

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ДЕТСКИЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи

Константинова Юлия Евгеньевна

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

3.1.22 – инфекционные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Вильниц Алла Ароновна

Санкт-Петербург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Актуальность исследования.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Определение случая	14
1.2. Этиология и эпидемиология.....	14
1.3. Патогенез	16
1.4. Клиническая картина.....	28
1.5. Дифференциальная диагностика.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Дизайн исследования и общая характеристика пациентов	35
2.2. Методы исследования	36
2.3. Этическая экспертиза	40
2.4. Статистический анализ	40
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С SARS-COV-2, БОЛЕЗНЬЮ КАВАСАКИ И ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПРОТЕКАЮЩИМИ С СЕПСИСОМ.....	42
3.1. Характеристика пациентов	42
3.2. Особенности анамнеза заболевания пациентов	44
3.3. Сравнительная характеристика клинических симптомов заболеваний.....	48
3.4. Сравнительная характеристика лабораторных показателей.....	55
3.5. Результаты инструментального обследования	60
3.6. Результаты этиологического обследования.....	62
3.7. Отдаленные последствия заболевания у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV-2.....	66
ГЛАВА 4. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ТЯЖЕЛОГО ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МУЛЬТИСИСТЕМНОМ	

ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ СИНДРОМЕ, АССОЦИИРОВАННОМ С SARS-COV-2, У ДЕТЕЙ	69
ГЛАВА 5. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У ДЕТЕЙ С МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННОМ С SARS-COV-2	79
5.1. Иммунологический профиль пациентов	79
5.2. Результаты генетического обследования	87
ГЛАВА 6. ПОЭТАПНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С SARS-COV-2, БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С СЕПСИСОМ, У ДЕТЕЙ	90
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	101
ВЫВОДЫ	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112
ПРИЛОЖЕНИЕ А	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность 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) [122]. В настоящее время известно, что данный синдром встречается в различных возрастных когортах, включая новорожденных и молодых взрослых, но значительно реже, чем у детей и подростков [86, 127]. Согласно Feldstein L.R. et al., (2021) МВС-Д развивается у $\leq 1\%$ детей, перенесших НКИ [58], по данным Dufort E.M. et al. (2020) заболеваемость составляет 2 на 100 000 человек в возрасте до 21 года [56], точная заболеваемость неизвестна. Частота синдрома может быть связана с циркулирующим штаммом. Так, Cohen J.M. et al., 2022, рассчитали, что количество случаев МВС-Д при штамме «альфа» было на 95% больше, чем при штамме «омикрон» [48]. По данным литературы 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 [38, 51, 64].

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 ≥ 2 органов и систем, повышение маркеров воспаления, исключение других инфекционных агентов, способных вызвать схожую симптоматику, а также доказательство перенесенной НКИ [139]. С момента начала пандемии COVID-19 для доказательства связи развившегося заболевания с перенесенной НКИ и проведения дифференциального диагноза МВС-Д в основном использовали обнаружение специфических иммуноглобулинов G (IgG) к SARS-

CoV-2, что, однако, на сегодняшний день не показательно, так как IgG к вирусу имеет более 80% населения [24, 117].

В связи с сохраняющимся риском развития МВС-Д из-за высокой скорости мутаций SARS-CoV-2, тенденции к переходу заболевания в сезонную патологию (в осенне-весенний период) и снижением диагностической значимости серологических маркеров НКИ, необходимо совершенствование алгоритма дифференциальной диагностики МВС-Д с другими клинически схожими состояниями, а также разработка критериев прогноза развития неблагоприятных исходов, в том числе поражения сердечно-сосудистой системы.

Степень разработанности темы

Основанием для проведения данного диссертационного исследования послужили результаты научных открытий в области изучения этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений, дифференциального диагноза и терапии МВС-Д [23, 28, 30, 59, 83, 84]. Несмотря на наличие большого числа публикаций, посвященных различным аспектам МВС-Д, до настоящего времени сохраняется значительное количество вопросов, касающихся клинико-лабораторной характеристики, критериев дифференциальной диагностики МВС-Д с другими клинически 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 Кавасаки (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 работы

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.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Достоверность полученных данных обеспечена репрезентативным объемом выборок пациентов, обследованных высокоинформативными, валидными и однозначно интерпретируемыми методами, использованием надежных методов сбора и обработки анализа первичной документации, применением адекватных и современных статистических методов оценки научных данных, полученных в ходе исследования. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации аргументированы результатами выполненных исследований и их адекватной статистической обработкой.

Основные результаты работы доложены и обсуждены

Результаты исследований и основные положения работы были доложены и обсуждены на ежегодных научно-практических конференциях: доклад «Клинико-лабораторные особенности мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2 по данным Детского научно-клинического центра инфекционных болезней», VIII Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, 17-19 мая 2022 (Санкт-Петербург); доклад «Дифференциальная диагностика мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2», Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения», 20-21 апреля 2023 (Санкт-Петербург); доклад «Клинико-лабораторные особенности мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, у детей», Гомельский международный конгресс «Инфекционные болезни, микробиология и иммунология», 13-14.09.2023 г. (Гомель, Беларусь); доклад «Дифференциальный диагноз мультисистемного воспалительного синдрома и иерсиниозной инфекции у детей», Международный симпозиум, посвященный юбилею Санкт-Петербургского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера - научная конференция «100 лет с именем Пастера», 5-7 июня 2023 года (Санкт-Петербург); доклад «Этиологические агенты, выявляемые у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV-2,

синдромом Кавасаки и инфекционными заболеваниями, осложненными сепсисом», XIV Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», 10-11 октября 2023 года (Санкт-Петербург).

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

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 2 статьи 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 том числе 4 статьи в научных изданиях, включённых в базы данных Scopus и Web of Science.

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 катamnестическом наблюдении за переболевшими. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка и обобщение результатов исследования,

написание текста диссертации, формулирование выводов и практических рекомендаций.

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.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Константинова, Ю.Е. 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. Konstantinova, J.E. 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// Frontiers in Pediatrics. 2022.- 10.- 91.
3. Константинова, Ю.Е. 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, Е.Ю. Скрипченко, А.И. Конев, К.В. Маркова, Ю.Е. Константинова// Практическая медицина. - 2022.- 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, К.И. Пшеничная, Д.С. Филиппова// Педиатр. - 2023.- 14 (2). - с. 105-116.

5. Константинова, Ю.Е. 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, О.С. Ефремова, Л.В. Брегель, Г.В. Кондратьев, Е.А. Дондурей, А.А. Вильниц, Ю.Е. Константинова ... М.М. Костик// Педиатр.- 2023.- Т. 14.- № 1.- С. 45-59.

6. Konstantinova, J.E. 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, G.V. Kondratiev, L.V. Bregel, O.S. Efremova, A.A. Vilnits, J.E. Konstantinova, E.A. Isupova, T.L. Kornishina, V.V. Masalova, E.Yu. Felker, O.V. Kalashnikova, V.G. Chasnyk, Y.S. Aleksandrovich, M.M. Kostik// Children. - 2023.- 10 (8). - 1366. - Scopus (Q2)

7. 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, О. С. Глотов, Е. С. Егорова // Медицина экстремальных ситуаций.- 2023.- 3 (25).- С.14-22.

8. Konstantinova, J.E. 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, L.V. Bregel, O.S. Efremova, A.A. Vilnits, J.E. Konstantinova, E.A. Isupova, T.L. Kornishina, V.V. Masalova, O.V. Kalashnikova, V.G. Chasnyk, Y.S. Aleksandrovich, D.O. Ivanov, M.M. Kostik// Biomedicines. – 2024. – Т. 12. – №. 2. – С. 294.

9. Константинова, Ю.Е. Показатели плазменного звена системы гемостаза при педиатрическом мультисистемном воспалительном синдроме/ Т.В.

Бессонова, Л.А. Алексеева, А.А. Вильниц, Ю.Е. Константинова, Н.Е. Монахова, Г.Ф. Железникова, А.А. Жирков // Журнал инфектологии, приложение 2.- 2022.- 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. Константинова, Ю.Е. 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.- 4 (15), приложение 1.- С.69-70.

13. Константинова, Ю.Е. Способ дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2. Заявка № 2019123073 от 17.07.19 г.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение случая

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 года объявила пандемию COVID-19, и практически сразу после публикации первых статистических отчетов о заболеваемости этой инфекцией стало ясно, что тяжело болеют НКИ и умирают от нее в большинстве случаев взрослые. Дети переносят болезнь легче. В одном из ретроспективных исследований, включавших 2135 детей, показано, что лишь около 5% пациентов имели тяжелое течение и только 1 ребенок погиб [55].

Первая работа, посвященная МВС-Д была опубликована 8 мая 2020 года в Великобритании. В течение 10 дней были госпитализированы 8 пациентов с гипервоспалительным шоком. Клиника заболевания соответствовала критериям неполной формы БК, синдрому шока при БК или синдрому токсического шока (СТШ). Сопутствующей патологии дети не имели, при этом у 4 пациентов был семейный контакт с больным COVID-19 [122]. В ответ на публикацию в стране было выпущено предупреждение о тяжелом заболевании у детей, протекающем подобно БК, после недавно перенесенной НКИ [67, 135]. Аналогичные данные были опубликованы и в других странах, первыми были Франция, Италия и США [134].

В настоящий момент МВС-Д принято расценивать как состояние, развивающееся в течение 2-6 недель после перенесенной НКИ (вне зависимости от ее тяжести), и характеризующееся выраженным воспалительным ответом с поражением ≥ 2 органов и систем (преимущественно кожных покровов, слизистых оболочек, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта) [139].

1.2. Этиология и эпидемиология

Доказательством связи развившегося заболевания с перенесенной НКИ послужило обнаружение специфических иммуноглобулинов G (IgG) к новому коронавирусу у большинства пациентов. Маркеры острой инфекции (IgM к

SARS-CoV-2 и выделение РНК SARS-CoV-2) отмечались лишь у 5-10% больных детей [3, 11, 13, 14, 24, 25, 75, 81]. Gruber C. et al. (2020) обнаружили, что у детей с МВС-Д по сравнению с реконвалесцентами COVID-19 определялись более высокие уровни IgG и более низкие уровни IgM, уровни IgA оставались высокими, как при острой инфекции. Полученные данные доказывали факт перенесенной НКИ за несколько недель до дебюта МВС-Д [65].

К 15 мая 2020 года (в течение месяца после регистрации первого случая синдрома) в Европе и Великобритании было зарегистрировано 230 случаев МВС-Д и 2 летальных исхода (0,87%) – в Великобритании и во Франции [57].

По состоянию на 3 января 2024 года в США зарегистрировано 9633 случая МВС-Д, погибло 79 детей (0,83%). Около 46% пациентов были в возрасте от 5 до 11 лет, преобладали мальчики (60%). Около 57% пациентов были латиноамериканского происхождения (2358 детей) и афроамериканцы нелатиноамериканского происхождения (2720 человек) [42].

В Канаде зарегистрировано 269 случаев МВС-Д в период с марта 2020 г. по октябрь 2021 г., из них у 142 человек (53%) подтверждена связь с перенесенной НКИ; средний возраст – 6 лет, преобладали мальчики (58%), в ОРИТ госпитализированы 36% пациентов [132].

С момента обнаружения новый коронавирус претерпел несколько видов мутаций. На сегодняшний день существует несколько вариантов возбудителя COVID-19: «альфа» (B.1.1.7), «бета» (B.1.351), «гамма» (P.1), «дельта» (B.1.617.2), «дельта плюс» (AY.1), «омикрон» (B.1.1.529). В настоящее время циркулируют различные варианты, мутировавшие от штамма «омикрон» [21, 47, 68, 99]. Стали появляться данные о связи варианта SARS-CoV-2 и частоты регистрации синдрома. Например, в США наибольшее количество случаев отмечалось в период с октября 2020 по май 2021 года, вслед за подъемом заболеваемости НКИ, вызванной вариантом «альфа». Вторая «волна» МВС-Д пришлась на сентябрь-ноябрь 2021 в период циркуляции «дельта»-варианта, третья – с декабря 2021 по март 2022 года сразу за вариантом «омикрон». С февраля 2023 регистрируются единичные случаи МВС-Д [42].

В Канаде также было несколько пиков заболеваемости: в мае 2020 (уханьский вариант), затем 2 волны с ноября 2020 по март 2021 (вариант «альфа») и в мае 2021, далее – данных нет [132].

В Великобритании по сравнению с волной, вызванной вариантом «альфа», количество случаев МВС-Д было ниже на 56% при варианте «дельта» в период до введения массовой вакцинации, на 66% ниже при варианте «дельта» в период после начала массовой вакцинации, на 95% при «омикрон» варианте [48].

Схожие данные получены в Австралии. В период с мая 2020 года по апрель 2022 года выявлено 95 случаев МВС-Д. Частота заболеваемости МВС-Д на 10000 обращений составила: 10 (3-26) случаев до варианта «дельта» (n=4), 5 (4-7) случаев в период циркуляции «дельта»-варианта (n=30) и 0,8 (0-1) случая – в период варианта «омикрон» (n=61) [92, 93].

Зависимость частоты МВС-Д от подъема заболеваемости НКИ косвенно свидетельствует в пользу этиологической роли варианта SARS-CoV-2 в патогенезе синдрома. Генетический вариант вируса SARS-CoV-2, вероятно, связан с риском развития МВС-Д [23, 113].

В России официальных данных о частоте МВС-Д нет. Костиком М.М. и соавт. был проведен анализ данных 122 детей с МВС-Д в возрасте 8,9 (5,3; 11,8) лет, больше половины были мальчики (56,6%). В ОРИТ были госпитализированы 45,1% пациентов [83, 84].

1.3. Патогенез

Понимание механизмов развития МВС-Д является областью активных исследований. Ввиду высокого клинического сходства с БК, синдромом активации макрофагов и синдромом высвобождения цитокинов в начале пандемии было высказано предположение, что МВС-Д имеет подобные данным заболеваниям патогенетические черты. Однако, исследователи вскоре пришли к выводу, что синдром, вероятно, все же имеет отличный от данных состояний механизм развития [6, 22, 23, 29, 30, 78, 83, 112, 128].

В первую очередь предполагается постинфекционный процесс на основе роста количества случаев МВС-Д одновременно с пиком случаев COVID-19, а также по временной связи развития первых симптомов заболевания после перенесенной НКИ [78, 124].

Коронавирусы представляют собой одноцепочечные РНК-вирусы [23, 93, 95]. Легкие, сердце, печень, почки, тонкий кишечник и яички являются тропными органами, в них наблюдается высокая экспрессия рецептора-мишени – ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2) (от англ. *angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2) [63, 69, 90, 129, 150]. За связь вируса с АПФ-2 отвечает шиповидный белок (спайковый белок, от англ. *spike protein*, S-белок), расположенный на поверхности SARS-CoV-2. При этом S-белок имеет две субъединицы: S1 ответственна за связывание с рецептором, а S2 – за слияние вируса с клеткой под влиянием мембрано-связанной сериновой протеазы (от англ. *transmembrane protease, serine 2*, TMPRSS2) (рисунок 1) [73, 125, 141, 174].

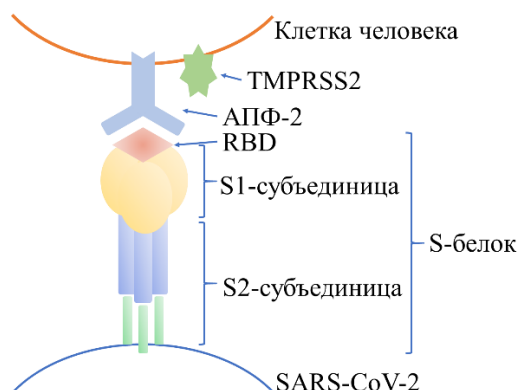


Рисунок 1 – Схематичное представление процесса связывания SARS-CoV-2 с клеткой человека: взаимодействие S-белка и АПФ-2. TMPRSS2 – мембрано-связанная сериновая протеаза; АПФ-2 – ангиотензин-превращающий фермент-2; RBD – рецептор-связывающий домен, расположенный на S1-субъединице шиповидного белка (от англ. *receptor-binding domain*, RBD). Адаптировано из Huang Y. et al. (2020) [73].

В настоящее время распространены следующие теории патогенеза МВС-Д: нарушения в работе врожденного иммунного ответа на инфекцию; аутоиммунный ответ, возникающий в результате перекрестной реакции между вирусными антигенами и антигенами хозяина; ответ на продолжающуюся репликацию вируса

в нераспознанных вирусных резервуарах; теория суперантигена; антителозависимое усиление инфекции. Не исключено также влияние генетической предрасположенности. В реальности, скорее всего, имеют место одновременно несколько механизмов развития МВС-Д [14, 94, 98, 107].

Согласно теории антителозависимого усиления инфекции (АЗУ), описанной для возбудителей ВИЧ-инфекции, кори, лихорадки денге, лихорадки Эбола, респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, антитела против SARS-CoV-2 могут быть одним из факторов заболевания [33, 45, 88, 121, 130, 131, 144]. Существуют два основных пути реализации АЗУ. Согласно первому, часть антител, вырабатываемых при встрече с патогеном, обладает низкой аффинностью (сродством к антигену) и не могут полностью блокировать вирус – ненейтрализующие антитела (нАТ). При повторном проникновении вируса в организм, нАТ способствуют легкому проникновению патогена в моноциты или макрофаги посредством связывания с рецепторами FcγRIIa, расположенными на поверхности клеток иммунной системы. Вирус, проникнув внутрь клетки, реплицируется, а его копии распространяются по организму, обуславливая клиническую картину гипервоспалительного ответа (рисунок 2) [88, 138].

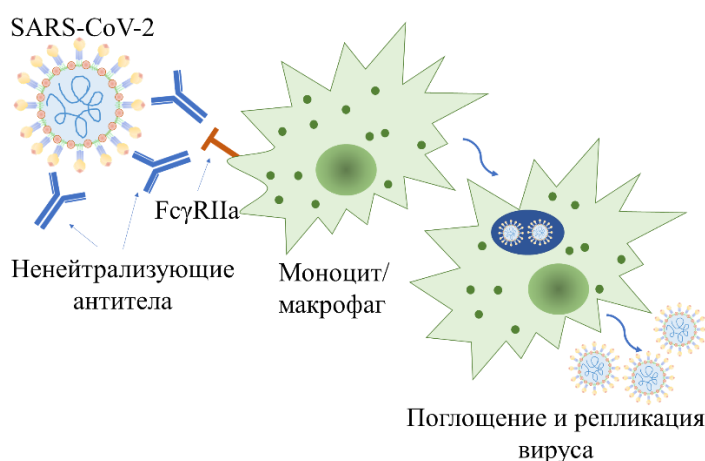


Рисунок 2 – Схематичное представление антителозависимого усиления инфекции: связывание SARS-CoV-2 ненейтрализующими антителами → представление вируса клетке → поглощение вируса моноцитом/макрофагом → репликация вируса внутри клетки → высвобождение копий SARS-CoV-2. Адаптировано из Lee W.S. et al. (2020) [88].

Второй путь развития АЗУ заключается в образовании иммунных комплексов нАТ-вирус, который оседает на тканях и запускает каскад иммунных реакций (активация клеток врожденного иммунитета, системы комплемента). Большая выработка медиаторов воспаления может способствовать повышенной проницаемости сосудов, лихорадке, шоку и развитию серьезных полиорганных повреждений (рисунок 3) [53].

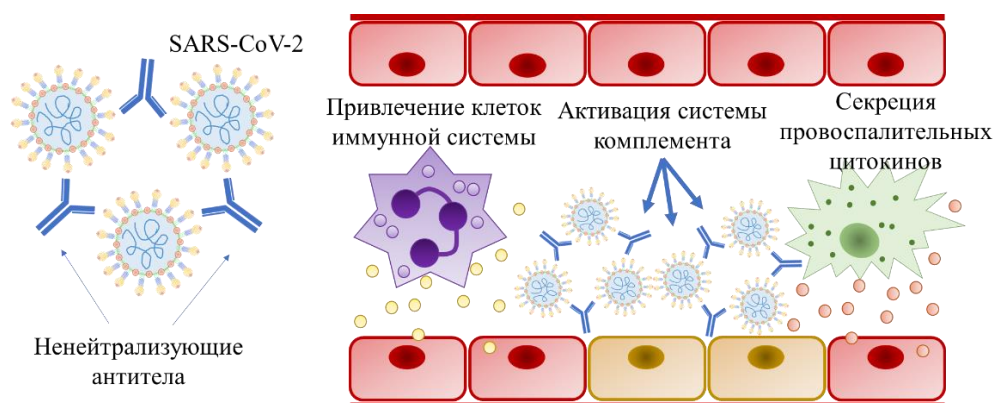


Рисунок 3 – Схематичное представление антителозависимого усиления инфекции: связывание SARS-CoV-2 ненейтрализующими антителами → образование иммунных комплексов и оседание их в тканях → развитие гипериммунной реакции. Адаптировано из Lee W.S. et al. (2020) [88].

