкг/л	$\geq 34$	AUC 0,785 $\pm$ 0,086 с 95% ДИ: 0,616-0,953; p=0,005	88,9; 75,0
Креатинин, мкмоль/л	$\geq 52$	AUC 0,753 $\pm$ 0,084 с 95% ДИ: 0,589-0,918; p=0,012	77,8; 62,5
Мочевина, ммоль/л	$\geq 6$	AUC 0,833 $\pm$ 0,068 с 95% ДИ: 0,701-0,966; p=0,001	66,7; 68,7
<b>Показатель <math>\leq</math> указанного значения свидетельствует о большей вероятности проведения И/В поддержки</b>			
Тромбоциты, $\cdot 10^9$ /л	$\leq 199$	AUC 0,878 $\pm$ 0,061 с 95% ДИ: 0,760-0,997; p<0,001	88,9; 71,2
Лимфоциты, $\cdot 10^9$ /л	$\leq 0,95$	AUC 0,675 $\pm$ 0,097 с 95% ДИ: 0,486-0,865; p=0,081	61,1; 75,0
Лимфоциты, %	$\leq 8$	AUC 0,747 $\pm$ 0,086 с 95% ДИ: 0,578-0,915; p=0,014	61,1; 68,7

Примечание. Se – чувствительность; Sp – специфичность; И/В поддержка – инотропная и вазопрессорная поддержка.

Проведенный анализ показал, что пациенты с МВС-Д, у которых в последствии развивалось поражение сердца, чаще имели патологию других органов и систем (дыхательной, нервной систем, ЖКТ, кожных покровов).

Лабораторно для них было характерны тромбоцитопения, лимфопения, нейтрофилез, повышение уровня ферритина, креатинина и мочевины. У  $\frac{3}{4}$  пациентов развивался полисерозит.

### **Иммунологические и генетические параметры у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV-2**

С целью выявления различий в иммунологическом ответе пациентов с МВС-Д и ИЗС был проведен анализ уровня цитокинов, факторов роста и хемокинов у пациентов с МВС-Д (n=13) и ИЗС (n=19), которые сравнивали с данными показателями здоровых детей в качестве контрольной группы (n=16).

Изученные лабораторные показатели использовали для проведения ROC-анализа с целью расчета пороговых значений, которые можно было бы применять для дифференциальной диагностики МВС-Д и ИЗС (таблица 5).

Таблица 5 – Параметры, ассоциированные с течением МВС-Д и ИЗС

Показатель	Значение	Данные ROC-анализа	Se; Sp
<b>Показатель <math>\geq</math> указанного значения свидетельствует о большей вероятности МВС-Д</b>			
IL-2	$\geq 50$	AUC 0,769 $\pm$ 0,083 с 95% ДИ: 0,607-0,932; p=0,011	69,2; 73,7
IL-5	$\geq 221$	AUC 0,747 $\pm$ 0,088 с 95% ДИ: 0,574-0,920; p=0,019	69,2; 68,4
MIG	$\geq 168$	AUC 0,885 $\pm$ 0,074 с 95% ДИ: 0,740-1,000; p=0,002	84,6; 90,0
<b>Показатель <math>\leq</math> указанного значения свидетельствует о большей вероятности МВС-Д</b>			
RANTES	$\leq 5292$	AUC 0,738 $\pm$ 0,096 с 95% ДИ: 0,550-0,925; p=0,028	61,1; 75,0

Примечание. Se – чувствительность; Sp – специфичность.

Для выявления мутаций в генах проведено полноэкзомное секвенирование с последующим биоинформатическим анализом полученных данных. Найденные редкие варианты в геноме подтверждены секвенированием по Сенгеру. У 4 из 6 обследованных детей были выявлены следующие мутации: IFIH1: с.1641+1G>C (rs35337543) Гетерозигота; ADA2: с.1358A>G (p.Tyr453Cys, rs376785840) Гетерозигота; NOD2: с.947T>C (p.Leu316Pro, rs369732140) Гетерозигота; NOD2:

c.2938dup (p.Leu980ProfsTer2, rs2066847) Гетерозигота; MEFV: c.2084A>G (p.Lys695Arg, rs104895094) Гетерозигота.