Теория АЗУ при SARS-CoV-2 доказана лишь *in vitro* и на моделях с животными. Были получены противоречивые данные о возможности SARS-CoV-2 инфицировать макрофаги и моноциты и реплицироваться в них, поэтому вопрос возможности развития АЗУ с участием Fc-рецепторов остается дискуссионным [74, 144]. Что касается нАТ, то они обнаруживаются в небольшом количестве, плохо распознают вирус и не связываются с ним, соответственно, не образуют иммунных комплексов, способных привести к выраженной воспалительной реакции. Кроме того, для развития МВС-Д в таком случае требовалась бы либо продолжительная циркуляция вируса в организме (в течение нескольких недель), либо повторное инфицирование [31, 41, 88, 121].

Во врожденном иммунном ответе важную роль играют нейтрофилы, одной из функций которых является образование внеклеточных ловушек нейтрофилов (от англ. *neutrophil extracellular traps*, NETs): нейтрофилы во внеклеточном

пространстве формируют фибриллы (нити), опутывающие патоген и препятствующие его распространению. Нити формируют сеть из бесклеточной ДНК, гистонов и содержимого гранул нейтрофилов, включая бактерицидные белки и ферменты. Этот процесс называется нетозом (от англ. *NETosis*). NETs вовлечены в патофизиологию широкого спектра воспалительных и протромботических состояний, таких как сепсис, тромбоз и дыхательная недостаточность. Генерация NETs нейтрофилами может стимулироваться многими вирусами. Неконтролируемый нетоз может вызвать гипериммунные реакции и привести к чрезмерному системному воспалительному ответу, наблюдаемому при МВС-Д [61, 75, 103, 137, 152].

Еще одним механизмом развития МВС-Д считают вирусную мимикрию под клетки хозяина, т.е. распознавание антителами или Т-клетками собственных антигенов, приводящее к образованию аутоантител, что характерно для различных аутоиммунных и воспалительных заболеваний, а также в ответ на некоторые вирусные инфекции [75]. Gruber C. et al. (2020) обнаружили у пациентов с МВС-Д IgG к аутоантигенам (аАГ) характерным для системной красной волчанки и болезни Шегрена (анти-La), идиопатических воспалительных миопатий (анти-Jo-1). Аналогичным образом была идентифицирована реактивность IgA к аутоантигену Jo-1 [65]. Porritt R. A. et al. (2021) были идентифицированы три аАГ как связанные с МВС-Д: UBE3A, ECE1 и RBM38. Также авторы наблюдали тканеспецифические аАГ в таких органах как кишечник, сердце, эндотелий и скелетные мышцы, что отражает соответствующие симптомы при заболевании [114].

МВС-Д имеет сходные клинические черты с синдромом токсического шока, выраженными воспалительными реакциями в ответ на попадание в организм экзо- и эндотоксинов бактерий и белков вирусов (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Yersinia pseudotuberculosis*, ВИЧ, вирус бешенства и др.). На основании этого была выдвинута гипотеза о роли суперантигена (сАГ) в патогенезе МВС-Д [14, 17, 31, 35, 44, 60, 62, 87, 96, 100, 106, 146]. Суперантиген способен вызывать неспецифическую активацию от 2 до 30% Т-лимфоцитов, когда при обычной

инфекции активируются менее 0,01% клеток. Попадая в кровоток, сАГ связывает молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (от англ. *major histocompatibility complex*, *MHC*), расположенного на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК), и вариательной частью α - или β - цепи Т-клеточного рецептора напрямую (без процессинга и презентации сАГ на поверхности АПК). Активированные Т-лимфоциты, в свою очередь, вырабатывают провоспалительные цитокины и хемокины, инициируя гипериммунное воспаление (рисунок 4) [46, 88, 91, 133].

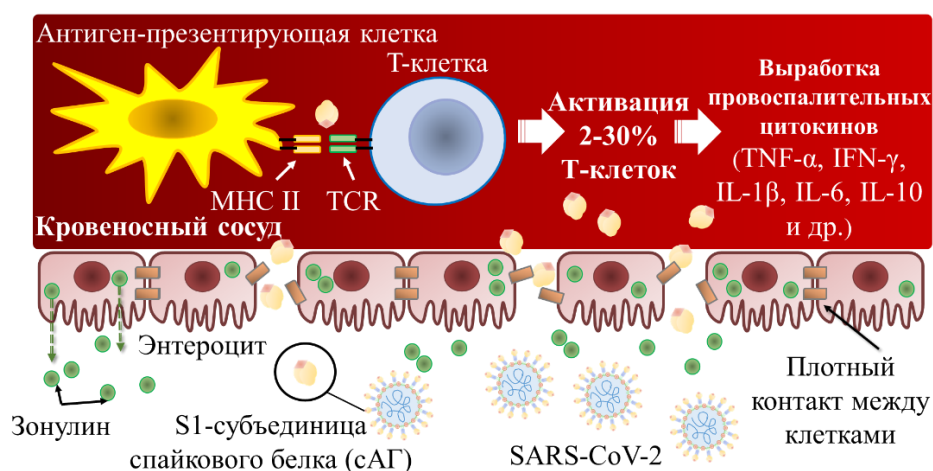


Рисунок 4 – Схематичное представление теории суперантигена как патогенеза МБС-Д: персистенция SARS-CoV-2 в кишечнике → высвобождение зонулина → разрушение межклеточных контактов и повышение проницаемости кишечника → проникновение S1-субъединицы S-белка вируса в кровоток (в роли суперантигена) → соединение молекул МНС II, расположенных на АПК, с S1-субъединицей вируса и активация Т-лимфоцитов через TCR → развитие гипериммунной реакции. Адаптировано из Porritt R. A. et al. [114], Yonker L.M. et al. (2021) [145].

Было обнаружено высокое сходство S1-субъединицы шиповидного белка SARS-CoV-2 и фрагмента стафилококкового энтеротоксина типа В, который является сАГ [46, 76, 88, 101, 114, 117].

В пользу теории сАГ также свидетельствует длительная персистенция SARS-CoV-2 в кишечнике пациентов с МБС-Д (подтверждаемая методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) кала) и циркуляция S1-субъединиц S-белка вируса в крови (метод Simoa). Yonker L. M. et al. (2021) показали, что у детей с

МВС-Д длительное присутствие SARS-CoV-2 в желудочно-кишечном тракте приводило к высвобождению зонулина, биомаркера кишечной проницаемости, с последующим попаданием антигенов SARS-CoV-2 в кровоток и развитием гипервоспаления. В качестве подтверждения роли S1-субъединицы вируса в патогенезе синдрома, был описан клинический случай ребенка с МВС-Д. Пациент получил необходимую терапию согласно протоколам лечения заболевания (внутривенный иммуноглобулин человека, системные глюкокортикостероиды, антагонист рецептора IL-1), однако, без эффекта. Ребенок продолжал лихорадить, сохранялись маркеры воспалительной реакции, определялась высокая концентрация S1-субъединицы в плазме и высокая концентрация зонулина в плазме. Была начата терапия ларазотидом (блокатор зонулиновых рецепторов, препятствует разрушению межклеточных контактов), на фоне чего снизилась антигенная нагрузка и улучшилось самочувствие пациента [145].

Исследования образцов периферической крови пациентов с VDC-L путем иммуносеквенирования выявили наличие экспрессии гена TRBV11-2+, коррелирующей с тяжестью МВС-Д и уровнями цитокинов в сыворотке крови, что характерно для иммунного ответа, вызванного суперантигеном [85, 107, 115]. Полученные данные согласуются с результатами исследований, проведенных Moreews M. et al. (2021) и Malik A. et al. (2022): генетические факторы (экспансия и активация гена TRBV11-2+) изменяют разнообразие рецепторного состава Т-клеток у детей с МВС-Д, которые могут быть в свою очередь индуцированы суперантигеном [95, 102].

Цитокины и хемокины играют жизненно важную роль в инициации, пролонгации или подавлении иммунного ответа при любой инфекции, в т.ч. и при COVID-19. Уровень IL-6 повышен у больных с тяжелым МВС-Д и детей с сепсисом. Уровни IL-1 и IL-8 при МВС-Д повышены незначительно по сравнению с БК. Продукции TNF- α , IFN- γ и IL-10 при МВС-Д по сравнению с БК, наоборот, увеличена. Повышение IL-17 характерно для БК, а не для МВС-Д. Важно отметить, что уровни цитокинов и хемокинов могут значительно различаться в

исследованиях, в которых используются разные пропорции возрастных когорт, сроки отбора проб или методы диагностики [27, 37, 49, 112, 128, 151].

Diorio C. et al. (2020) были проанализированы 3 группы пациентов (n=20): с МВС-Д (n=6), легкой и тяжелой формой НКИ (n=5 и n=9 соответственно). Установлено, что сумма уровней TNF- α и IL-10 была значительно выше у пациентов с МВС-Д, чем с тяжелой формой НКИ, что косвенно указывало на нарушение функции врожденного иммунитета. Уровень растворимого комплекса комплемента C5b-9 (маркер сосудистого повреждения) несколько был значительно выше у детей с тяжелой формой НКИ, ниже при МВС-Д и оставался в пределах нормы при легкой форме COVID-19. В мазках периферической крови шизоциты определялись у 67% человек с легкой формой НКИ, 80% - с тяжелой формой НКИ и в 100% - с МВС-Д [54].

Porritt R. A. et al. (2021) отмечали тяжелую Т-клеточную лимфопению, высокую активацию Т-клеток и увеличение CX3CR1⁺ CD8⁺ Т-клеток при МВС-Д. При данном синдроме наблюдалось повышение уровней IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 и IL-1 β , причем у тяжелобольных пациентов нарушения регуляции были более выраженные, чем у пациентов с легким течением. Общий цитокиновый профиль был схож при МВС-Д и БК, за исключением IL-8, который при БК был в пределах нормы. По данным протеомного анализа были выявлены маркеры воспаления и алармины (молекулярный фрагмент, ассоциированный с клеточным повреждением), такие как SERPINA3, СРБ, гаптоглобин, зонулин, липополисахарид-связывающий белок, CD14, S100A8 и S100A9 (кальпротектин) [114].

Для пациентов с МВС-Д характерно поражение сердца в виде вальвулита, расширения и аневризм коронарных артерий, дисфункции миокарда и фульминантного миокардита. Повреждение миокарда, вероятнее всего, возникает в результате связи вируса с рецепторами АПФ-2, расположенных на эндотелиальных клетках артерий и вен, и непосредственного вирусного поражения кардиомиоцитов [69, 129, 150]. Высвобождение воспалительных цитокинов способствует разрушению сосудистого матрикса и потере структурной

целостности сосудов, что приводит к расширению коронарных артерий и образованию аневризм [151]. Патологоанатомические исследования аутопсийного материала от больных с МВС-Д подтверждают наличие воспалительных инфильтративных изменений в миокарде и обнаруживают высокую вирусную нагрузку в сердечной мышце больных [149]. Blondiaux E. et al. (2020) проанализировали результаты МРТ сердца у 4 больных с МВС-Д с вовлечением сердечно-сосудистой системы, и обнаружили диффузный отек миокарда без признаков, указывающих на замещающий фиброз или очаговый некроз [40].

Ramaswamy A. et al. (2021) высказали предположение о роли дополнительного инфекционного агента в реализации МВС-Д. Авторы рассматривали вероятность триггерной роли дополнительного инфекционного агента у пациента, ранее перенесшего НКИ. Суперинфекция может спровоцировать острый воспалительный эпизод МВС-Д. И, хотя признаков реактивации вирусов герпеса или признаков продолжающейся вирусной или бактериальной инфекции в периферической крови у пациентов, вошедших в исследование, обнаружено не было, данная теория также требует дальнейшего изучения [117].

Растет число публикаций о возможной роли генетической предрасположенности к развитию МВС-Д: проводятся исследования генов, которые могут быть задействованы при реализации выраженной воспалительной реакции (таблица 1) [36, 39, 43, 50, 136, 148].

В то время как этиологическая роль SARS-CoV-2 в развитии МВС-Д у детей практически не вызывает сомнения, все еще остается много нерешенных вопросов, касающихся патогенеза синдрома. В настоящее время продолжают работы по выявлению иммунологических механизмов в развитии и течении МВС-Д, уточняются аспекты, связанные с врожденным и адаптивным звеньями иммунитета. Проведение дальнейших исследований патогенеза МВС-Д – необходимое условие для оптимизации диагностических и терапевтических мероприятий, способствующих предотвращению тяжелых последствий данного заболевания.

Таблица 1 – Гены, нарушения в работе которых предположительно связаны с развитием МВС-Д. Адаптировано из Davalos V. et al. (2022) [50]

Обозначение	Название	Функция	Роль в патогенезе МВС-Д	Ссылка на источник
ADCY3	Аденилатциклаза 3	Катализирует синтез циклического АМФ (цАМФ) из АТФ. Связан с риском развития ожирения, сахарного диабета, хронических воспалительных заболеваний.		[50]
AIM2	Белок при меланоме 2 (отсутствует)	Собирает макромолекулярный воспалительный комплекс.	Запускает каспазу-1 и высвобождает провоспалительные цитокины (IL-1 β и IL-18).	[50, 97]
CUL2	Куллин-2	Медиатор воспаления.		[50]
CX3CR1+	С-Х3-С мотив хемокинового рецептора 1	Выполняет функции в иммунном ответе, воспалении, клеточной адгезии и хемотаксисе.	Синтез провоспалительных цитокинов.	[114, 115]
CYREN	Регулятор клеточного цикла NHEJ	Специфический для клеточного цикла регулятор классического негомولوجичного соединения концов (NHEJ) репарации двухцепочечного разрыва ДНК (DSB).		[34, 50]
ECE 1	Эндотелинпревращающий фермент 1	Мутации в этом гене связаны с пороками сердца и вегетативной дисфункцией.	Поражение сердечно-сосудистой системы.	[65]
ITPKC	Инозитол-1,4,5-трифосфат-3-киназа C	Участвует в синтезе ферментов, катализирующих фосфорилирование инозитол-1,4,5-трифосфата в 1,3,4,5-тетраakisфосфат.	Регулирует активацию Т-клеток. Связан с болезнью Kawasaki.	[75, 111]
GPR111	Сопряжённый с G-белком рецептор 111	Член рецепторов, связанных с G-белком адгезии (aGPCRs).	Участвует в индукции толерантности, гранулопоэзе и контроле цитотоксичности.	[50]
HLA-DRB1	Главный комплекс гистосовместимости, класс II, DR бета 1	Кодирует бета-цепь молекулы МНС II.	Связан с тяжестью COVID-19 у взрослых.	[50]

Продолжение таблицы 1

Обозначение	Название	Функция	Роль в патогенезе МВС-Д	Ссылка на источник
KIF13A	Член семейства кинезинов 13A	Моторный белок, опосредует транспорт рибонуклеопротеинов вируса гриппа А и белка аренавируса.		[50]
NDST2	N-деацетилаза и N-сульфотрансфераза 2	Фермент, отвечающий за переработку полимеров глюкозамина и гепарина.		[50]
P2RX4	Пурегенетический рецептор P2X	Играет ключевую роль на начальных этапах активации Т-клеток. Участвует в базальной активности Т-клеток без стимуляции TCR/CD3. Способствует дифференцировке и активации Th17 посредством экспрессии орфанного рецептора C/RORC, связанного с ретиноевой кислотой.	Поражение сердечно-сосудистой системы.	[65, 66]
PM20D1	Пептидаза M20, содержащая домен 1	Фермент, регулирующий выработку N-жирных ацил-аминокислот. Считается геном, связанным с метаболическими заболеваниями, а также нейродегенеративными расстройствами.	Способствует развитию аутоиммунных и аллергических реакций.	[50]
SH2D1B	SH2 domain containing 1B	Белок-адаптер для семейства рецепторов сигнальных молекул активации лимфоцитов, усиливает иммунные ответы на антигены, включая вирусные белки, такие как ВИЧ-Gag.	Усиливает врожденный и адаптивный иммунный ответ на антигены.	[50]
TRBV11-2	Бета-переменная Т-клеточного рецептора 11-2	Предполагается, что участвует в сигнальном пути рецепторов, расположенных на поверхности клеток; является частью рецепторного комплекса Т-клеток.	Изменяет разнообразие рецепторного состава Т-клеток.	[95, 102, 110]
ZEB2	Zinc finger E-box binding homeobox 2	ДНК-связывающий репрессор транскрипции.	Участвует в терминальной дифференцировке популяций эффекторных Т-клеток и Т-клеток памяти при инфекции и в развитии дендритных клеток, моноцитов, В-клеток, натуральных киллеров и макрофагов.	[50]

Продолжение таблицы 1

Обозначение	Название	Функция	Роль в патогенезе МВС-Д	Ссылка на источник
TSPAN13	Transmembrane 4 Superfamily Member 13	Участвует в регуляции развития, активации, роста и перемещения клеток.	Поражение желудочно-кишечного тракта.	[65]
FCGR2A	Fc Gamma Receptor IIa	Участвует в процессе фагоцитоза и выведении иммунных комплексов.	Участвуют в выработке антител или выведении иммунных комплексов.	[75, 82, 89, 110]
CD40LG	Ген-лиганд CD40	Регулирует функцию В-клеток путем вовлечения CD40 на поверхности В-клеток. Переключает классы иммуноглобулинов, связан с гипер-IgM синдромом.		
BLK	В-лимфоидная тирозинкиназа	Участвует в пролиферации и дифференцировке клеток. Белок играет роль в передаче сигналов с рецепторов В-клеток и развитии В-клеток.		

1.4. Клиническая картина

Понимание общих механизмов развития гипериммунного ответа при МВС-Д объясняет широкий спектр клинических симптомов заболевания. МВС-Д протекает в среднетяжелой или тяжелой форме.

Dufort E. M et al. (2020) проанализировали 99 случаев МВС-Д у детей в возрасте от 6 до 12 лет, 54% пациентов были мужского пола. Наиболее частым сопутствующим заболеванием было ожирение. В ОРИТ были госпитализированы 80% пациентов, искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) требовали 10% детей, экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) – 1 ребенок. У 32% детей был обнаружен перикардальный выпот и у 9% - аневризмы коронарных артерий. Погибли 2 человека (2,02%), ни один из них не получал терапию внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) или глюкокортикоиды (ГКС) [56].

Feldstein L. R. et al. (2020) сообщили о 186 пациентах с МВС-Д. Основные симптомы включали желудочно-кишечные (92%), сердечно-сосудистые (80%), кожно-слизистые (74%) и респираторные (70%) проявления. Коронарные аневризмы были обнаружены у 8% пациентов. Около 80% пациентов были госпитализированы в ОРИТ, 20% нуждались в ИВЛ. Большинство пациентов получали терапию ВВИГ (77%), системными ГКС (49%) и антагонистом рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra) или ингибитором интерлейкина-6 (IL-6) (20%). Погибли 4 пациента (2,15%), 2 из которых имели сопутствующую патологию, а трое получали ЭКМО [58].

Kaushik A. et al. (2020) провели анализ 16 исследований с участием 655 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 20 лет. Средний возраст составлял 8 лет, 55% пациентов были мужского пола. Около 23% детей имели сопутствующие заболевания, среди которых чаще отмечались ожирение/избыточный вес, респираторная и сердечно-сосудистая патология. Наиболее частыми проявлениями были лихорадка и желудочно-кишечные симптомы. Поражение сердца диагностировали у 55% пациентов. По данным ЭхоКГ у 73% пациентов отмечалось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), <55%

примерно у 32% этих пациентов. У большинства пациентов сердечная функция восстановилась к моменту выписки из стационара [78].

Bautista-Rodriguez C. et al. (2021) проанализировали 183 истории болезни пациентов с МВС-Д. Большинство пациентов можно было разделить на три категории: шок, полная форма БК и неполная форма БК. Пациенты, госпитализированные с шоком, имели тенденцию к тромбоцитопении, более высокий уровень СРБ, ферритина, D-димера и NT-proBNP. Среди детей данной группы также отмечалась тенденция к поражению сердца, они чаще требовали проведения ИВЛ и инотропной поддержки. Пациенты с МВС-Д, схожим клинически с БК были младше, имели более низкие уровни воспалительных маркеров и более короткие курсы госпитализации. Среди симптомов поражения сердца у них чаще отмечались аневризмы коронарных артерий. Около 55% пациентов МВС-Д нуждались в госпитализации в ОРИТ. Погибли 3 пациента (1,64%), 1 ребенок – в результате осложнений ЭКМО (инсульт) [37].

Согласно данным систематического обзора, который включал 68 исследований (953 человека), МВС-Д развивается в возрасте 8,4 года (5; 12,6), преобладают мальчики (58,9%). Заболевание характеризовалось лихорадкой (99,4%), желудочно-кишечными (85,6%) и кардиоциркуляторными проявлениями (79,3%), повышением маркеров воспаления, у 50,3% присутствовали респираторные симптомы. Из желудочно-кишечных симптомов в основном беспокоила боль в животе (58,4%), рвота (57,5%) и диарея (50,4%). Из сердечно-сосудистых симптомов – тахикардия (76,7%), гемодинамический шок или гипотензия (59,9%), миокардит (41,4%), незначительное или умеренное снижение ФВ ЛЖ от 30 до 55% (40,4%), дилатация коронарных сосудов (z-показатель от 2,0 до 2,5; 11,6%) или аневризмы (z-показатель выше 2,5; 10,3%), перикардальный выпот (22,3%). В 13 случаях (1,4%) выявлены тромботические осложнения, в том числе у 2 детей – инфаркт селезенки. Большинство больных (73,3%) нуждались в ОРИТ. Несмотря на тяжелое течение заболевания, летальность была достаточно низкая (1,9%) [72].

Обзор 39 обсервационных исследований (662 пациента) показал, что в 71,0% случаев (n=470) дети были госпитализированы в ОРИТ, зарегистрировано 11 летальных исходов (1,7%). Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила $7,9 \pm 0,6$ дня. Лихорадка (100%, n=662), боль в животе или диарея (73,7%, n=488) и рвота (68,3%, n=452), снижение ФВ ЛЖ (45,1%, n=262 из 581) были наиболее частыми клиническими проявлениями [32].

В клиническом анализе крови при МВС-Д наблюдалась анемия, тромбоцитопения, лимфоцитопения, нейтрофилез. В биохимическом анализе крови – повышение воспалительных маркеров (СРБ, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), D-димера, фибриногена, ферритина, прокальцитонина, IL-6). Для МВС-Д была характерна гипоальбуминемия, гипертриглицеридемия, повышение трансаминаз и лактатдегидрогеназы [75].

По данным систематического обзора (68 исследований, 953 человека), отмечалось повышение следующих показателей: лейкоцитов (12 800/мкл [9150–20 075]), СРБ (249 мг/л [173–322]), ферритина (910 мкг/л [457–1521]), IL-6 (244,5 пг/мл [107 –379]), D-димера (3750 нг/мл [1946–6896]), фибриногена (640 мг/дл [504–800]), тропонина (188 нг/л [60–614]), NT-proBNP (1619 пг/мл [424–3325]); снижение уровня тромбоцитов (менее 150 000/мкл у 44/104; 42,3%) и натрия (130 ммоль/л [128–133]) [72].

1.5. Дифференциальная диагностика

Ввиду разнообразия клинической картины дифференциальный диагноз мультисистемного воспалительного синдрома включает широкий спектр инфекционных и воспалительных заболеваний. В первую очередь необходимо проводить дифференциальную диагностику с полной и неполной формой БК, СТШ стафилококковой и стрептококковой этиологии и гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом [5, 12, 15, 26, 67, 70].

Описаны случаи вирусных инфекций, которые проявлялись мультисистемным воспалением и/или миокардитом у иммунокомпрометированных пациентов (инфекции, вызванные вирусом

Эпштейна-Барр, цитомегаловирусом, аденовирусом и энтеровирусом). Однако перечисленные вирусы не вызывают тяжелое заболевание с гипертрофическим ответом у иммунокомпетентных детей [75]. При наличии персистирующей лихорадки и мультисистемного поражения необходимо проводить дифференциальный диагноз с болезнью Лайма или риккетсиозными инфекциями (пятнистая лихорадка Скалистых гор), также следует исключать дебют системных заболеваний соединительной ткани (системная красная волчанка, васкулит, ювенильный идиопатический артрит и др.) [52].

С целью облегчения диагностики МВС-Д международные сообщества опубликовали определение случая заболевания и критерии постановки диагноза. По определению CDC (2023), МВС-Д является клинически тяжелым заболеванием, требующим госпитализации пациента, характеризуется лихорадкой, повышением уровня воспалительных маркеров и нарушением функции нескольких органов и систем и развивается на фоне недавно перенесенной подтвержденной или вероятной НКИ в отсутствие альтернативного вероятного объяснения [40]. Некоторые страны опубликовали национальные руководства, в которых разработали собственные критерии диагностики, но со ссылкой на экспертные сообщества (например, Швейцария) [126].

В то же время критерии МВС-Д во многом перекликаются с критериями БК или сепсиса, что приводит к трудностям своевременной диагностики заболевания и выбора тактики терапии (таблица 2). МВС-Д в настоящий момент, скорее, является диагнозом исключения.

В Российской Федерации (РФ) для постановки диагноза МВС-Д пользуются критериями ВОЗ (2020) («Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020)» (утв. Минздравом России)) [16].

Таблица 2 – Критерии постановки диагноза МВС-Д, болезни Kawasaki, сепсиса и синдрома токсического шока

Критерий	Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2 (ВОЗ, 2020) [139]	Болезнь Kawasaki*	Сепсис [12]	Синдром токсического шока (CDC, 2011) [100]
Возраст	1 месяц – 17 лет	1 месяц – 17 лет (обычно ранний возраст)	1 месяц – 17 лет	1 месяц – 17 лет
Температура тела	Фебрильная лихорадка 3 и более суток	Фебрильная лихорадка 3 и более суток	Фебрильная лихорадка 1 и более суток или гипотермия (температура тела ниже 36,0°C)	1. Температура тела > 38,9 °C
Клинические данные	Наличие ≥2 признаков: ● Сыпь; двусторонний негнойный конъюнктивит; поражение кожи и слизистых оболочек (рот, кисти, стопы). ● Гипотензия или шок. ● Поражение сердца или коронарных сосудов. ● Коагулопатия. ● Поражение желудочно-кишечного тракта	1. Поражение слизистых оболочек ротовой полости и дыхательных путей. 2. Поражение кожи кистей, стоп. 3. Поражение глаз. 4. Увеличение шейных лимфоузлов. 5. Сыпь.	1. Наличие любого из следующих признаков: ● время капиллярного наполнения более 3 секунд; ● гипотония; ● тахипноэ. 2. Нарушение органных функций по шкале pSOFA.	2. Гипотония. 3. Сыпь. 4. Шелушение кожных покровов через 1-2 недели после начала 5. Поражение трех или более систем органов (желудочно-кишечный тракт, мышцы, слизистые оболочки, почки, печень, центральная нервная система, система крови).
Лабораторные данные	Повышение уровня маркеров воспаления (СОЭ, СРБ или прокальцитонина).	Не входят в критерии	Лейкоцитоз $>12,0 \cdot 10^9/\text{мм}^3$ (нейтрофилез $>10\,000/\text{мм}^3$) или лейкопения $<4,0 \cdot 10^9/\text{мм}^3$; повышение уровня прокальцитонина $\geq 0,5$ нг/мл и С-реактивного белка >20 мг/л	6. Посевы крови, горла и ликвора на другие бактерии (кроме <i>S. aureus</i>), серологический анализ на риккетсиозную инфекцию, лептоспироз и корь – отрицательные.

Продолжение таблицы 2

Критерий	Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2 (ВОЗ, 2020) [139]	Болезнь Kawasaki*	Сепсис [12]	Синдром токсического шока (CDC, 2011) [100]
Дополнительно	Отсутствие иных очевидных причин микробной этиологии, объясняющих возникшее состояние, включая бактериальный сепсис, синдром токсического шока стафилококковой или стрептококковой этиологии.	Для диагностики полной формы БК должно быть 4 из 5 признаков, для диагностики неполной формы БК достаточно 2-3 признаков при наличии поражения коронарных сосудов	Нет	Случаи классифицируются как подтвержденные или вероятные: подтвержденный – все вышеперечисленные критерии выполнены (если только пациент не погибнет до того, как может произойти шелушение); вероятно: соблюдены пять из шести приведенных выше критериев
Сведения о перенесенной НКИ	Данные, указывающие на перенесенную НКИ (обнаружение антигенов SARS-CoV-2 методом ПЦР отделяемого из носоглотки или антител IgM/IgG к вирусу методом ИФА сыворотки крови) или вероятный контакт с больным НКИ (лабораторно подтвержденный случай).	Не требуются	Не требуются	Не требуются

Примечание: * - Критерии болезни Kawasaki приведены в Клинических рекомендациях «Слизисто-кожный лимфонулярный синдром [Kawasaki] (синдром/болезнь Kawasaki) у детей», 2016 [10].

Мультисистемный воспалительный синдром следует подозревать у всех умерших детей, имеющих лабораторные маркеры инфицирования SARS-CoV-2 [42, 70].

Таким образом, в начале пандемии COVID-19 для диагностики МВС-Д в качестве одного из критериев использовали недавний контакт с больным НКИ. На сегодняшний день требуются дополнительные данные для установления диагноза МВС-Д, что объясняется целым рядом причин. Во-первых, по прошествии 3 лет с начала пандемии IgG к SARS-CoV-2 имеют более 80% населения; IgM угасают в течение 3-4 недель от момента инфицирования и в большинстве случаев не обнаруживаются в разгар МВС-Д, поэтому серологический метод в данном случае непоказателен [38]. Во-вторых, НКИ приобретает характер сезонной респираторной инфекции, встраиваясь в структуру многочисленных инфекций, проявляющихся поражением дыхательных путей. В повседневной практике этиологическая расшифровка неосложненных острых респираторных инфекций проводится крайне редко, что объясняется как экономическими соображениями, так и незначительным влиянием результатов на тактику терапии, в связи с этим реже факт инфицирования SARS-CoV-2 остается неизвестным. В-третьих, клинически МВС-Д схож с другими заболеваниями, характеризующимися выраженным воспалительным ответом, затрудняющими диагностику [72, 83, 84].

Понимание патогенеза МВС-Д необходимо для разработки оптимальной тактики терапевтических мероприятий. Несмотря на схожесть симптоматики, лечение МВС-Д кардинально отличается от терапии ряда патологических состояний, в т.ч. сепсиса, с которым наиболее часто приходится проводить дифференциальный диагноз. Исключение значимых для развития синдрома бактериальных патогенов позволяет отказаться от антибактериальной терапии; симптомы купируются после введения высоких доз иммуноглобулина человека нормального (внутривенно), системных глюкокортикостероидов и, в редких случаях, ингибиторов IL-6 и антагонистов рецепторов IL-1 [16]. Для профилактики развития тромботических осложнений, по аналогии с терапией болезни Кавасаки, назначается ацетилсалициловая кислота. Несвоевременно поставленный диагноз ведет к задержке назначения необходимой терапии, неблагоприятно отражаясь на исходах и прогнозе заболевания.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и общая характеристика пациентов

Исследование осуществлялось на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России) в период с 01.2017 по 12.2022 гг. Обследование пациентов в катамнезе проводилось в условиях дневного стационара в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Консультативно-диагностический центр для детей» (СПб ГБУЗ КДЦД) в период с марта по июнь 2022 года.

Дизайн исследования – сравнительное обсервационное ретроспективно-проспективное исследование.

Для проведения статистического анализа была разработана индивидуальная регистрационная карта пациента, в которой отражались анамнез заболевания и жизни пациента, антропометрические данные, эпидемиологический анамнез, клиническая картина заболевания, а также результаты лабораторных и инструментальных методов исследований. Все полученные сведения были закодированы и внесены в общую базу данных в таблицу Excel.

Всего 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 диагнозом МВС-Д (n=34), БК (n=25) или ИЗС (n=50) и распределялись в 1^{ую}, 2^{ую} и 3^ю группы соответственно. Принцип формирования клинических групп:

1. Возраст от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев 29 дней.
2. Соответствие критериям МВС-Д (для 1 группы), БК (для 2 группы) или сепсиса (для 3 группы) – таблица 2 (глава 2).

Иммунологические и генетические обследования пациентам проводились при наличии подписанного законным представителем ребенка добровольного

информированного согласия на участие в исследовании. При отказе от дальнейшего участия в исследовании на любом этапе пациент исключался из исследования.

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 включили 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 катamnестическое 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. Катamnестическое наблюдение за детьми 2 и 3 групп не осуществлялось.

2.2. Методы исследования

В процессе работы использовали два основных метода (таблица 3):

1. Клинический – оценка клинического статуса детей с МВС-Д, БК и ИЗС, в зависимости от пола, возраста пациента, наличия сопутствующей патологии:

А) объективный осмотр и динамическое наблюдение пациента с момента госпитализации в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России до выписки из стационара;

Б) работа с медицинской документацией – необходимые сведения получены из форм 003/у («медицинская карта стационарного больного»), предоставленных ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, и форм 027/у («выписка из медицинской карты амбулаторного, стационарного больного»), предоставленных СПб ГБУЗ КДЦД.

2. Лабораторный:

А) расширенное лабораторное обследование пациента ОРИТ с подозрением на инфекционное заболевание, включая гематологическое, биохимическое, серологическое, иммунологическое, молекулярно-генетическое, бактериологическое, инструментальное. 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 3 – 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.

Лабораторная диагностика осуществлялась на базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России: клинико-диагностической лаборатории (заведующая, к.м.н. Мартенс Э.А.), научно-исследовательского отдела (НИО) клинической и лабораторной диагностики (заведующая, д.б.н., профессор Алексеева Л.А.), НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга (заведующий, д.б.н. Глотов О.С.), НИО медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии (заведующий, д.м.н., профессор Сидоренко С.В.).

Исследование гематологических показателей проводилось на автоматических анализаторах SYSMEX XP-300 (Sysmex Corporation, Япония) с последующим приготовлением мазка крови и подсчетом лейкоцитарной формулы с использованием микроскопа AXIO LAB.A1 (Zeiss, Германия).

Биохимические исследования выполнены на автоматическом анализаторе «Taurus» (Instrumentation Laboratory, Италия).

Показатели плазменного звена гемостаза определяли на автоматическом гемокоагулометрическом анализаторе «STAC-Compact» (Франция) с использованием реагентов фирмы «Stago» (Франция).

Рутинные исследования цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) включали подсчет и дифференциацию клеток в камере Фукса-Розенталя, исследование уровня белка, глюкозы, калия, натрия, хлоридов.

Определение нуклеиновых кислот возбудителей инфекционных болезней проводили стандартным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с тест-системами «ИнтерЛабСервис» (г.Москва).

Специфические антитела к возбудителям инфекций определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и IBL International GMBH (Германия). Исследование сывороток крови проводилось на иммуноферментном аппарате открытого типа «Lasurit» фирмы «DynexTechnologiesInc» (США).

Определение уровня специфических антител к возбудителям кишечных инфекций в сыворотке крови методом реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) проводили с использованием стандартного отечественного антигенного

эритроцитарного сальмонеллезного, шигеллезного, иерсиниозного диагностикума (производства Государственного унитарного предприятия по производству бактериальных препаратов им. Т.Н. Габричевского, Москва).

Для обнаружения бактерий микробиологическим методом использовали стандартное оборудование для оснащения микробиологических лабораторий (амплификатор Bio-Rad Real-time CFX96 Touch, США), реактивы фирмы «Алкорбио» (г. Санкт-Петербург).

Концентрацию цитокинов, хемокинов и факторов роста в сыворотке крови определяли на анализаторе Bio-Plex 200 с помощью технологии xMAP. Использовали панель Bio-Plex Pro Human Cytokine 48-plex Assay. Исследование проводили согласно инструкции производителя. Анализ данных осуществлялся в программе Bio-Plex Manager Software 6.1.

Проведено полноэкзомное секвенирование. Проведен биоинформатический анализ полученных данных, анализ частых вариантов в геноме, а также анализ редких вариантов на патогенность в соответствии с рекомендациями общества медицинских генетиков. Найденные редкие варианты в геноме подтверждены секвенированием по Сенгеру. Генетическое исследование (секвенирование геномов и транскриптома) выполнено на аппаратах NextSeq 500 (Illumina, США) и MGISEQ-2000 (BGI, Китай).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек и мочевыводящих путей выполнялось на аппарате Mindzeу M7, Logiq E9; электрокардиограмма регистрировалась на аппарате Fukuda (Fukuda Denshi, Япония); эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на аппарате Philips EPIQ5 (Нидерланды).

Обследование реконвалесцентов в СПб ГБУЗ КДЦД включало осмотр педиатра и узких специалистов (кардиолога, невролога, гематолога, аллерголога, психолога), лабораторное обследование: клинический анализ крови, развернутый биохимический анализ крови, липидный спектр, агрегатограмма, коагулограмма, определение уровней IgA, IgM и IgG, общий анализ мочи); по показаниям

инструментальное обследование (ЭхоКГ, ЭКГ, электроэнцефалограмма, УЗИ органов брюшной полости и почек).

2.3. Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (протокол №161 от 08.11.2022). Работа выполнена в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава Российской Федерации от 19.06.2003 года № 266. Все данные были представлены в анонимизированном виде. В каждой истории болезни имелось подписанное законными представителями информированное добровольное согласие (ИДС), позволяющее использовать данные истории болезни в научных исследованиях при условии сохранения анонимности. При проведении генетического и иммунологического исследования законные представители ребенка дополнительно подписывали ИДС.

2.4. Статистический анализ

Принцип расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. 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 (σ): $M \pm \sigma$, в случаях отличного от нормального распределения – с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИКР): $Me (Q1; Q3)$. Достоверность различий между группами оценивали с помощью критериев Краскела-Уоллиса (количественные данные), точного критерия Фишера или

критерия χ^2 Пирсона (качественные данные); при сравнении признаков в зависимых выборках использовали критерий Уилкоксона (количественные данные). Пороговые значения непрерывных показателей определяли с помощью ROC-анализа в пакете SPSS Statistics (IBM, США). В качестве инструмента однофакторного математико-статистического анализа избраны методы одномерной статистики: построение таблиц сопряженности, расчет показателей оценки связи χ^2 Пирсона. Для многофакторного моделирования использовался дискриминантный анализ, на основе выявленных детерминант разрабатывалась модель прогноза в форме линейных дискриминантных функций, число которых было равно числу классифицируемых групп. При разработке моделей использовался методологический подход, предложенный профессором Григорьевым С.Г. (2003). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С SARS-COV-2, БОЛЕЗНЬЮ КАВАСАКИ И ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПРОТЕКАЮЩИМИ С СЕПСИСОМ

3.1. Характеристика пациентов

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 ($p_{\text{общ}} = 0,006$). Общая характеристика пациентов представлена в таблице 4 и на рисунках 5-6.

Таблица 4 – Общая характеристика пациентов с МВС-Д, БК, ИЗС

Характеристика	МВС-Д (1) n=34	БК (2) n=25	ИЗС (3) n=50	Уровень значимости, p
Пол: Мальчики, n (%) Девочки, n (%)	11 (32,4) 23 (67,6)	17 (72,0) 8 (32,0)	32 (64,0) 18 (36,0)	$p_{\text{общ}}=0,006$; $p_{1-2}=0,007$; $p_{1-3}=0,004$; $p_{2-3}=0,731$ (*)
Возраст, лет, Me (Q1; Q3)	9,9 (6,5; 13,0)	2,2 (1,0; 4,4)	3,3 (1,1; 6,4)	$p_{\text{общ}} < 0,001$; $p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3}=0,357$ (**)
ИМТ: SD $\pm$ 2 σ , n (%) SD=-3 σ , n (%) SD=+3 σ , n (%)	31 (91,2) 3 (8,8) 0 (0,0)	20 (80) 1 (4,0) 4 (16,0)	42 (84,0) 4 (8,0) 4 (8,0)	$p_{\text{общ}}=0,213$; $p_{1-2}=0,046$; $p_{1-3}=0,240$; $p_{2-3}=0,489$ (*)
Наличие сопутствующей патологии	3 8,8	7 28,0	11 20,0	$p_{\text{общ}}=0,146$; $p_{1-2}=0,052$; $p_{1-3}=0,112$; $p_{2-3}=0,567$ (*)

Примечание. * - критерий Краскела-Уоллиса, ** - критерий χ^2 ; n – количество наблюдений, Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах, ИМТ – индекс массы тела, SD – стандартное отклонение (от англ. *standard deviation*). Для облегчения анализа полученных данных здесь и далее в главах диссертации статистически значимые различия между тремя группами отмечены в таблице серым цветом ячеек. Статистически значимые различия в парах (между двумя группами) в таблицах обозначены полужирным начертанием.

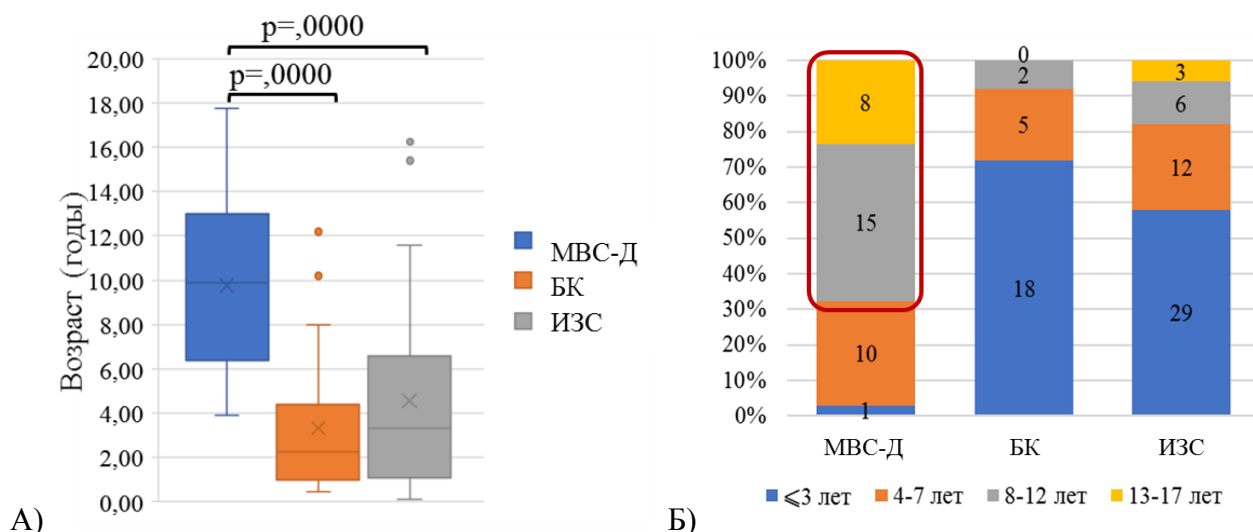


Рисунок 5 – Характеристика пациентов разных групп по возрасту. А) Диаграмма размаха, критерий Краскела-Уоллиса. Б) Возрастная структура.