### **Способ дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2**

Для проведения дифференциального диагноза между МВС-Д, БК и ИЗС на основании проведённого многомерного математикостатистического анализа и моделирования основных характеристик и особенностей течения данных заболеваний разработана математическая формула. В матрицу обучающей информации были включены признаки анамнеза, объективного осмотра, лабораторных и инструментальных данных – всего более 50 показателей, которые могли быть детерминантами МВС-Д, БК и ИЗС у детей. В итоговую матрицу оказались включенными предикторы, которые показали сильную или близкую к сильной ( $p > 0,5$ ) статистически значимую ( $p < 0,001$ ) связь с МВС-Д, БК и ИЗС.

Для использования способа дифференциальной диагностики МВС-Д, БК и ИЗС проводят клиническо-лабораторное обследование, затем определяют: пол, возраст, поражение кожи и слизистых оболочек, поражение нервной системы, уровень тромбоцитов и прокальцитонина, полученные значения вносят в формулу расчета линейных дискриминантных функций (ЛДФ):

ЛДФ1 (мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2):

$$X_1 * 4,68 + X_2 * 0,66 + X_3 * 2,38 + X_4 * 1,58 + X_5 * 0,03 + X_6 * 0,02 - 12,6;$$

ЛДФ2 (болезнь Kawasaki):

$$X_1 * 6,74 + X_2 * 0,21 + X_3 * 3,63 + X_4 * 2,34 + X_5 * 0,04 + X_6 * 0,02 - 20,22;$$

ЛДФ3 (инфекционное заболевание, протекающее с сепсисом):

$$X_1 * 6,44 + X_2 * 0,32 + X_3 * 1,08 + X_4 * 3,09 + X_5 * 0,03 + X_6 * 0,04 - 11,94;$$

где

X1 – пол: 1 – женский; 2 – мужской,

X2 – возраст: годы,

X3 – поражение кожи и слизистых оболочек: сумма баллов: 0 – нет; 1 балл – сыпь, 1 балл – двусторонний негнойный конъюнктивит и/или склерит; 1 балл – поражение слизистых оболочек ротовой полости и губ и/или сосочковый язык; 1 балл – изменения кожи кистей и/или стоп: плотный отек, яркая эритема кожных покровов,

X4 – поражение нервной системы: сумма баллов: 0 – нет; 1 балл – положительные менингеальные симптомы; 1 балл – наличие очаговой симптоматики,

X5 – уровень тромбоцитов: \*10<sup>9</sup>/л,

X6 – уровень прокальцитонина: нг/мл.

Сравнивают значения показателей ЛДФ1, ЛДФ2 и ЛДФ3: при максимальном значении ЛДФ1, 2 или 3 диагностируют соответственно мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, болезнь Kawasaki или инфекционное заболевание, протекающее с сепсисом.

Использование предлагаемого метода позволяет на основании определения простых и широкодоступных показателей своевременно диагностировать МВС-Д. Точность диагностики в среднем характеризуется достоверностью 85,3%, для первой группы – 82,4%, второй – 88,0%, третьей – 86,0% ( $p < 0,001$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Дифференциально-диагностическими критериями для МВС-Д (в отличие от БК и ИЗС) являются:

- школьный возраст (9,9 лет [6,5; 13,0];  $p < 0,001$ ), женский пол (67,6%;  $p = 0,006$ );
- клинические проявления: поражение кожных покровов и слизистых оболочек (91,2%;  $p = 0,013$ ), лимфаденопатия (73,5%;  $p < 0,001$ ), гипотония (74%;  $p < 0,001$ ), снижение диуреза (85,3%  $p = 0,044$ );

- лабораторные данные: тенденция к тромбоцитопении ( $179,5 \cdot 10^9/\text{л}$  [116; 246];  $p < 0,001$ ), лимфопения ( $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$  [0,7; 1,6];  $p < 0,001$ ), нейтрофилез (85,4 % [80,8; 89];  $p = 0,001$ ), повышение уровня ферритина ( $44,2 \text{ мкг/л}$  [20,9; 81,8];  $p = 0,003$ ).