Пациенты с МВС-Д, в отличие от детей с БК и ИЗС, имели сопутствующую патологию реже в 3,2 и 2,3 раза соответственно ($p_{\text{общ}}=0,146$). Данные о наличии сопутствующих заболеваний представлены на рисунке 6.

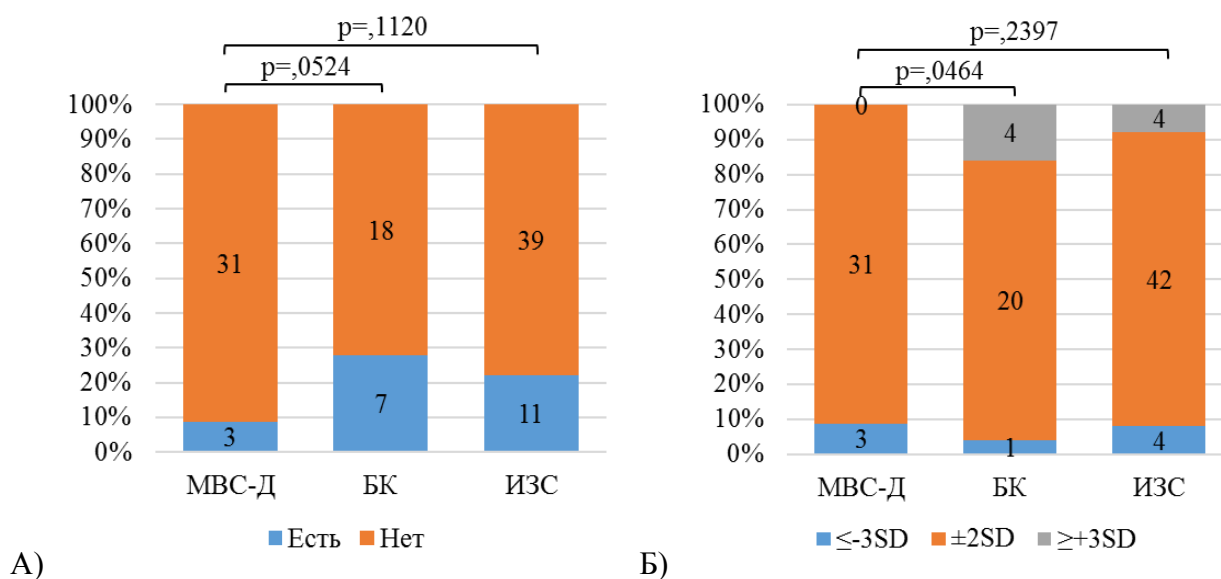


Рисунок 6 – А) Характеристика пациентов разных групп по наличию у них сопутствующей патологии, критерий χ^2 Пирсона. Б) Индекс массы тела у пациентов разных групп, критерий χ^2 Пирсона.

Только 3 пациента с МВС-Д (8,8%) имели сопутствующую патологию: 2 ребенка состояли на диспансерном (Д) учете у кардиолога; 1 ребенок наблюдался офтальмологом.

В группе с БК хронические заболевания имели 7 детей (28%): неврологом наблюдались 3 ребенка, ревматологом – 1 ребенок, аллергологом – 1 ребенок, эндокринологом – 1 ребенок; 1 ребенок имел тяжелую генетическую патологию.

Всего 11 детей с ИЗС имели сопутствующую патологию (20%): на Д-учете у психиатра состоял 1 ребенок, аллерголога – 2 ребенка, невролога – 1 ребенок, гематолога – 1 ребенок, нефролога – 1 ребенок, кардиолога – 2 ребенка. С множественной патологией были 2 ребенка.

Несмотря на то, что избыточный вес рассматривается как фактор риска тяжелого течения НКИ, 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). В группе больных БК с избыточной массой тела было 4 ребенка (16%; +3SD) и с дефицитом массы тела – 1 человек (4%; -3SD); в группе детей с ИЗС в равных пропорциях наблюдались дети как с избыточной массой ($n=4$), так и с дефицитом массы тела ($n=4$) (8,0%; +3SD и 8%; -3SD соответственно) ($p_{\text{общ}}=0,213$).

Таким образом, факторов риска со стороны сопутствующей патологии, которые позволяли бы предположить развитие МВС-Д, выявлено не было.

3.2. Особенности анамнеза заболевания пациентов

Анализ сроков госпитализации от начала заболевания выявил, что дети с МВС-Д были направлены в первые 4^{по} (3; 6) суток от появления симптомов, а пациенты с ИЗС – в первые 2^е суток (1; 4), что отражает urgentное развитие заболевания. Больные с БК дольше всех находились на амбулаторном лечении – 6 (3;11) суток; поводом к госпитализации чаще всего являлась сохраняющаяся высокая лихорадка у детей раннего возраста, высокий риск наложения вторичной бактериальной инфекции и развития гнойно-септических осложнений, что заставляло педиатров более настороженно относиться к состоянию пациента и рекомендовать обследование и наблюдение в условиях круглосуточного стационара ($p<0,001$).

Основные данные о сроках и продолжительности заболевания, сроках поступления в стационар, продолжительности госпитализации направительных диагнозах представлены в таблице 5 и на рисунках 7, 8.

Таблица 5 – Сравнительная характеристика продолжительности заболевания 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
Время от начала заболевания до госпитализации, сутки	4 (3; 6)	6 (3; 11)	2 (1; 4)	$p_{общ} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,035$; $p_{1-3} = 0,0002$; $p_{2-3} < 0,001$
Продолжительность госпитализации в стационаре, сутки	13 (8; 16)	10 (5; 14)	14 (8; 21)	$p_{общ} = 0,071$; $p_{1-2} = 0,060$; $p_{1-3} = 0,606$; $p_{2-3} = 0,032$
Продолжительность госпитализации в ОРИТ, сутки	5 (2; 7)	3 (2; 5)	7,5 (2; 10)	$p_{общ} = 0,035$; $p_{1-2} = 0,191$; $p_{1-3} = 0,080$; $p_{2-3} = 0,025$
Продолжительность заболевания (всего), сутки	17,5 (15; 20)	17 (14; 21)	17,5 (10; 23)	$p_{общ} = 0,879$; $p_{1-2} = 0,975$; $p_{1-3} = 0,729$; $p_{2-3} = 0,621$
Время от момента обращения в стационар до госпитализации в ОРИТ, часы	19,1 (0,7; 28,8)	22,7 (0,7; 62,7)	0,7 (0; 0,7)	$p_{общ} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,504$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$

Примечание. * - критерий Краскела-Уоллиса; n – количество наблюдений, Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах

Структура предварительных диагнозов при поступлении и первичном осмотре пациентов врачом приемного отделения разнообразна (рисунок 7). 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%) заподозрен МВС-Д. У детей с БК также диагнозом направления были острая респираторная инфекция (n=7; 28,0%) или поражение желудочно-кишечного тракта (n=6; 24,0%). В отличие от пациентов с МВС-Д и БК, у детей с ИЗС при поступлении, преимущественно имелись симптомы нейроинфекции: в 28% случаев (n=14) клинически диагностирована генерализованная форма менингококковой

инфекции, острый менингит – в 20% (n=10), острый менингоэнцефалит – в 10% (n=5).

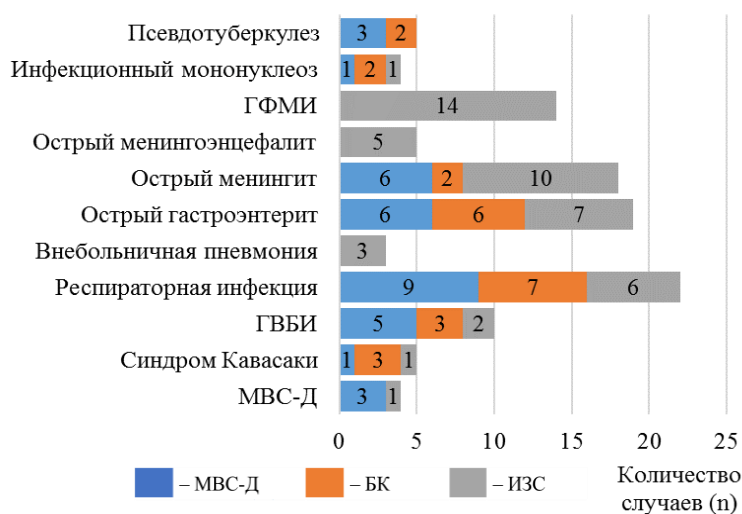


Рисунок 7 – Структура предварительных диагнозов пациентов с МВС-Д, БК и ИЗС.
Примечание. МВС-Д – мультисистемный воспалительный синдром, ГВБИ- генерализованная вирусно-бактериальная инфекция, ГФМИ – генерализованная менингококковая инфекция.

По тяжести состояния с момента поступления требовали госпитализации в ОРИТ 91,2% пациентов с МВС-Д (n=31), 72% детей с БК (n=18) и 100% - с ИЗС (n=50) ($p_{\text{общ}} < 0,001$). При этом 40% пациентов с ИЗС (n=20) и 2,9% (n=1) с МВС-Д были доставлены в ОРИТ бригадой СМП, минуя приемное отделение клиники, что свидетельствует о тяжести состояния больных (рисунок 8).

После осмотра врачом приемного отделения Центра в ОРИТ были направлены 26,5% детей с МВС-Д (n=9), 20,0% - БК (n=5) и 36% - с ИЗС (n=18) ($p=0,324$). Остальные пациенты – госпитализированы в профильное отделение в среднетяжелом состоянии.

В связи с прогрессированием симптоматики, ухудшением общего состояния, угрозой развития осложнений (в т.ч. гнойно-септических) 61,7% детей с МВС-Д (n=21), 52,0% с БК (n=13) и 24,0% с ИЗС (n=12) были направлены в ОРИТ уже после начала терапии в специализированном отделении ($p=0,002$).

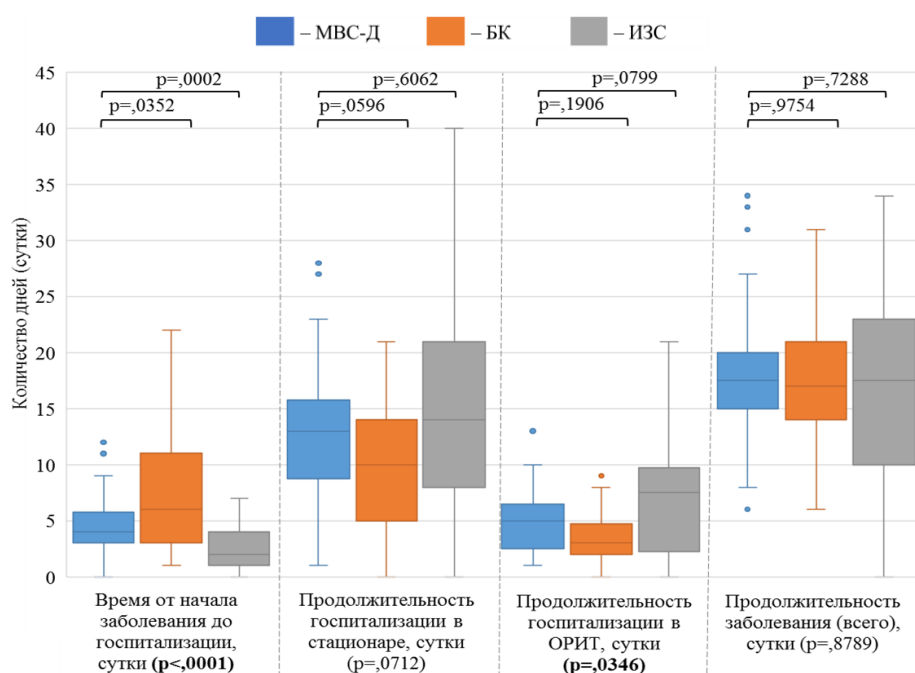


Рисунок 8 – Диаграммы размаха (точки выбросов удалены для группы с ИЗС), отражающие время от начала заболевания до госпитализации (сутки), продолжительность госпитализации в стационаре (сутки), продолжительность госпитализации в ОРИТ (сутки), продолжительность заболевания (всего; сутки), в разных группах. Критерий Краскелла-Уоллиса (общий, в парах).

В целом 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 ($p_{\text{общ}} < 0,001$).

В первые 24 часа от момента поступления в ОРИТ были госпитализированы 26,5% детей с МВС-Д ($n=9$), в течение 2^х суток – 17,6% ($n=6$), с 3^х по 18^е сутки – еще 17,6% ($n=6$). Показанием к госпитализации были нарастание признаков ССВО, развитие миокардиальной дисфункции (вплоть до развития кардиогенного шока, нарушения ритма сердца – полной АВ-блокады), дыхательной недостаточности, острого почечного повреждения, поражение печени (нарушение синтетической функции печени, синдромы цитолиза и холестаза). У одного ребенка отмечалось развитие очаговой неврологической симптоматики (бульбарный синдром). Один ребенок оставлен для динамического наблюдения после проведения пункционной биопсии шейного лимфоузла. Таким образом, более чем у половины детей с МВС-Д ($n=21$; 61,7%) после госпитализации и

начала эмпирической терапии (чаще всего направленной на терапию инфекционного заболевания и не включавшей назначения ВВИГ) заболевание прогрессировало и развивались жизнеугрожающие состояния, требовавшие проведения интенсивной терапии в ОРИТ.

Что касается пациентов с БК, то в первые 24 часа от момента поступления в ОРИТ были госпитализированы 16,0% детей ($n=4$), в течение 2^х суток – 8,0% ($n=2$), с 3^х по 17^е сутки – еще 28,0% ($n=7$). Показанием к госпитализации были, как и для пациентов с МВС-Д, нарастание ССВО, при этом 20% ($n=5$) были переведены для введения ВВИГ. Признаков развития СПОН не было.

В группе ИЗС в первые 24 часа от момента поступления в ОРИТ были госпитализированы 20,0% детей ($n=10$) в связи с ухудшением общего состояния, нарастанием ССВО, развитием миокардиальной дисфункции, дыхательной недостаточности, внутричерепной гипертензии; на 3^и сутки был направлен в ОРИТ 1 ребенок в связи с нарастанием дыхательной недостаточности (2,0%) и на 13^е сутки – 1 ребенок в связи с усилением признаков интоксикации, сохранением стойкой лихорадки, выраженной вялости, нарастанием параклинической активности (2,0%).

По сравнению с БК, дети с МВС-Д находились в ОРИТ на 2 дня дольше, (3 [2; 5] vs 5 [2; 7], соответственно) и на 2,5 дня меньше, чем дети с ИЗС (5 [2; 7] vs 7,5 [2; 10] соответственно) ($p_{\text{общ}}=0,035$).

3.3. Сравнительная характеристика клинических симптомов заболеваний

Проведенный анализ показал, что для пациентов всех трех групп была характерна фебрильная лихорадка, однако у детей с МВС-Д отмечались более высокие показатели температуры тела, в сравнении с больными с БК и ИЗС – до 39,9°C (39,6; 40,0; $p=0,032$), которая сохранялась в течение 6,5 суток (5; 9), статистически значимых различий по продолжительности лихорадки между группами не было ($p=0,425$).

По клиническим проявлениям 44,1% пациентов с МВС-Д ($n=15$) при поступлении 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 около половины детей с МВС-Д ($n=16$; 47,1%) и четверть с БК ($n=6$; 24,0%) ($p_{\text{общ}} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,071$).

Частота поражения органов и систем в зависимости от заболевания представлена на рисунке 9.

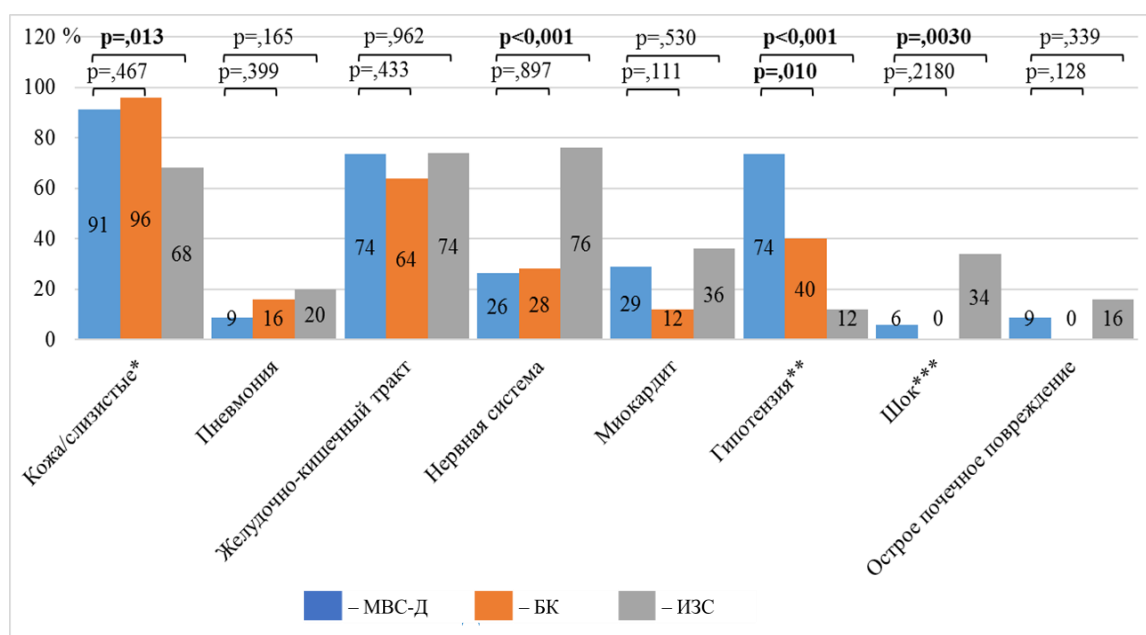


Рисунок 9 – Сравнительная характеристика частоты поражения органов и систем у пациентов с МВС-Д, БК и ИЗС. * - статистически значимые различия для групп (МВС-Д, БК и ИЗС) в отношении поражения кожных покровов и слизистых оболочек, ** - в отношении гипотензии, *** - в отношении шока.

Практически у трети пациентов с МВС-Д и БК имелись симптомы поражения нервной системы ($n=9$; 26,5% vs $n=7$; 28,0% соответственно), что было в 2,7-2,9 раза реже, чем у пациентов с ИЗС ($n=38$; 76%) ($p < 0,001$; таблица 6). Первым признаком при определении поражения нервной системы является оценка сознания. Нарушение сознания отмечено у 2 (5,9%) пациентов с МВС-Д (13 баллов по шкале комы Глазго – ШКГ, умеренное оглушение), а у детей с ИЗС – в 76,0% ($n=38$), при этом у 28 (56,0%) из них была диагностирована кома смешанного генеза, что объясняется развитием острой церебральной недостаточности, вовлечением мозговых оболочек и вещества головного мозга в

острый инфекционный процесс (менингит – 20; 40,0%, менингоэнцефалит – 2; 4,0%, энцефалит – 1; 2,0%).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика частоты симптомов поражения нервной системы 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*, p
Сознание: Ясное Нарушенное	32 (94,1) 2 (5,9)	25 (100) 0 (0,0)	12 (22,0) 38 (76,0)	$p_{\text{общ}} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,218$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Судороги	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (8,0)	$p_{\text{общ}} = 0,086$; $p_{1-2} = 0,100$; $p_{1-3} = 0,092$; $p_{2-3} = 0,146$
Очаговые симптомы	3 (8,8)	1 (4,0)	9 (18,0)	$p_{\text{общ}} = 0,168$; $p_{1-2} = 0,467$; $p_{1-3} = 0,238$; $p_{2-3} = 0,093$
Менингеальные	8 (23,5)	7 (28,0)	32 (64,0)	$p_{\text{общ}} = 0,0003$; $p_{1-2} = 0,697$; $p_{1-3} = 0,0003$; $p_{2-3} = 0,0033$
Проводили люмбальную пункцию	3 (8,8)	4 (16,0)	23 (46,0)	$p_{\text{общ}} = 0,0003$; $p_{1-2} = 0,3996$; $p_{1-3} = 0,0003$; $p_{2-3} = 0,011$

Примечание. * - критерий χ^2 (при числе наблюдений менее 5 – критерий Фишера); n – количество наблюдений; абс. – абсолютное количество случаев, % - доля пациентов.

Все дети с БК сохраняли ясное сознание ($p_{\text{общ}} < 0,001$). Менингеальная симптоматика выявлена при поступлении у четверти пациентов с МВС-Д и БК (n=8; 23,5% vs n=7; 28,0% соответственно), что в 2 раза реже, чем у детей с ИЗС (n=32; 64,0%) ($p_{\text{общ}} < 0,001$). Очаговое поражение нервной системы в виде нарушения глотания, атаксии, невропатии лицевого нерва отмечено у 3 детей (8,8%) с МВС-Д, у 1 (4,0%) ребенка с БК (оптико-пространственная агнозия, мышечная гипотония) и у 9 детей (18,0%) с ИЗС ($p_{\text{общ}} = 0,168$). При ИЗС признаками поражения вещества головного мозга были также судороги (n=4; 8,0%).

Наиболее частыми клиническими проявлениями у пациентов всех групп было поражение кожных покровов (68-96%), желудочно-кишечного тракта (64-74%), катаральные явления (56-84%).

Симптомы со стороны кожных покровов и слизистых оболочек у пациентов с МВС-Д (n=31; 91,2%) были чаще, чем у детей с ИЗС (n=34; 68,0%), но несколько реже, чем у пациентов с БК (n=24; 96,0%) ($p = 0,003$; таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительная характеристика частоты симптомов поражения кожных покровов, слизистых оболочек и лимфатических узлов 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*, p
Сыпь	27 (79,4)	23 (92)	33 (66)	$p_{\text{общ}}=0,039$; $p_{1-2}=0,184$; $p_{1-3}=0,192$; $p_{2-3}=0,015$
Отек, гиперемия кистей и стоп	13 (38,2)	14 (56)	11 (22)	$p_{\text{общ}}=0,013$; $p_{1-2}=0,176$; $p_{1-3}=0,106$; $p_{2-3}=0,003$
Конъюнктивит	22 (64,7)	21 (84)	8 (16)	$p_{\text{общ}}<0,001$; $p_{1-2}=0,0104$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$
Хейлит	13 (38,2)	19 (76)	7 (14)	$p_{\text{общ}}<0,0001$; $p_{1-2}=0,004$; $p_{1-3}=0,011$; $p_{2-3}<0,001$
Лимфаденопатия	25 (73,5)	12 (48)	7 (14)	$p_{\text{общ}}<0,001$; $p_{1-2}=0,045$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,001$

Примечание. * - критерий χ^2 (при числе наблюдений менее 5 – критерий Фишера); n – количество наблюдений; абс. – абсолютное количество случаев, % - доля пациентов.

Наиболее частым симптомом во всех группах была сыпь (рисунок 10). Наличие экзантемы наблюдали в 79,4% (n=27) случаев при МВС-Д, в 92,0% (n=23) при БК и реже при ИЗС – в 66% (n=33) ($p_{\text{общ}}=0,039$). Для пациентов с БК и ИЗС была характерна розовая полиморфная сыпь (мелко- и крупнопapulезная, уртикарная, часто сливного характера; редко - петехиальная), без зуда, на последних этапах сыпи было характерно мелкопластинчатое шелушение кистей и стоп. Для пациентов с ИЗС была наиболее характерна сыпь геморрагически-некротического характера. Обращало на себя внимание развитие двустороннего негнойного конъюнктивита, который был диагностирован у 64,7% пациентов с МВС-Д (n=22; 64,7%), но значимо реже, чем у детей с БК (n=21; 84,0%) ($p_{\text{общ}}<0,001$). Лимфаденопатия чаще отмечалась у 73,5% детей с МВС-Д (n=25), у половины детей с БК (n=12) и лишь у 14,0% с ИЗС (n=7) ($p_{\text{общ}}<0,001$).

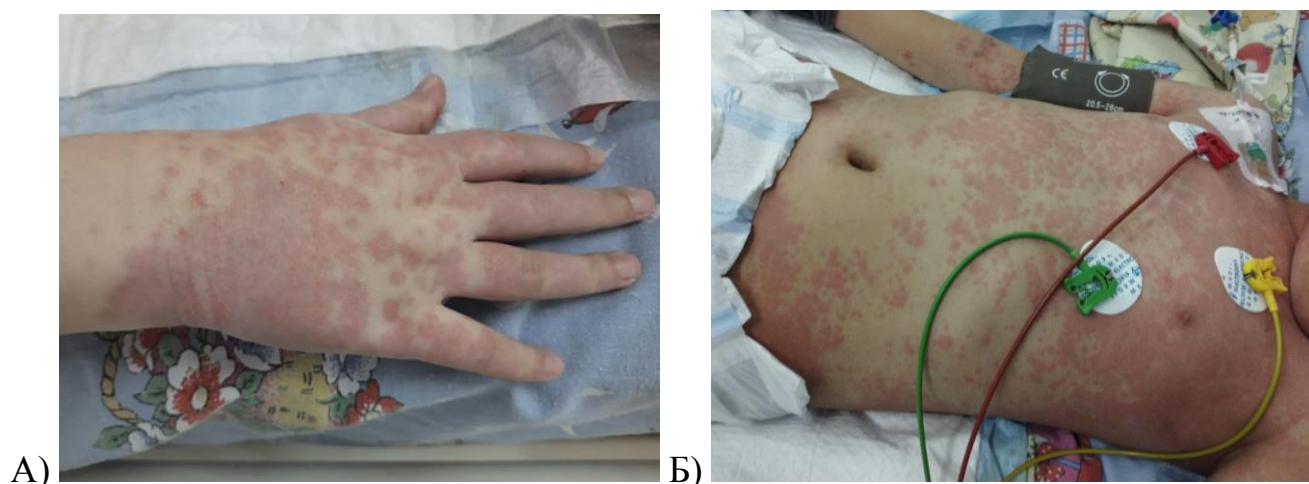


Рисунок 10 – А) Мальчик А., 9 лет, синдром экзантемы и поражение кистей (отек, сыпь) при МВС-Д (данные ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, фото с разрешения родителей); Б) Мальчик Б., 11 лет, синдром экзантемы при МВС-Д (данные ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, фото с разрешения родителей).

Поражение дыхательной системы у больных МВС-Д отмечалось значительно реже, чем при БК и ИЗС (таблица 8).

Таблица 8 – Сравнительная характеристика частоты симптомов поражения дыхательной системы 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*, p
Кашель	9 (26,5)	13 (52)	27 (54,0)	$p_{\text{общ}}=0,033$; $p_{1-2}=0,054$; $p_{1-3}=0,012$; $p_{2-3}=0,870$
Боль в горле	7 (20,6)	4 (16)	8 (16,0)	$p_{\text{общ}}=0,843$; $p_{1-2}=0,655$; $p_{1-3}=0,5899$; $p_{2-3}=1,000$
Насморк	14 (41,2)	18 (72)	25 (50,0)	$p_{\text{общ}}=0,058$; $p_{1-2}=0,019$; $p_{1-3}=0,426$; $p_{2-3}=0,069$
Требовали ИВЛ	1 (2,9)	0 (0,0)	29 (58,0)	$p_{\text{общ}}<0,001$; $p_{1-2}=0,388$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$
БОС	0 (0,0)	2 (8,0)	7 (14,0)	$p_{\text{общ}}=0,073$; $p_{1-2}=0,093$; $p_{1-3}=0,023$; $p_{2-3}=0,451$
Пневмония	3 (8,8)	4 (16,0)	10 (20,0)	$p_{\text{общ}}=0,382$; $p_{1-2}=0,3996$; $p_{1-3}=0,165$; $p_{2-3}=0,675$

Примечание. * - критерий χ^2 (при числе наблюдений менее 5 – критерий Фишера); n – количество наблюдений; абс. – абсолютное количество случаев, % - доля пациентов.

Катаральные явления в виде кашля, насморка и/или боли в горле у пациентов с МВС-Д отмечались значительно реже (n=19; 55,9%), чем у детей с БК (n=21; 84,0%) и ИЗС (n=35; 70%) ($p_{\text{общ}}=0,069$). Пневмония, подтвержденная

рентгенологически, в 1,8 раза чаще диагностирована при БК (n=4; 16,0%) и в 2,3 раза при ИЗС (n=10; 20,0%), чем у пациентов с МВС-Д (n=3; 8,8%) ($p_{\text{общ}}=0,382$). Ни у одного ребенка с МВС-Д не было признаков бронхообструкции, в отличие от группы с БК (n=2; 8,0) и ИЗС (n=7; 14,0%) ($p_{\text{общ}}=0,073$). При ИЗС в 58,0% случаев (n=29) требовалось проведение ИВЛ, при МВС-Д – в 1 случае (2,9%), при БК инвазивная респираторная поддержка не проводилась ($p_{\text{общ}}<0,001$).

Пациенты с ИЗС имели более тяжелые поражения сердечно-сосудистой системы в отличие от детей с МВС-Д и БК (таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительная характеристика частоты симптомов поражения сердечно-сосудистой системы 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*, p
Гипотензия	27 (79,4)	10 (40,0)	6 (12,0)	$p_{\text{общ}}<0,001$; $p_{1-2}=0,002$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,006$
Шок	2 (5,9)	0 (0,0)	17 (34,0)	$p_{\text{общ}}<0,001$; $p_{1-2}=0,218$; $p_{1-3}=0,003$; $p_{2-3}<0,001$

Примечание. * - критерий χ^2 (при числе наблюдений менее 5 – критерий Фишера); n – количество наблюдений; абс. – абсолютное количество случаев, % - доля пациентов.

Проведенный анализ показал, что со стороны сердечно-сосудистой системы наиболее значимым клиническим симптомом являлось снижение уровня артериального давления (АД). Артериальная гипотензия при МВС-Д регистрировалась в 8 раз чаще (n=27; 79,4%), чем у пациентов с БК (n=10/ 40,0%; $p_{1-2}=0,002$) и с ИЗС (n=6/ 12,0%; $p_{1-3}<0,001$), при этом развитие шока при ИЗС наблюдалось в 5,8 раз чаще (n=17; 34,0%), чем у пациентов с МВС-Д (n=2; 5,9%) ($p_{1-3}=0,003$).

Анализ данных установил, что одним из самых частых проявлений МВС-Д было поражение желудочно-кишечного тракта (74%) (таблица 10). Признаки эксикоза отмечались более, чем у половины пациентов с МВС-Д (n=22; 64,7%), у половины детей с БК (n=14; 56,0%) и только трети – с ИЗС (n=18; 36,0%) ($p_{\text{общ}}=0,058$). Для детей с МВС-Д и ИЗС была характерна рвота (n₁=21; 61,8% vs n₂=8% vs n₃=35; 70,0%; $p_{\text{общ}}=0,305$), для пациентов с БК – диарея (n₁=13; 38,2% vs n₂=17; 68,0% vs n₃=12; 24,0%; $p_{\text{общ}}=0,001$). Боли в животе отмечались у четверти

больных МВС-Д (n=9; 26,5%), лишь у 12% - с БК (n=3) и 8,0% - с ИЗС (n=4) ($p_{\text{общ}}=0,058$).

Таблица 10 – Сравнительная характеристика частоты симптомов поражения желудочно-кишечного тракта 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*, p
Экзикоз				$p_{\text{общ}}=0,058$; $p_{1-2}=0,222$; $p_{1-3}=0,078$; $p_{2-3}=0,108$
0	12 (35,3)	11 (44,0)	32 (64,0)	
1	10 (29,4)	11 (44,0)	9 (18,0)	
2	11 (32,4)	3 (12,0)	8 (16,0)	
3	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,0)	
Диарея	13 (38,2)	17 (68,0)	12 (24,0)	$p_{\text{общ}}=0,001$; $p_{1-2}=0,024$; $p_{1-3}=0,161$; $p_{2-3}=0,0002$
Рвота	21 (61,8)	13 (52,0)	35 (70,0)	$p_{\text{общ}}=0,305$; $p_{1-2}=0,453$; $p_{1-3}=0,432$; $p_{2-3}=0,126$
Боль в животе	9 (26,5)	3 (12,0)	4 (8,0)	$p_{\text{общ}}=0,058$; $p_{1-2}=0,172$; $p_{1-3}=0,021$; $p_{2-3}=0,575$

Примечание. * - критерий χ^2 (при числе наблюдений менее 5 – критерий Фишера); n – количество наблюдений; абс. – абсолютное количество случаев, % - доля пациентов.

Острое почечное повреждение выявлено у четверти пациентов с МВС-Д (n=9; 26,5%) и трети больных ИЗС (n=16; 32,0%) ($p_{1-3}=0,339$). Ни у одного ребенка с БК клинико-лабораторных признаков почечного повреждения не наблюдалось ($p_{\text{общ}}=0,007$). Признаки поражения мочевыделительной системы отражены в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительная характеристика частоты симптомов поражения мочевыделительной системы 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*, p
Сниженный диурез (<2 мл/кг/ч)	29 (85,3)	18 (72,0)	30 (60,0)	$p_{\text{общ}}=0,044$; $p_{1-2}=0,201$; $p_{1-3}=0,013$; $p_{2-3}=0,307$
Лейкоцитурия	7 (20,6)	9 (36,0)	15 (30,0)	$p_{\text{общ}}=0,408$; $p_{1-2}=0,188$; $p_{1-3}=0,336$; $p_{2-3}=0,5995$
Гематурия	12 (35,3)	2 (8,0)	23 (46,0)	$p_{\text{общ}}=0,005$; $p_{1-2}=0,015$; $p_{1-3}=0,329$; $p_{2-3}=0,001$

Примечание. * - критерий χ^2 (при числе наблюдений менее 5 – критерий Фишера); n – количество наблюдений; абс. – абсолютное количество случаев, % - доля пациентов.

В ходе исследования было выявлено, что для детей с МВС-Д характерно статистически значимое снижение диуреза - менее 2 мм/кг/ч ($n=28$; 85,3%), в отличие от пациентов с БК ($n=18$; 72,0%) и ИЗС ($n=30$; 60,0%) ($p_{\text{общ}}=0,044$). Суставной синдром в виде артралгий отмечался у детей с МВС-Д в 5,9% ($n=2$), что в 2 раза реже, чем у пациентов с ИЗС ($n=6$; 12,0%) и в 2,7 раза реже по сравнению с группой БК ($n=4$; 16%) ($p_{\text{общ}}=0,450$).

В целом, 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.

3.4. Сравнительная характеристика лабораторных показателей

Анализ данных лабораторных исследований, проводимых в момент поступления пациентов в стационар, позволил выявить статистически значимые различия между сравниваемыми группами.

У всех пациентов проводилась оценка клинического анализа крови при поступлении (таблица 12). У пациентов с МВС-Д уровень гемоглобина оставался в пределах референсных значений, в отличие от детей с БК и ИЗС, для которых была характерна тенденция к анемии (уровень гемоглобина 121,5 [115; 130] г/л vs 107 [96; 111] г/л vs 110,5 [97; 123] г/л соответственно; $p_{\text{общ}} < 0,001$). Уровень лейкоцитов при МВС-Д не превышал верхней границы возрастной нормы, в отличие от групп с БК и ИЗС, у которых определялся лейкоцитоз (10,0 [7,1; 15,1] $\cdot 10^9/\text{л}$ vs 16,9 [10; 21,6] $\cdot 10^9/\text{л}$ vs 16,0 [8,8; 25,3] $\cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p_{\text{общ}}=0,002$). Снижение уровня тромбоцитов было характерно для МВС-Д и ИЗС (179,5 [116; 246] $\cdot 10^9/\text{л}$ и 181,5 [99; 262] $\cdot 10^9/\text{л}$ соответственно), в отличие от БК,

при котором даже в разгар проявлений количество тромбоцитов оставалось в норме ($385 [274; 483] \cdot 10^9/\text{л}$) ($p_{\text{общ}} < 0,001$).

Таблица 12 – 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)	$p_{\text{общ}}=0,0001$; $p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}=0,001$; $p_{2-3}=0,374$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,3 (4,0; 4,6)	3,8 (3,7; 4,1)	4,0 (3,5; 4,47)	$p_{\text{общ}}=0,002$; $p_{1-2}=0,0004$; $p_{1-3}=0,010$; $p_{2-3}=0,525$
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	10 (7,1; 15,1)	16,9 (10; 21,6)	16 (8,8; 25,3)	$p_{\text{общ}}=0,024$; $p_{1-2}=0,016$; $p_{1-3}=0,018$; $p_{2-3}=0,8004$
Гематокрит	33,3 (32; 35,8)	30,6 (28,1; 32,4)	30,4 (27,5; 34)	$p_{\text{общ}}=0,001$; $p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,003$; $p_{2-3}=0,707$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	179,5 (116; 246)	385 (274; 483)	181,5 (99; 262)	$p_{\text{общ}}<0,001$; $p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}=0,938$; $p_{2-3}=0,001$
Нейтрофилы, абсолютное значение, $10^9/\text{л}$	8,5 (5,6; 13,6)	11,6 (9; 15,2)	13,9 (6,6; 21,5)	$p_{\text{общ}}=0,087$; $p_{1-2}=0,269$; $p_{1-3}=0,043$; $p_{2-3}=0,202$
Нейтрофилы, %	85,4 (80,8; 89)	72,1 (67,2; 79,9)	82,5 (72; 88)	$p_{\text{общ}}=0,001$; $p_{1-2}=0,0002$; $p_{1-3}=0,111$; $p_{2-3}=0,024$
Нейтрофилы палочкоядерные, %	15,5 (8; 35)	6 (2; 16)	21,5 (12; 35)	$p_{\text{общ}}=0,001$; $p_{1-2}=0,003$; $p_{1-3}=0,372$; $p_{2-3}<0,001$
Лимфоциты, абсолютное значение, $10^9/\text{л}$	1 (0,7; 1,6)	3,1 (2; 4,9)	1,5 (1; 3)	$p_{\text{общ}}<0,001$; $p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}=0,003$; $p_{2-3}=0,014$
Лимфоциты, %	8,3 (5,6; 13,3)	20,3 (11,3; 26,7)	11,3 (6; 24,5)	$p_{\text{общ}}=0,002$; $p_{1-2}=0,001$; $p_{1-3}=0,175$; $p_{2-3}=0,039$
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	22 (10; 30)	38 (32; 50)	28,2 (17; 36)	$p_{\text{общ}}=0,0003$; $p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}=0,104$; $p_{2-3}=0,006$

Примечание. * - критерий Краскела-Уоллиса; n – количество наблюдений, Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах; тыс. - тысячи.

При всех состояниях отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Наиболее высокий процент палочкоядерных нейтрофилов наблюдался при МВС-Д и ИЗС ($15,5 [8; 35] \%$ vs $21,5 [12; 35] \%$ соответственно), при БК количество юных форм повышалось незначительно – $6 [2; 16] \%$ ($p_{\text{общ}}=0,001$). Для МВС-Д и ИЗС была характерна выраженная лимфопения ($1,0 [0,7; 1,6] \cdot 10^9/\text{л}$ и $1,5 [1; 3] \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно), в отличие от группы с БК $3,1 [2; 4,9] \cdot 10^9/\text{л}$ ($p_{\text{общ}}<0,001$). У пациентов с БК было выявлено более значимое ускорение СОЭ ($38 [32; 50]$

мм/ч), чем при МВС-Д и ИЗС (22 [10; 30] мм/ч и 28 [17; 36] мм/ч соответственно) ($p_{\text{общ}} < 0,001$).

В динамике на третьи сутки заболевания у пациентов всех групп, но менее выражено при МВС-Д, отмечалось развитие анемии (уровень гемоглобина для МВС-Д – 101 [93; 116] г/л, БК – 93 [90; 103] г/л, ИЗС – 91 [73; 106] г/л; $p_{\text{общ}} = 0,001$), значимое нарастание лейкоцитоза (МВС-Д – 16,9 [13,3; 24,1] $\cdot 10^9/\text{л}$, БК – 19,2 [14,7; 24,4] $\cdot 10^9/\text{л}$, ИЗС – 24,1 [17,2; 31,7] $\cdot 10^9/\text{л}$; $p_{\text{общ}} = 0,002$), за счет нейтрофилеза, со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Тенденция к увеличению СОЭ в динамике заболеваний отмечалась у всех пациентов, менее значимо при МВС-Д, однако статистически значимых различий между группами не выявлено (МВС-Д 43,5 [30; 52] мм/ч vs БК 53 [44; 55] мм/ч vs ИЗС 50 [35; 57] мм/ч; $p_{\text{общ}} = 0,053$).

При сравнении биохимических маркеров у пациентов разных групп также были обнаружены статистически значимые различия для большинства показателей (таблица 13).