2. Развитие тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы при МВС-Д, требующего проведения инотропной и вазопрессорной поддержки следует прогнозировать у пациентов (чаще женского пола) при наличии рвоты в дебюте заболевания, выявления в лабораторных показателях: тромбоцитопении, относительного нейтрофилеза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, относительной лимфопении, повышения уровня ферритина, креатинина и мочевины.

3. Иммунологическими критериями для дифференциальной диагностики МВС-Д и ИЗС являются более высокие уровни IL-2 (в 8 раз;  $p = 0,011$ ), IL-5 (в 5 раз;  $p = 0,019$ ), MIG (в 5,7 раз;  $p = 0,002$ ) и более низкие уровни RANTES (в 2,5 раза;  $p = 0,028$ ), что может быть использовано в качестве дополнительных критериев для дифференциальной диагностики между данными состояниями.

4. Дополнительным фактором риска развития МВС-Д является наличие мутации в генах, предрасполагающих к развитию системных воспалительных заболеваний (IFIH1, ADA2, NOD2 – 2 мутации, MEFV).

5. Разработанный алгоритм дифференциальной диагностики МВС-Д, БК и ИЗС, включающий 6 признаков (пол, возраст, поражение кожи и слизистых оболочек, поражение нервной системы, уровень тромбоцитов, уровень прокальцитонина), способствует сокращению сроков верификации точного диагноза (точность диагностики в среднем характеризуется достоверностью 85,3%;  $p < 0,001$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью проведения ранней дифференциальной диагностики МВС-Д, БК и ИЗС и своевременного назначения патогенетической терапии детям с подозрением на МВС-Д требуется комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее оценку наличия сыпи, отека слизистых оболочек, лимфаденопатии, состояния сердечно-сосудистой системы (гипотонии, снижение ФВ ЛЖ и нарушение ритма сердца), оценку функции почек (с расчетом скорости диуреза), определение уровня лейкоцитов, тромбоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, прокальцитонина, СРБ, ферритина. За пациентами с подозрением на МВС-Д должно быть установлено динамическое наблюдение в условиях палаты интенсивной терапии в связи с риском развития жизнеугрожающих состояний.

2. Для определения прогноза развития тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы (требующего проведения инотропной и вазопрессорной поддержки) рекомендуется использовать клинико-лабораторные критерии, включающие пол, наличие рвоты, уровень тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, ферритина, креатинина и мочевины.

3. Иммунологическое обследование с оценкой уровня цитокинов (IL-2, IL-5, MIG, RANTES) может быть вспомогательным методом дифференциальной диагностики, а также оценки выраженности воспалительного ответа.

4. Для проведения дифференциальной диагностики МВС-Д, БК и ИЗС рекомендуется использование формул линейной дискриминантной функции, включающих 6 показателей: пол, возраст, поражение кожи и слизистых оболочек, поражение нервной системы, уровень тромбоцитов и прокальцитонина.

5. После выписки из стационара все дети должны быть направлены под наблюдение педиатра, невролога, кардиолога, гематолога, психолога в течение не менее 12 месяцев.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

- 1. Лобзин Ю.В. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы/ Ю. В. Лобзин, А. А. Вильниц, М. М. Костик, М. К. Бехтерева, А. Н. Усков, Н. В. Скрипченко, И. В. Бабаченко, Д. О. Иванов, Ю. С. Александрович, Ю. Е. Константинова, Е. А. Дондурей, А. И. Конев, В. В. Карасев // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13. – №. 1. – С. 13-20.**
2. Kostic M.M. Heart involvement in multisystem inflammatory syndrome, associated with COVID-19 in children: the multicentre retrospective cohort data/M.M. Kostic, L.V. Bregel, I.S. Avrusin, **J.E. Konstantinova**, A.A. Vilnits [et al.]// *Frontiers in Pediatrics*. – 2022. – 10. – P. 91.
- 3. Скрипченко Н.В. Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoM-2: дифференциальный диагноз в реальной клинической практике / Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, М.К. Бехтерева, Ю.Е. Константинова [и др.] // Практическая медицина. – 2022. – Т. 5, №20. – С. 97-102.**
- 4. Константинова, Ю.Е. Сложности дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, у подростка (клинический случай) / Ю.Е. Константинова, А.А. Вильниц, С.Н. Чупрова, А.И. Конев [и др.] // Педиатр. – 2023. – Т.14, №2. - С. 105-116.**
- 5. Константинова, Ю.Е. Современные представления об эпидемиологии и патогенезе мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2/ Ю. Е. Константинова, А. А. Вильниц, М. К. Бехтерева, Л. А. Алексеева [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2023. – Т.3, №25. – С. 14-22.**
- 6. Аврусин И.С. Предикторы тяжелого течения мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, у детей: результаты ретроспективно-проспективного**