Таблица 13 – Сравнительная характеристика показателей биохимического анализа крови у пациентов с МВС-Д, БК и ИЗС при поступлении в стационар

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
ПКТ, нг/мл	6,2 (1,0; 16,7)	3,82 (1,2; 3,8)	42,6 (15,7; 95,5)	$p_{\text{общ}} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,111$; $p_{1-3} = 0,111$; $p_{2-3} < 0,001$
С-реактивный белок, мг/л	147,7 (95,3; 325,2)	120 (66,4; 185,2)	185 (118,2; 237)	$p_{\text{общ}} = 0,076$; $p_{1-2} = 0,269$; $p_{1-3} = 0,310$; $p_{2-3} = 0,021$
Лактат, ммоль/л	2,6 (1,9; 3,5)	2,2 (1,5; 2,6)	3,4 (1,6; 3,9)	$p_{\text{общ}} = 0,553$; $p_{1-2} = 0,213$; $p_{1-3} = 0,802$; $p_{2-3} = 0,346$
Ферритин, мкг/л	44,2 (20,9; 81,8)	21,76 (17,5; 21,8)	33,7 (21,9; 63,4)	$p_{\text{общ}} = 0,003$; $p_{1-2} = 0,001$; $p_{1-3} = 0,725$; $p_{2-3} = 0,019$
Общий белок, г/л	56 (54; 59)	60 (55; 63)	60 (57; 65,4)	$p_{\text{общ}} = 0,012$; $p_{1-2} = 0,084$; $p_{1-3} = 0,003$; $p_{2-3} = 0,505$
Альбумин, г/л	31,3 (29,3; 34)	30,12 (28; 32)	28,5 (26,7; 32)	$p_{\text{общ}} = 0,148$; $p_{1-2} = 0,256$; $p_{1-3} = 0,067$; $p_{2-3} = 0,365$
Креатинин, мкмоль/л	59 (44; 68,5)	32 (26; 43)	55 (40,1; 90)	$p_{\text{общ}} < 0,001$; $p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,802$; $p_{2-3} < 0,001$
Мочевина, ммоль/л	6,1 (5,26; 9,6)	4,1 (3,2; 5,2)	7,5 (5,5; 10,1)	$p_{\text{общ}} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,0003$; $p_{1-3} = 0,264$; $p_{2-3} < 0,0001$
Глюкоза, максимальное значение, ммоль/л	7,41 (5,7; 8,3)	6 (4,8; 6,9)	8,7 (6,5; 11)	$p_{\text{общ}} = 0,0002$; $p_{1-2} = 0,005$; $p_{1-3} = 0,032$; $p_{2-3} = 0,0002$

Продолжение таблицы 13

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
КФК, ед/л	198,5 (83; 350)	132 (59; 236,8)	427 (119; 1126,4)	$p_{\text{общ}}=0,001$; $p_{1-2}=0,311$; $p_{1-3}=0,004$; $p_{2-3}=0,002$
КФК-МВ, ед/л	26 (15; 36,1)	42 (27; 56)	45,5 (27; 72,61)	$p_{\text{общ}}=0,004$; $p_{1-2}=0,021$; $p_{1-3}=0,002$; $p_{2-3}=0,336$
ЛДГ, ед/л	530 (428; 669)	602,1 (506; 654)	683,5 (497; 903,3)	$p_{\text{общ}}=0,094$; $p_{1-2}=0,420$; $p_{1-3}=0,065$; $p_{2-3}=0,097$
АЛТ, ед/л	60,5 (33; 113)	51 (27; 92)	33,5 (20,7; 97)	$p_{\text{общ}}=0,124$; $p_{1-2}=0,634$; $p_{1-3}=0,044$; $p_{2-3}=0,249$
АСТ, ед/л	71 (50; 96)	55 (34; 172,06)	66,5 (43; 137)	$p_{\text{общ}}=0,741$; $p_{1-2}=0,471$; $p_{1-3}=0,881$; $p_{2-3}=0,511$
Коэффициент де Ритиса	1,3 (0,8; 1,5)	2,1 (1,1; 2,5)	2,4 (1,9; 2,4)	$p_{\text{общ}}<0,001$; $p_{1-2}=0,027$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}=0,734$

Примечание. * - критерий Краскела-Уоллиса; n – количество наблюдений, Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах; ПКТ – прокальцитонин; КФК – креатинфосфокиназа; КФК-МВ креатинфосфокиназа МВ; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АЛТ – аланинминотрансфераза; АСТ - аспартатаминотрансфераза.

По результатам проведенного биохимического исследования установлено, что уровень прокальцитонина у пациентов с МВС-Д был в 7 раз ниже (6,2 [1,0; 16,7] нг/мл), чем у детей с ИЗС (42,6 [15,7; 94,5] нг/мл), но превышал в 1,6 раза показатели больных БК (3,82 [1,2; 3,8] нг/мл) ($p_{\text{общ}}<0,001$). Уровень СРБ превышал значение 100 мг/л у большинства пациентов, статистически значимой разницы между группами получено не было ($p_{\text{общ}}=0,076$). Уровень ферритина у детей с МВС-Д (44,2 [20,9; 81,8] мкг/л) был в 2 раза выше, чем при БК (21,76 [17,5; 21,8] мкг/л) и в 1,3 раза, чем при ИЗС (33,7 [21,9; 63,4] мкг/л) ($p_{\text{общ}}=0,003$). КФК-МВ, биохимический маркер миокардиального поражения был достоверно (в 2 раза) выше в группах с БК и ИЗС, чем у детей с МВС-Д ($p_{\text{общ}}=0,004$). Трансаминазы оставались в норме или были повышены незначительно, без статистически значимых различий между группами.

Для оценки состояния гемостаза всем пациентам при поступлении выполнялась коагулограмма (таблица 14).

Таблица 14 – Сравнительная характеристика показателей коагулограммы 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
Фибриноген, г/л	6 (5,1; 7,2)	6 (5,9; 6,6)	5,3 (4; 6,4)	$p_{\text{общ}}=0,054$; $p_{1-2}=0,939$; $p_{1-3}=0,102$; $p_{2-3}=0,017$
Протромбин по Квику, %	77,7 (65,8; 90)	84,8 (84,8; 90,8)	57,8 (39,8; 69,7)	$p_{\text{общ}}<0,0001$; $p_{1-2}=0,023$; $p_{1-3}=0,0002$; $p_{2-3}<0,0001$
МНО	1,1 (1,1; 1,2)	1,1 (1,1; 1,1)	1,5 (1,2; 1,7)	$p_{\text{общ}}<0,0001$; $p_{1-2}=0,284$; $p_{1-3}<0,0001$; $p_{2-3}<0,0001$
АЧТВ, сек	30,9 (29,2; 34,6)	29,3 (27,3; 29,6)	36,6 (31,3; 42,1)	$p_{\text{общ}}<0,0001$; $p_{1-2}=0,033$; $p_{1-3}=0,0004$; $p_{2-3}<0,0001$
ПТВ, сек	15,0 (13,7; 15,9)	14,3 (13,6; 14,5)	19,5 (14,9; 21,3)	$p_{\text{общ}}<0,0001$; $p_{1-2}=0,057$; $p_{1-3}<0,0001$; $p_{2-3}<0,0001$

Примечание. * - критерий Краскела-Уоллиса; n – количество наблюдений, Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; сек. – секунды; ПТВ – протромбиновое время.

Анализ данных коагулограмм не выявила статистически значимых различий между группами в уровне фибриногена, показатель оставался на верхней границе нормы или был несколько повышен ($p_{\text{общ}}=0,054$). У пациентов с ИЗС отмечалась склонность к гипокоагуляции (повышение МНО до 1,5 [1,2; 1,7] и снижение уровня протромбина по Квику 57,8 [39,8; 69,7] %). В коагулограмме детей с БК и МВС-Д клинически значимых отклонений выявлено не было.

Таким образом, 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 гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, гиперликемия. В коагулограмме – незначительное повышение фибриногена. В

критерии дифференциальной диагностики МВС-Д с БК и ИЗС были включены показатели уровней тромбоцитов и прокальцитонина.

3.5. Результаты инструментального обследования

Анализ данных инструментального обследования показал, что при проведении рентгенографии органов грудной клетки наиболее часто выявлялось усиление легочного рисунка, при этом при МВС-Д достоверно чаще, чем при БК (47,1%/n=16 vs 24,0%/n=6) и в 1,5 раза реже, чем при ИЗС (n=35; 70,0%) ($p<0,001$). У 1 ребенка из группы с МВС-Д был диагностирован ателектаз доли легкого (2,9%), у детей с БК и ИЗС подобных изменений не отмечалось ($p=0,288$).

При анализе данных ультразвукового исследования сердца выявлено, что снижение ФВ ЛЖ по Тейхольцу отмечалось у пациентов с МВС-Д (61% [56%; 65%]) и у больных ИЗС (62% [57%; 68%]); у детей с БК ФВ в большинстве случаев (66%) оставалась в пределах нормы (66% [64%; 68%]) (МВС-Д vs СК, $p_{1-2}<0,001$; МВС-Д vs ИЗС, $p_{1-3}=0,123$; для всех групп, $p_{\text{общ}}=0,006$). Пропалс митрального клапана у пациентов с МВС-Д (n=6; 17,6%), в отличие от БК (n=1; 4,0%) и ИЗС (n=1; 2,0%) был в 4,5 и в 9 раз чаще соответственно ($p_{\text{общ}}=0,021$). Для других изменений в работе сердца статистически значимой разницы получено не было. У пациентов с МВС-Д встречалась гипертрофия межжелудочковой перегородки и верхушки сердца (n=2; 5,9%), признаки коронарита (n=1; 2,9%), аневризма межпредсердной перегородки (n=1; 2,9%); данных признаков у детей с БК и МВС-Д не было ($p_{\text{общ}}=0,106$; $p_{\text{общ}}=0,288$; $p_{\text{общ}}=0,288$ соответственно). Снижение сократительной способности миокарда у больных МВС-Д (n=9; 26,5%) встречалось примерно с той же частотой, что и при ИЗС (n=11; 22,0%), но 6,6 раз чаще, чем при БК (n=1; 4,0%) ($p_{\text{общ}}=0,078$).

По данным ЭКГ нарушение ритма сердца отмечались у 17,6% пациентов с МВС-Д (n=6), что в 1,5 раза чаще, чем при БК (n=3; 12,0%) и в 2,2 раза чаще, чем при ИЗС (n=4; 8,0%) ($p=0,408$). У 2 детей с МВС-Д (5,9%) и у 1 ребенка с ИЗС (2,0%) на фоне заболевания развилась атриовентрикулярная блокада 1 степени ($p_{\text{общ}}=0,358$). У 1 ребенка с МВС-Д (2,9%) отмечалась субтотальная

атриовентрикулярная блокада, полиморфная желудочковая экстрасистолия, потребовавшие вызова кардиологической бригады и установки кардиостимулятора. Признаки гипертрофии желудочков отмечались у 5,9% детей с МВС-Д, примерно также при БК – 4,5% (n=1) и в 3 раза реже при ИЗС – 2,0% (n=1) ($p_{\text{общ}}=0,647$).

Признаки полисерозита (выпот в плевральную, перикардальную и брюшную полости) у половины больных с МВС-Д (n=17; 50,0%) и ИЗС (n=23; 46,0%) и в 2 раза реже при БК (n=6; 24,0%) ($p_{\text{общ}}=0,103$).

Некоторые признаки, обнаруженные на ЭКГ и УЗИ органов брюшной полости и легких представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Сравнительная характеристика частоты выявления органных изменений при проведении ЭКГ и УЗИ органов брюшной полости и легких у пациентов с МВС-Д, БК и ИЗС

Метод	Симптом	МВС-Д (1) n=34; абс. (%)	БК (2) n=25; абс. (%)	ИЗС (3) n=50; абс. (%)	Уровень значимости*, p
ЭКГ	Нарушения ритма сердца	6 (17,6)	3 (12,0)	4 (8,0)	$p_{\text{общ}}=0,408$; $p_{1-2}=0,551$; $p_{1-3}=0,180$; $p_{2-3}=0,575$
УЗИ органов брюшной полости, сердца и легких	Гепатомегалия	28 (82,4)	21 (84,0)	43 (86,0)	$p_{\text{общ}}=0,901$; $p_{1-2}=0,868$; $p_{1-3}=0,650$; $p_{2-3}=0,818$
	Спленомегалия	10 (29,4)	11 (44,0)	15 (30,0)	$p_{\text{общ}}=0,413$; $p_{1-2}=0,248$; $p_{1-3}=0,954$; $p_{2-3}=0,230$
	Полисерозит	17 (50,0)	6 (24,0)	23 (46,0)	$p_{\text{общ}}=0,103$; $p_{1-2}=0,043$; $p_{1-3}=0,719$; $p_{2-3}=0,065$

Примечание. * - критерий χ^2 (при числе наблюдений менее 5 – критерий Фишера); n – количество наблюдений; абс. – абсолютное количество случаев, % - доля пациентов.

При анализе результатов, полученных при проведении УЗИ почек, выявлено, что повышение эхогенности синусов почек на фоне текущего воспалительного процесса отмечалось у 17,6% детей с МВС-Д (n=6), что было примерно также как и у пациентов с БК (n=4; 16,0%) и в 1,7 раза реже, чем при ИЗС (n=15; 30,0%) ($p_{\text{общ}}=0,269$). У детей с БК и ИЗС, в отличие от больных МВС-Д, также были обнаружены признаки пиелонефрита (n=2/ 8,0%; n=2/ 4,0%; n=0/ 0,0%; $p_{\text{общ}}=0,268$). У 1 ребенка с ИЗС (2,0%) отмечался интестициальный отек почек.

В целом, 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%). Таким образом, пациенты с МВС-Д требуют мониторингирования сердечной деятельности на протяжении заболевания.

3.6. Результаты этиологического обследования

На основании связи развития МВС-Д с перенесённой НКИ, у всех детей из 1 группы (n=34) был собран эпидемиологический анамнез о возможных контактах с больными SARS-CoV-2 в течении 6 недель, предшествующих госпитализации. Наличие контакта с лабораторно подтвержденной НКИ был установлен для 2 пациентов из группы МВС-Д (5,9%), с подозрительным случаем НКИ – у 3 детей (8,8%). Перенесли НКИ (лабораторно подтверждена) 3 ребенка (8,8%), ОРВИ (вероятная, лабораторно не подтвержденная НКИ) – 3 ребенка (8,8%). Таким образом, только у трети детей с МВС-Д в анамнезе было указание на контакт с SARS-CoV-2 (n=11; 32,4%), о котором знали пациенты и/или их родители.

Анализ данных, полученных при проведении серологических исследований показал, что специфические IgG к SARS-CoV-2 были обнаружены у 91,2% (n= 31) пациентов с МВС-Д, при том, что указания о перенесенной НКИ имелись только в 8,8% (n=3) случаев, что свидетельствовало о перенесенной бессимптомно НКИ у большинства детей.

В период пандемии COVID-19 (с 13.03.2020 года) госпитализированы 16 детей с БК и 21 человек с ИЗС (рисунок 11). Обследованы на IgG к SARS-CoV-2 9 пациентов с БК (положительный результат у 3 человек; 33,3%) и 8 детей с ИЗС (положительный результат у 5 человек; 62,5%).

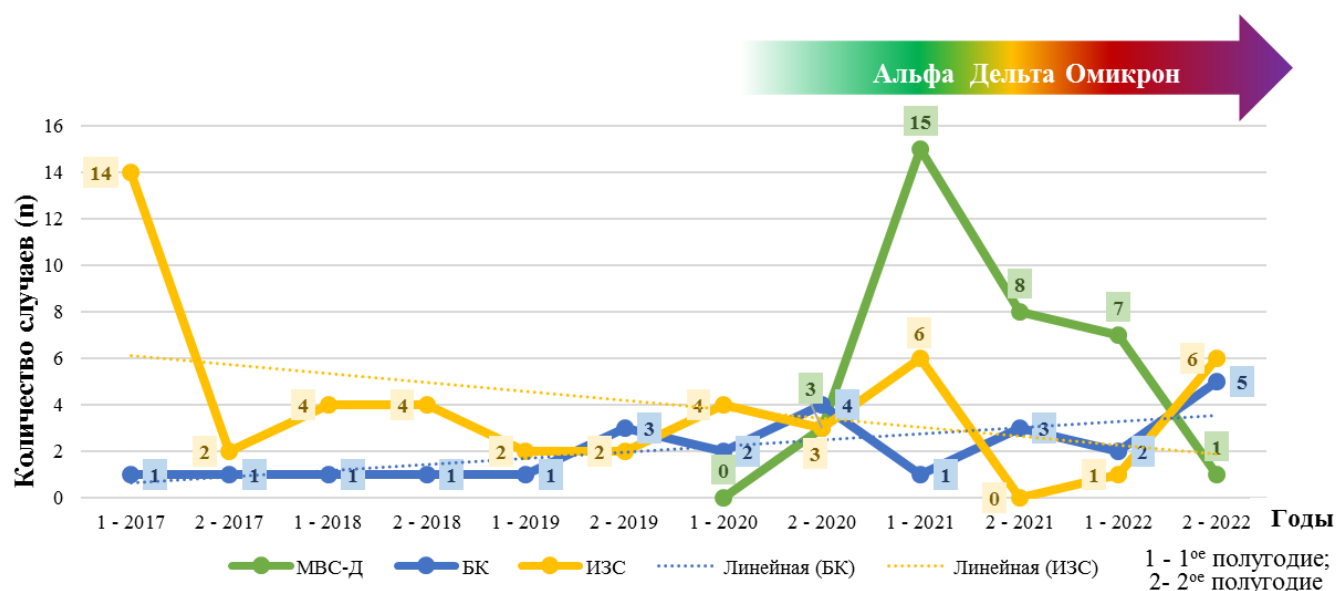


Рисунок 11 – Количество госпитализированных пациентов с МВС-Д, БК и ИЗС в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в течение 2017-2023 гг. Обозначение: 1 – первое полугодие; 2 – второе полугодие; «альфа», «дельта», «омикрон» – циркуляция варианта SARS-CoV-2 на временной кривой.

С началом пандемии COVID-19 отмечалось снижение заболеваемости инфекционными заболеваниями (подтверждается данными Государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» за 2020-2022 годы), что, видимо, обусловлено проводимыми противоэпидемическими мероприятиями [18-21]. По данным ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России за 2017-2023 годы была отмечена более частая диагностика БК (до 3-5 случаев каждые 6 месяцев) по сравнению с допандемическим периодом (по 1 случаю каждые 6 месяцев, и 3 случая во втором полугодии 2019 года).

МВС-Д чаще диагностировался в период циркуляции варианта SARS-CoV-2 «альфа» (n=15; 44,1%), при «уханьском» варианте зарегистрировано 3 случая (8,8%), при «дельта» - 8 (23,5%), при «омикрон» - 8 (23,5%) ($p=0,0100$; критерий χ^2).

Все пациенты были обследованы на различные патогены (таблица 16). Не удалось выявить никакого инфекционного агента у 38,2% с МВС-Д (n=13), 60,0% - с БК (n=15) и 14,0% - с ИЗС (n=7) ($p_{\text{общ}} < 0,001$).

Таблица 16 – Сравнительная характеристика частота выявления инфекционных агентов у детей с МВС-Д, БК и ИЗС

Этиологический агент	МВС-Д (1) n=34; абс. (%)	БК (2) n=25; абс. (%)	ИЗС (3) n=50; абс. (%)	Уровень значимости*, p
Не выявлены возбудители	13 (38,2)	15 (60,0)	7 (14,0)	$p_{\text{общ}} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,099$; $p_{1-3} = 0,011$; $p_{2-3} < 0,001$
Вирусы	7 (20,6)	5 (20,0)	4 (8,0)	$p_{\text{общ}} = 0,193$; $p_{1-2} = 0,956$; $p_{1-3} = 0,094$; $p_{2-3} < 0,132$
Бактерии	9 (26,5)	3 (12,0)	27 (54,0)	$p_{\text{общ}} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,173$; $p_{1-3} = 0,013$; $p_{2-3} < 0,001$
Вирусы + бактерии	5 (14,7)	2 (8,0)	12 (24,0)	$p_{\text{общ}} = 0,200$; $p_{1-2} = 0,432$; $p_{1-3} = 0,299$; $p_{2-3} < 0,094$

Примечание. * - критерий χ^2 (при числе наблюдений менее 5 – критерий Фишера); n – количество наблюдений; абс. – абсолютное количество случаев, % - доля пациентов.

У пациентов с МВС-Д маркеры вирусной или бактериальной инфекции выявлялись примерно с одинаковой частотой (n=7; 20,6% и n=9; 26,5% соответственно), у оставшихся 14,7% (n=5) была сочетанная инфекция. У детей с БК чаще определяли маркеры вирусной инфекции (n=5; 20,0%), реже бактериальной (n=3; 12,0%) или сочетанной (n=2; 8,0%). У больных ИЗС в этиологической структуре доминировали бактерии (n=27; 54,0%), только вирусы обнаруживались лишь у 8% пациентов (n=4), у четверти детей была сочетанная инфекция (n=12; 24,0%).

Спектр инфекционных агентов, обнаруженных у пациентов разных групп представлен на рисунке 12.

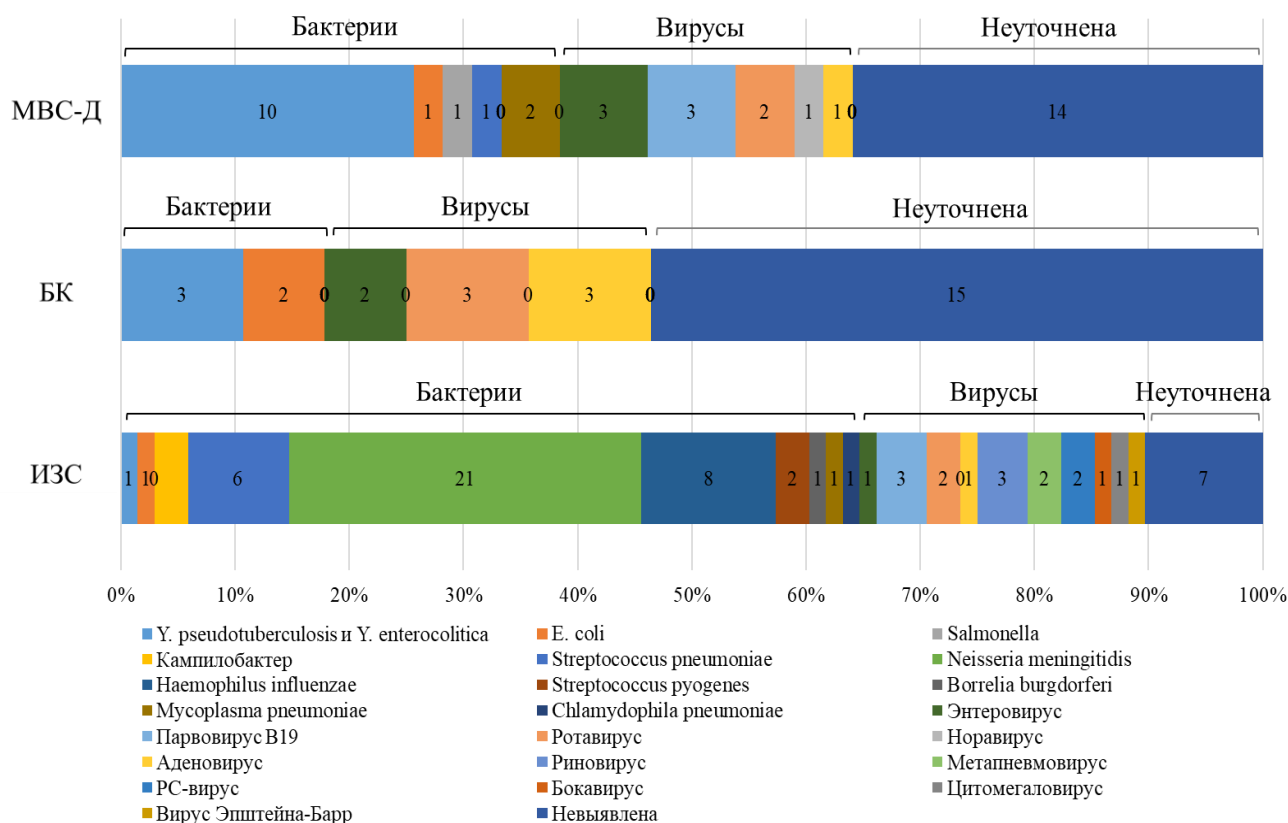


Рисунок 12 – Структура инфекционных агентов, обнаруживаемых у пациентов с МВС-Д, БК и ИЗС.

У пациентов с МВС-Д чаще всего обнаруживались маркеры иерсиниозной инфекции (суммарные антитела к *Y.pseudotuberculosis* и *Y.enterocolitica*) – 29,4% (n=10), реже – энтеровирусов (n=3; 8,8%) или риновируса (n=3; 8,8%). У детей с БК приблизительно в равной доле были обнаружены маркеры иерсиниозной (n=3; 12,0%), эшерихиозной (n=2; 8,0%), энтеровирусной (n=2; 8,0%), ротавирусной (n=3; 12,0%), аденовирусной (n=3; 12,0%) инфекций.

У пациентов с ИЗС в 35 из 50 случаев выявляли маркеры бактериальных возбудителей: менингококк (n=21; 42,0%), гемофильная палочка типа В (n=8; 16,0%) и пневмококк (n=6; 12,0%). В случаях ИЗС, выявляемые возбудители рассматривались как этиологический фактор заболевания, поскольку клинические проявления соответствовали инвазивным формам этих инфекций, в то время как у пациентов с МВС-Д и БК обнаруживаемые маркеры различных инфекций рассматривались как возможные триггеры, способствующие запуску

гипервоспалительного иммунного ответа в период реконвалесценции другого инфекционного заболевания, в частности НКИ.

3.7. Отдаленные последствия заболевания у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV-2

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).

Все пациенты с МВС-Д после выписки из стационара были направлены под наблюдение педиатра и кардиолога в амбулаторных условиях для своевременного выявления отдаленных последствий заболевания.

В период с марта 2022 года по декабрь 2022 года проведено катamnестическое наблюдение 26 из 34 пациентов с МВС-Д. В ходе исследования проводился опрос законных представителей детей, перенесших МВС-Д о самочувствии ребенка, необходимости наблюдения или диспансерного учета у специалистов (76,5%). По результатам опроса установлено, что в условиях поликлиники 12 из 26 детей находились на диспансерном наблюдении: 8 пациентов у кардиолога (у 1 человека диагностирована аневризма межпредсердной перегородки); 1 – у невролога (астеноневротический синдром); 3 – у ревматолога, из них у 1 ребенка диагностирован ювенильный идиопатический артрит (получает терапию метотрексатом).

Еще 10 детям проведено углубленное обследование состояния здоровья на базе СПб ГБУЗ КДЦД с целью выявления отдаленных последствий МВС-Д. По результатам обследования выявлена патология, которая до этого не была установлена в условиях районной поликлиники (таблица 17).

Таблица 17 – Результаты обследования пациентов с МВС-Д в катамнезе

№ п/п	Пол	Возраст	Время от выздоровления до обследования	Диагноз
1	Д	10 лет	6 мес	Латентный дефицит железа. Синдром дефицита внимания. Дизграфия.
2	М	10 лет	1 мес	Церебрастенический синдром. Носовые кровотечения. Тромбоцитопатия?
3	М	5 лет	13 мес	Нарушение ритма сердца, дисфункция синусового узла. Неврозоподобный синдром. Запинки в речи. Специфическое расстройство артикуляции.
4	Д	17 лет	1 мес	Тромбоцитопатия с нарушением агрегации, вторичная, лекарственная, вне обострения.
5	Д	8 лет	5 мес	Нарушение ритма сердца, наджелудочковая экстрасистолия. Головные боли напряжения. Неврозоподобный синдром. Логоневроз, тонико-клоническая форма.
6	М	6 лет	3 мес	Латентный дефицит железа. Специфическое расстройство артикуляции.
7	Д	5 лет	12 мес	Рецидивирующая крапивница, гематурия. Церебростенический синдром. Латентный дефицит железа. Реактивная артропатия.
8	М	10 лет	15 мес	Церебростенический синдром. Головные боли напряжения. Носовые кровотечения. Тромбоцитопатия?
9	Д	10 лет	5 мес	Церебростенический синдром. Латентный дефицит железа. Избыток массы тела.
10	Д	15 лет	16 мес	Церебростенический синдром. Депрессия

По результатам обследования у всех детей была выявлена сочетанная патология (от 1 до 4 заболеваний). У 4/10 человек выявлен латентный дефицит железа (назначены препараты железа), у 5/10 диагностирован астеноневротический синдром, у 3/10 – тромбоцитопатия, 1/10 – депрессия (получает хлорпротексен, проходит психотерапию), 2/10 – неврозоподобный синдром, 2/10 – головные боли напряжения (проведено МРТ головного мозга, патологии не выявлено), 2/10 – нарушения ритма сердца (дисфункция синусового

узла, наджелудочковая экстрасистолия), 1/10 – рецидивирующая идиопатическая крапивница. Всем пациентам были даны рекомендации.

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

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости диспансерного наблюдения детей, перенесших МВС-Д, не только у педиатра в течение 12 месяцев, но и углубленного обследования в условиях КДЦ с включением консультаций узких специалистов.

ГЛАВА 4. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ТЯЖЕЛОГО ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МУЛЬТИСИСТЕМНОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ СИНДРОМЕ, АССОЦИИРОВАННОМ С SARS-COV-2, У ДЕТЕЙ

Проведенные исследования показали, что среди факторов, ведущих к неблагоприятному течению заболевания у пациентов с МВС-Д, ключевую роль играло поражение сердечно-сосудистой системы, проявляющееся острым развитием артериальной гипотонии, нарушениями сердечного ритма, обуславливая необходимость госпитализации пациента в ОРИТ. В 52,3% случаев возникающие сердечно-сосудистые нарушения требовали назначения инотропной и вазопрессорной (И/В) поддержки, в 1 случае (2,9%) - к установке временного электрокардиостимулятора и переводу в кардио-сосудистый центр и в 1 случае (2,9%) формированию в исходе заболевания аневризмы межпредсердной перегородки, потребовавшей длительного приема ацетилсалициловой кислоты. 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).

Анализ полученных данных показал, что дети, получавшие И/В терапию, были несколько старше пациентов, которым данная терапия не проводилась (10,3 [9,1; 13,1] лет vs 8,4 [5,5; 11,2] лет соответственно, $p=0,098$). Среди больных 1^{ой} группы было 87,5% (n=14) девочек и 12,5% мальчиков (n=2); среди пациентов 2^{ой} соотношение мальчиков и девочек было одинаковым – по 9 человек ($p=0,0197$).

Сравнительная клиническая характеристика пациентов получавших и не получавших И/В терапию представлена на рисунке 13.

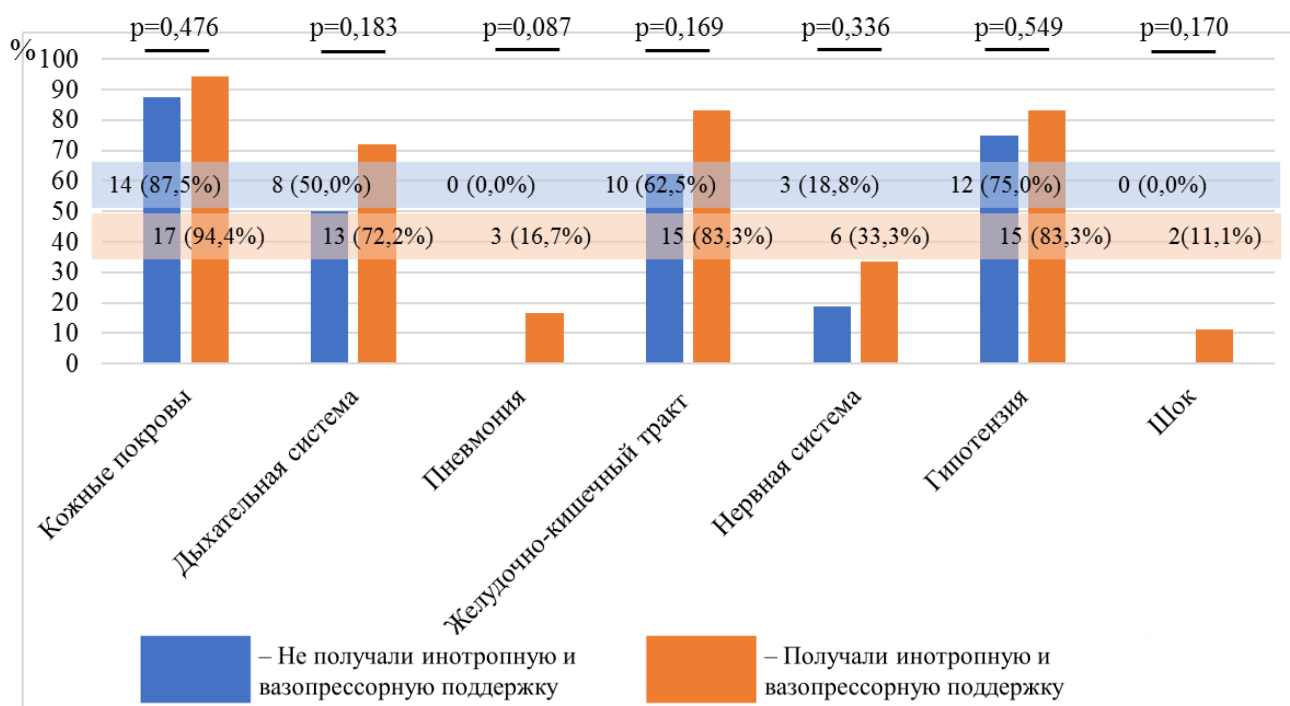


Рисунок 13 – Сравнительная характеристика частоты поражения органов и систем у пациентов с МВС-Д, получавших и не получавших терапию инотропами и вазопрессорами.

Анализ данных показал, что, в отличие от пациентов без терапии, дети, требовавшие проведения И/В поддержки, в 1,4 раза чаще имели признаки поражения дыхательной системы ($n=5$; 50,0% vs $n=13$; 72,2% соответственно; $p=0,183$), в 1,3 раза чаще – симптомы со стороны ЖКТ ($n=10$; 62,5% vs $n=15$; 83,3% соответственно; $p=0,169$), в 1,7 раз чаще – поражение нервной системы ($n=3$; 18,8% vs $n=6$; 33,3% соответственно; $p=0,336$). Поражение кожных покровов и слизистых оболочек наблюдалось у 87,5% детей без терапии и у 94,4% детей с терапией ($p=0,476$). Пневмония ($n=3$) и шок ($n=2$) регистрировались только во 2 группе пациентов ($p=0,087$; $p=0,170$ соответственно). Статистически значимые различия между группами получены не были, вероятно, ввиду немногочисленности групп, однако, обнаруженные тенденции требуют дальнейшего проведения исследования с увлечением размера выборки.

В ходе исследования проведен более подробный анализ различных клинических симптомов для выявления взаимосвязи и отличий между группами (таблица 18).

Таблица 18 – Сравнительная характеристика частоты клинических симптомов у пациентов с МВС-Д, получавших и не получавших терапию инотропами и вазопессорами

Признак	Без И/В поддержки (1) n=16; абс. (%)	И/В поддержка (2) n=18; абс. (%)	Уровень значимости*, р
Кожные покровы и слизистые оболочки			
Сыпь	11 (68,8)	16 (88,9)	0,148
Конъюнктивит	9 (56,3)	13 (72,2)	0,331
Хейлит	4 (25,0)	9 (50,0)	0,134
Отек, гиперемия кистей и стоп	7 (43,8)	6 (33,3)	0,533
Лимфаденопатия	10 (62,5)	15 (83,3)	0,169
Дыхательная система			
Кашель	3 (18,8)	6 (33,3)	0,336
Боль в горле	3 (18,8)	4 (22,3)	0,803
Насморк	6 (37,5)	8 (44,4)	0,681
Пневмония	0 (0,0)	3 (16,7)	0,087
Сердечно-сосудистая система			
Миокардит	3 (18,8)	7 (38,9)	0,199
Гипотензия	12 (75,0)	15 (83,3)	0,549
Шок	0 (0,0)	2 (11,1)	0,170
Желудочно-кишечный тракт			
Экзикоз			
Нет	7 (43,8)	5 (27,8)	0,564
1 степени	5 (31,3)	5 (27,8)	
2 степени	4 (25,0)	7 (38,9)	
3 степени	0 (0,0)	1 (5,6)	
Диарея	5 (31,3)	8 (44,4)	0,429
Рвота	6 (37,5)	15 (83,3)	0,006
Боли в животе	6 (37,5)	3 (16,7)	0,169
Нервная система			
Нарушение сознания	0 (0,0)	2 (11,1)	0,170
Менингеальные симптомы	2 (12,5)	6 (33,3)	0,153
Очаговые симптомы	1 (6,3)	2 (11,1)	0,618

Примечание – * - критерий χ^2 (при числе наблюдений менее 5 – критерий Фишера); n – количество наблюдений; абс. – абсолютное количество случаев, % - доля пациентов.

По сравнению с детьми без И/В поддержки, в группе пациентов, получавших И/В поддержку, со стороны кожных покровов и слизистых оболочек, в 2,0 раза чаще отмечался хейлит (n=4; 25,0% vs n=9; 50,0% соответственно; p=0,331), несколько чаще развивалась сыпь (n=11; 68,8% vs n=16; 88,9% соответственно; p=0,148), двусторонний негнойный конъюнктивит (n=9; 56,3% vs n=13; 72,2% соответственно; p=0,331), лимфаденопатия (n=10; 62,5% vs n=15; 83,3% соответственно; p=0,169). В отличие от детей без И/В поддержки, катаральные явления также чаще отмечались в группе пациентов, получавших И/В поддержку – кашель (n=3; 18,8% vs n=6; 33,3% соответственно; p=0,336), боль в горле (n=3; 18,8% vs n=4; 22,3% соответственно; p=0,803), насморк (n=6; 37,5% vs n=8; 44,4% соответственно; p=0,681). Статистически значимая разница была получена для частоты развития рвоты – у пациентов с терапией рвота была в 2,2 раза чаще, чем у детей без терапии (n=15; 83,3% vs n=6; 37,5% соответственно; p=0,006). Также больные без И/В поддержки в 2,2 раза чаще жаловались на боли в животе, по сравнению с детьми, получавшими И/В поддержку (n=6; 37,5% vs n=3; 16,7% соответственно; p=0,169). У двух детей из группы с И/В поддержкой имелось нарушение сознания при поступлении (11,1%), в то время как все дети без И/В поддержки сохраняли ясное сознание (p=0,170). Также у детей с И/В поддержкой, в отличие от пациентов без И/В поддержки, в 2,7 раз чаще были менингеальные симптомы (n=6; 33,3% vs n=2; 12,5% соответственно; p=0,153).

Сравнительная характеристика показателей гемограммы представлена в таблице 19.

Установлено, что у пациентов, получавших И/В поддержку, по сравнению с детьми без терапии, уровень тромбоцитов был в 2 раза ниже (121 [85; 178] $10^9/\text{л}$ vs 236 [209; 272] $10^9/\text{л}$ соответственно, p<0,001), относительный уровень лимфоцитов в 1,7 раз ниже (6,95 [5,0; 10,8] % vs 12,1 [8,1; 17,2] % соответственно, p=0,014), и, наоборот, выше относительный уровень нейтрофилов (86,8 [84,9;

91,1] % vs 81,1 [73,6; 86,7] % соответственно, $p=0,040$) за счет юных форм – процент палочкоядерных нейтрофилов выше в 2,8 раза (25,5 [12,0; 43,0] % vs 9,0 [3,0; 30,5] % соответственно, $p=0,032$). Полученные результаты были статистически значимы.

Таблица 19 – Сравнительная характеристика показателей клинического анализа крови при поступлении у пациентов с МВС-Д без терапии и получавших терапию инотропами и вазопессорами

Признак	Без И/В поддержки (1) n=16; Me (Q1; Q3)	И/В поддержка (2) n=18; Me (Q1; Q3)	Уровень значимости*, p
Гемоглобин, г/л	124 (118; 131)	120 (112; 129)	0,301
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,3 (4,1; 4,6)	4,3 (3,9; 4,6)	0,666
Лейкоциты, $10^9/л$	9,9 (7,1; 14,4)	10,3 (7,2; 16,3)	0,558
Гематокрит	33,3 (32,4; 35,8)	33,6 (31,0; 36,6)	0,593
Тромбоциты, $10^9/л$	236 (209; 272)	121 (82; 178)	<0,001
Нейтрофилы, абсолютное значение, $10^9/л$	7,9 (5,0; 12,5)	9,6 (5,9; 14,3)	0,196
Нейтрофилы, %	81,8 (73,6; 86,7)	86,8 (84,9; 91,1)	0,040
Нейтрофилы палочкоядерные, %	9,0 (3,0; 30,5)	25,5 (12,0; 43,0)	0,032
Лимфоциты, абсолютное значение, $10^9/л$	1,3 (1,0; 1,6)	0,8 (0,6; 1,4)	0,081
Лимфоциты, %	12,1 (8,1; 17,2)	6,95 (5,0; 10,8)	0,014
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	21 (9; 26)	24 (12; 35)	0,370

Примечание – * - критерий Краскела-Уоллиса; n – количество наблюдений, Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах; тыс. - тысячи.

В уровне биохимических маркеров также были получены достоверные различия (таблица 20).

Анализ показал, что у детей, получавших И/В поддержку, в отличие от пациентов без терапии, уровень ферритина был в 3 раза выше (66,1 [43,8; 127,6] мкг/л vs 21,7 [17,0; 40,7] мкг/л соответственно, $p=0,005$), уровень креатинина в 1,3 раза выше (63,0 [53,0; 94,0] мкмоль/л vs 47,5 [39,5; 65,0] мкмоль/л соответственно,

$p=0,012$), уровень мочевины – в 1,7 раза (9,1 [5,7; 13,7] ммоль/л vs 5,5 [3,8; 6,4] ммоль/л соответственно, $p=0,001$).