многоцентрового исследования // **И.С. Аврусин, Н.Н. Абрамова, К.Е. Белозеров, А.А. Вильниц, Ю.Е. Константинова [и др.] // Педиатр. – 2023. – Т. 14, № 1. – С. 45-59.**

7. Avrusin I.S. Determination of risk factors for severe life-threatening course of multisystem inflammatory syndrome in children associated with a new coronavirus infection / I.S. Avrusin, N.N. Abramova, K.E. Belozеров, A.A. Vilnits, **J.E. Konstantinova** [et al.] // Children. – 2023. – Vol.10, №8. – P. 1366.

8. Avrusin I.S. Using HScore for Evaluation of Hemophagocytosis in Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 in Children / I.S. Avrusin, N.N. Abramova, K.E. Belozеров, A.A. Vilnits, **J.E. Konstantinova** [et al.] // Biomedicines. – 2024. – Т. 12, №. 2. – С. 294.

9. Бессонова Т.В. Показатели плазменного звена системы гемостаза при педиатрическом мультисистемном воспалительном синдроме/ Т.В. Бессонова, Л.А. Алексеева, А.А. Вильниц, **Ю.Е. Константинова** [и др.] // Журнал инфектологии, приложение 2. – 2022. – Т.4, №14. – С. 18-19.

10. **Константинова, Ю.Е.** Клинико-лабораторная характеристика детей с MIS-C (собственные данные) / **Ю.Е. Константинова**, А.А. Вильниц, М.К. Бехтерева, Л.А. Алексеева, С.М. Харит // Материалы VIII Московского городского Съезда педиатров с межрегиональным и международным участием, 23-25 ноября 2022 года. – С. 49.

11. Маркова К.В. Менингококковая инфекция у детей: особенности дифференциальной диагностики в условиях пандемии COVID-19 / К.В. Маркова, Е.Ю. Скрипченко, Н.В. Скрипченко, **Ю.Е. Константинова**, А.А. Вильниц, Э.А. Мартенс // Материалы XXI Ежегодного Конгресса детских инфекционистов России с международным участием, 15-16 декабря 2022 года. – С. 57.

12. **Константинова Ю.Е.** Различия в клинической картине мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, и инфекционных заболеваний, осложнённых сепсисом, у детей/ **Ю.Е. Константинова**, А.А. Вильниц, М.К. Бехтерева, А.И. Конев // Журнал инфектологии. – 2023. – Т.4, №15, приложение 1. – С.69-70.



**Константинова Ю.Е.** Получена приоритетная справка на патент на изобретение (заявка № 2019123073 от 17.07.19 г.) «Способ дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2» / Ю.Е. Константинова, А.А. Вильниц [и др.].

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

БК – болезнь Кавасаки

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

МВС-Д – мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2 (от англ. *multisystem inflammatory syndrome in children*, MIS-C)

НКИ – новая коронавирусная инфекция (coronavirus disease 2019, COVID-19)

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

IgG – иммуноглобулины G

IL-2 – интерлейкин 2 (от англ. *interleukin 2*)

IL-5 – интерлейкин 5 (от англ. *interleukin 5*)

MIG – монокин, индуцированный интерфероном  $\gamma$

RANTES – хемокин, выделяемый Т-клетками при активации

SARS-CoV-2 – тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2 (от англ. *severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*)