Таблица 20 – Сравнительная характеристика показателей биохимического анализа крови у пациентов с МВС-Д без терапии и получавших терапию инотропами и вазопессорами в первые 3^е суток госпитализации

Признак	Без И/В поддержки (1) n=16; Me (Q1; Q3)	И/В поддержка (2) n=18; Me (Q1; Q3)	Уровень значимости*, p
ПКТ, нг/мл	3,9 (0,4; 12,9)	9,0 (1,6; 28,0)	0,076
С-реактивный белок, мг/л	115,8 (43,6; 210,2)	153,8 (126,6; 417,5)	0,129
Ферритин, мкг/л	21,7 (17,0; 40,7)	66,1 (43,8; 127,6)	0,005
Альбумин, г/л	32,1 (30,8; 34,2)	29,8 (28,2; 33,9)	0,125
Креатинин, мкмоль/л	47,5 (39,5; 65,0)	63,0 (53,0; 94,0)	0,012
Мочевина, ммоль/л	5,5 (3,8; 6,4)	9,1 (5,7; 13,7)	0,001
Глюкоза, максимальное значение, ммоль/л	6,8 (5,7; 7,6)	7,9 (7,2; 8,5)	0,091
КФК, ед/л	181,5 (66,0; 300,9)	198,5 (88,0; 385,0)	0,438
КФК-МВ, ед/л	23,5 (13,5; 36,1)	31,6 (16,0; 48,0)	0,234
ЛДГ, ед/л	575,5 (445,5; 808,0)	489,5 (403,0; 651,0)	0,370
АЛТ, ед/л	48,5 (25,5; 131,0)	61,9 (43,9; 95,0)	0,535
АСТ, ед/л	74,5 (49,0; 135,0)	65,5 (50,0; 94,0)	0,605
Коэффициент де Ритиса	1,4 (1,0; 1,6)	1,2 (0,8; 1,5)	0,558

Примечание. * - критерий Краскела-Уоллиса; n – количество наблюдений, Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах; ПКТ – прокальцитонин; КФК – креатинфосфокиназа; КФК-МВ – креатинфосфокиназа МВ; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АЛТ – аланинмаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза.

У детей, получавших И/В поддержку, отмечалась тенденция к более высокому уровню КФК-МВ – в 1,3 раза по сравнению с группой без И/В поддержки (31,6 [16,0; 48,0] ед/л vs 23,5 [13,5; 36,1] ед/л соответственно; $p=0,234$), хотя статистически значимой разницы получено не было.

Для оценки состояния гемостаза всем пациентам при поступлении выполнялась коагулограмма (таблица 21).

У пациентов с И/В поддержкой уровень фибриногена был несколько выше (5,7 [5,1; 6,6] ед/л vs 6,5 [4,5; 7,6] ед/л соответственно; $p=0,448$), но значимой разницы получено не было. Остальные показатели были примерно равны в обеих группах.

Таблица 21 – Показатели коагулограммы при поступлении в стационар у пациентов с МВС-Д без терапии и получавших терапию инотропами и вазопессорами

Признак	Без И/В поддержки (1) n=16; Me (Q1; Q3)	И/В поддержка (2) n=18; Me (Q1; Q3)	Уровень значимости*, p
Фибриноген, г/л	5,7 (5,1; 6,6)	6,5 (4,5; 7,6)	0,448
Протромбин по Квику, %	78,9 (73,4; 84,7)	71,8 (54,0; 94,0)	0,448
МНО	1,1 (1,1; 1,2)	1,2 (1,0; 1,3)	0,593
АЧТВ, сек	30,9 (29,2; 33,3)	31,1 (27,7; 36,2)	0,904
ПТВ, сек	15,0 (14,2; 15,5)	15 (13,6; 16,2)	0,863

Примечание. * - критерий Краскела-Уоллиса; n – количество наблюдений, Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; сек. – секунды; ПТВ – протромбиновое время.

Всем пациентам проведено инструментальное обследование, результаты которого представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Сравнительная характеристика частоты выявления органных изменений при проведении ЭКГ и УЗИ органов брюшной полости у пациентов с МВС-Д, получавших и не получавших терапию инотропами и вазопессорами

Метод	Признак	Без И/В поддержки (1) n=16; абс. (%)	И/В поддержка (2) n=18; абс. (%)	Уровень значимости*, p
ЭКГ	Аритмия	1 (6,3)	5 (27,8)	0,101
УЗИ органов брюшной полости, сердца и легких	Гепатомегалия	11 (68,8)	17 (94,4)	0,050
	Спленомегалия	5 (31,3)	5 (27,8)	0,825
	Полисерозит	4 (25,0)	13 (72,2)	0,006

Примечание. * - критерий χ^2 (при числе наблюдений менее 5 – критерий Фишера); n – количество наблюдений; абс. – абсолютное количество случаев, % - доля пациентов.

На рентгенографии органов грудной клетки значимых отличий получено не было. По данным ЭКГ у детей с И/В поддержкой нарушения ритма сердца регистрировалось в 4,4 раза чаще, чем у пациентов без И/В поддержки ($n=5$; 27,8% vs $n=1$; 6,3% соответственно; $p=0,101$). По данным ЭхоКГ снижение ФВ ЛЖ по Тейхольцу у пациентов без И/В поддержки была несколько выше, чем у детей, получавших И/В поддержку (62 [59; 65] % vs 59 [50; 64] % соответственно; $p=0,147$). По данным УЗИ органов брюшной полости у больных, которым требовалось проведение И/В поддержки, гепатомегалия была в 1,4 раза чаще, в отличие от детей без И/В поддержки ($n=17$; 94,4% vs $n=11$; 68,8% соответственно; $p=0,050$).

По данным инструментального обследования обнаружено, что у детей с И/В поддержкой полисерозит развивался в 2,9 раз чаще, чем у пациентов без терапии ($n=13$; 72,2% vs $n=4$; 25,0% соответственно; $p=0,006$).

Различий в частоте выявленных маркеров возбудителей инфекционных заболеваний у детей без И/В поддержки ($n=11$; 68,8%) и пациентов с И/В поддержкой (55,6%; $n=10$) не было ($p=0,430$; таблица 23).

Таблица 23 – Сравнительная характеристика частоты выявления инфекционных агентов у пациентов с МВС-Д без терапии и получавших терапию инотропами и вазопессорами

Этиологический агент	Без И/В поддержки (1) $n=16$; абс. (%)	И/В поддержка (2) $n=18$; абс. (%)	Уровень значимости*, p
Не выявлены возбудители	5 (31,3)	8 (44,4)	0,430
Вирусы	4 (25,0)	3 (16,7)	0,549
Бактерии	5 (31,3)	4 (22,2)	0,552
Вирусы + бактерии	2 (12,5)	3 (16,7)	0,733

Примечание. * - критерий χ^2 (при числе наблюдений менее 5 – критерий Фишера); n – количество наблюдений; абс. – абсолютное количество случаев, % - доля пациентов.

Изученные лабораторные показатели использовали для проведения ROC-анализа с целью расчета пороговых значений, которые можно было бы применять

для прогноза развития поражения сердечно-сосудистой системы при МВС-Д (таблица 24, рисунок 14).

Таблица 24 – Параметры, ассоциированные с поражением сердечно-сосудистой системы, требующего проведения инотропной и вазопрессорной поддержки, при МВС-Д

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

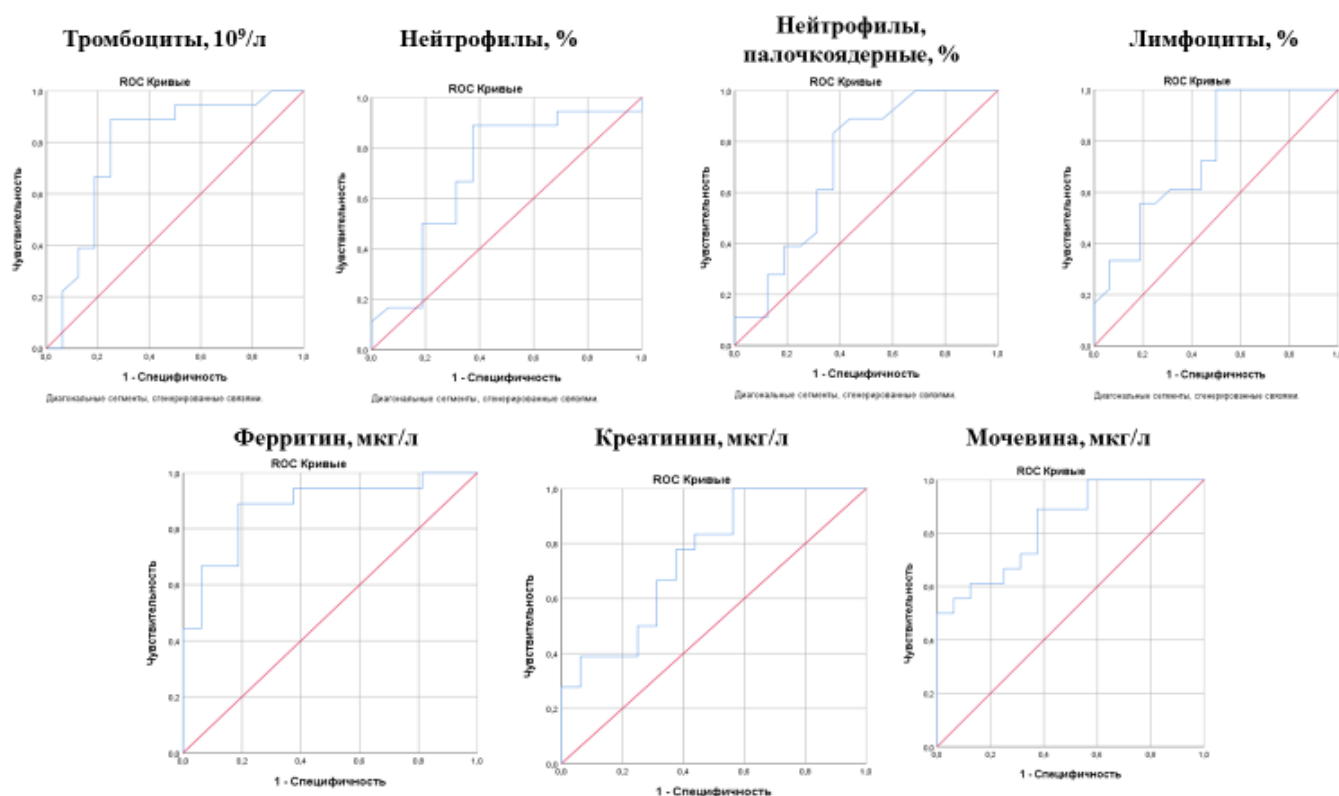


Рисунок 14 – ROC-кривая диагностической способности показателей клинического и биохимического анализов крови в выявлении группы пациентов с высоким риском развития поражения сердца, требующего проведения инотропной и вазопрессорной поддержки.

Таким образом, 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.

ГЛАВА 5. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У ДЕТЕЙ С МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННОМ С SARS-COV-2

5.1. Иммунологический профиль пациентов

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). Полный перечень показателей и функции включенных цитокинов, хемокинов и факторов роста приведен в приложении А (таблица 1.А). Обследование проводилось в острый период заболевания, а у пациентов с МВС-Д дополнительно перед выпиской из стационара. Анализ показал, что у пациентов с МВС-Д и больных ИЗС выявлены значимые отклонения в уровне иммунологических маркеров по сравнению с группой контроля, при этом в группах с МВС-Д и ИЗС обнаружены как общие, так и различающиеся изменения показателей (таблица 25).

Как при МВС-Д, так и при ИЗС в отличие от здоровых детей значимо снижаются следующие 12 маркеров: basic FGF, IFN- α 2, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12 (p70), IL-13, TRAIL. У пациентов с МВС-Д по сравнению с ИЗС были снижены уровни цитокинов/хемокинов IFN- α 2, IL-1 α , IL-3, IL-4, IL-12 (p70), TRAIL, но без статистически значимых отличий. Достоверная разница обнаружена для IL-2 и IL-5, показатели которых были ниже при ИЗС, чем при МВС-Д: в 8 раз (p=0,011) и в 5 раз (p=0,011) соответственно.

Как при МВС-Д, так и при ИЗС, в отличие от здоровых детей, значимо повышаются следующие 13 маркеров: G-CSF, HGF, IL-1 α , IL-2Ra, IL-6, IL-10, IL-16, IL-18, IP-10, MCP-1, M-CSF, MIG. Из этих цитокинов/хемокинов концентрации HGF, IL-1 α , IL-2Ra, IL-10, IL-16, IL-18, IP-10, MCP-1, M-CSF, MIG были выше у пациентов с МВС-Д по сравнению с ИЗС, однако статистически значимая разница обнаружена только для MIG (в 5,7 раз; p=0,002).

Таблица 25 – Сравнительная характеристика показателей уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста в острый период заболевания у пациентов с МВС-Д и ИЗС со здоровыми детьми

Группа	Показатель, пг/мл	МВС-Д (n=13), Me (Q1; Q3)	ИЗС (n=19), Me (Q1; Q3)	Здоровые дети (n=16), Me (Q1; Q3)	Уровень значимости*, p
Активация Т-клеток; цитокины Th ₁	IL-6	15,8 (5,67; 36,7)	38,56 (10,6; 210,61) °	5,97 (4,08; 7,48) °	p _{общ} =0,007; p ₁₋₂ =0,161; p ₁₋₃ =0,103; p₂₋₃=0,002
	TNF-a	48,4 (43,15; 76,3) ^	47,02 (31,96; 80,58) °	71,93 (70,82; 79,515) ^ °	p _{общ} =0,052; p ₁₋₂ =0,759; p₁₋₃=0,028; p₂₋₃=0,043
Цитокины Th ₂	IL-4	0,6 (0,63; 2,3) ^	1,29 (0,72; 2,32)	2,76 (2,32; 2,873) ^	p _{общ} =0,001; p ₁₋₂ =0,549; p₁₋₃=0,002; p₂₋₃=0,001
	IL-5	278,1 (201,19; 346,3) * ^	78,91 (10,09; 313,03) * °	321,43 (313,03; 362,9) ^ °	p _{общ} =0,001; p₁₋₂=0,019; p₁₋₃=0,048; p₂₋₃=0,001
	IL-13	9,1 (2,61; 11,4)	4,68 (2,81; 7,83) °	10,32 (10,32; 12,49) °	p _{общ} =0,003; p ₁₋₂ =0,337; p ₁₋₃ =0,082; p₂₋₃<0,001
Цитокины, регулирующие врожденный иммунный ответ	IL-1a	44,2 (0,00; 88,3) ^	79,81 (13,26; 96,57)	88,25 (79,81; 100,675) ^	p _{общ} =0,030; p ₁₋₂ =0,127; p₁₋₃=0,014; p₂₋₃=0,074
	IL-1b	2,1 (0,70; 3,6)	1,11 (0,67; 2,3) °	3,3 (3,15; 3,57) °	p _{общ} =0,005; p ₁₋₂ =0,316; p ₁₋₃ =0,136; p₂₋₃=0,001
	IL-1ra	2644,8 (863,81; 3701,4) ^	1646,97 (525,1; 5591,33) °	649,5 (580,785; 745,8) ^ °	p _{общ} =0,035; p ₁₋₂ =0,924; p₁₋₃=0,013; p₂₋₃=0,043
	IL-18	78,0 (36,04; 106,4) ^	54,015 (29,3; 126,85) °	20,04 (15,115; 27,435) ^ °	p _{общ} =0,004; p ₁₋₂ =0,642; p₁₋₃=0,002; p₂₋₃=0,020
	MCP-1	52,5 (18,91; 274,2)	43,62 (24,69; 210,16) °	25,33 (19,6; 31,09) °	p _{общ} =0,047; p ₁₋₂ =0,863; p ₁₋₃ =0,095; p₂₋₃=0,014
Провоспалительные цитокины	IL-2	63,6 (35,00; 79,6) *	7,95 (1,79; 63,61) * °	73,8 (65,69; 91,4) °	p _{общ} <0,001; p₁₋₂=0,011; p₁₋₃=0,061; p₂₋₃<0,001
	RANTES	3923,6 (1595,82; 6766,5) *	10399,99 (4906; 14138,51) *	7580,6 (3601,16; 11421,57)	p _{общ} =0,056; p₁₋₂=0,028; p₁₋₃=0,087; p₂₋₃=0,296
	IL-8	27,1 (22,2; 28,7)	31,8 (15,4; 116,5)	22,2 (18,9; 25,5)	p _{общ} =0,136; p ₁₋₂ =0,337; p ₁₋₃ =0,074; p ₂₋₃ =0,115
	IL-17	6,0 (0,0; 12,5)	4,8 (0,0; 8,3)	6,0 (3,8; 12,5)	p _{общ} =0,479; p ₁₋₂ =0,875; p ₁₋₃ =0,357; p ₂₋₃ =0,255

Продолжение таблицы 25

Группа	Показатель, пг/мл	МВС-Д (n=13), Me (Q1; Q3)	ИЗС (n=19), Me (Q1; Q3)	Здоровые дети (n=16), Me (Q1; Q3)	Уровень значимости*, p
Провоспалительные цитокины	TRAIL	77,6 (67,83; 92,7) ^	88,04 (79,1; 116,43)	106,1 (99,2; 113,74) ^	p _{общ} =0,011; p ₁₋₂ =0,238; p₁₋₃=0,003 ; p ₂₋₃ =0,120
	IFN-γ	15,9 (0,0; 27,2)	15,2 (2,7; 33,0)	16,9 (15,9; 23,0)	p _{общ} =0,656; p ₁₋₂ =1,000; p ₁₋₃ =0,643; p ₂₋₃ =0,305
	LIF	27,6 (0,0; 55,7)	0,0 (0,0; 55,7)	55,7 (0,0; 73,6)	p _{общ} =0,443; p ₁₋₂ =0,416; p ₁₋₃ =0,545; p ₂₋₃ =0,226
	MIF	1120,7 (578,4; 1446,3)	1210,6 (325,9; 1705,3)	649,3 (499,3; 743,3)	p _{общ} =0,150; p ₁₋₂ =0,804; p ₁₋₃ =0,066; p ₂₋₃ =0,179
Противовоспалительные цитокины	IL-10	20,4 (5,94; 84,6)	14,15 (10,07; 37,23) °	9,61 (7,32; 10,7) °	p _{общ} =0,046; p ₁₋₂ =0,833; p ₁₋₃ =0,091; p₂₋₃=0,013
	TNF-β	90,2 (75,14; 122,2) ^	129,15 (74,21; 193,55)	121,215 (107,47; 169,84) ^	p _{общ} =0,084; p ₁₋₂ =0,239; p₁₋₃=0,017 ; p ₂₋₃ =0,916
Цитокины, регулирующие ангиогенез, регенерацию тканей	Basic FGF	83,4 (0,00; 112,4)	37,85 (28,36; 99,37) °	106,15 (87,66; 123,65) °	p _{общ} =0,011; p ₁₋₂ =0,499; p ₁₋₃ =0,108; p₂₋₃=0,002
	PDGF-BB	148,0 (77,27; 189,4) ^	408,3 (83,18; 1341,59)	273,4 (222,95; 398,2) ^	p _{общ} =0,047; p ₁₋₂ =0,140; p₁₋₃=0,003 ; p ₂₋₃ =0,574
	HGF	520,6 (291,40; 765,2) ^	417,225 (222,14; 1156,72)	262,1 (230,98; 287,17) ^	p _{общ} =0,012; p ₁₋₂ =1,000; p₁₋₃=0,003 ; p ₂₋₃ =0,054
	IP-10	369,6 (281,50; 1278,5) ^	248,24 (106,79; 943,26) °	48,255 (41,27; 64,05) ^ °	p _{общ} <0,001; p ₁₋₂ =0,227; p₁₋₃<0,001 ; p₂₋₃<0,001
	β-NGF	15,9 (12,0; 21,0)	16,5 (12,0; 23,7)	17,3 (15,9; 19,8)	p _{общ} =0,592; p ₁₋₂ =0,577; p ₁₋₃ =0,334; p ₂₋₃ =0,616
	VEGF	215,4 (129,4; 266,6)	178,4 (82,7; 279,2)	211,2 (192,4; 226,3)	p _{общ} =0,819; p ₁₋₂ =0,795; p ₁₋₃ =0,913; p ₂₋₃ =0,448
Цитокины, регулирующие миелоидный росток кроветворения	G-CSF	184,5 (146,83; 415,4) ^	439,77 (99,73; 1090,51) °	100,176 (87,66; 109,075) ^ °	p _{общ} =0,002; p ₁₋₂ =0,192; p₁₋₃=0,009 ; p₂₋₃=0,002
	GF-CSF	5,7 (0,0; 9,0)	7,6 (0,0; 9,0)	9,7 (9,0; 11,1)	p _{общ} =0,080; p ₁₋₂ =0,520; p ₁₋₃ =0,053; p ₂₋₃ =0,064
	M-CSF	56,1 (45,36; 79,6) ^	41,18 (29,97; 100,62) °	18,9 (15,585; 22,625) ^ °	p _{общ} <0,001; p ₁₋₂ =0,577; p₁₋₃<0,001 ; p₂₋₃=0,001

Продолжение таблицы 25

Группа	Показатель, пг/мл	МВС-Д (n=13), Me (Q1; Q3)	ИЗС (n=19), Me (Q1; Q3)	Здоровые дети (n=16), Me (Q1; Q3)	Уровень значимости*, p
	CTACK	649,2 (268,6; 1122,9)	301,5 (118,3; 1042,2)	562,0 (287,0; 722,9)	p _{общ} =0,633; p ₁₋₂ =0,420; p ₁₋₃ =0,469; p ₂₋₃ =0,635
	Eotaxin	17,1 (10,0; 27,6)	19,9 (5,2; 36,4)	12,0 (11,3; 15,8)	p _{общ} =0,484; p ₁₋₂ =0,502; p ₁₋₃ =0,456; p ₂₋₃ =0,282
	GRO-a	727,8 (648,72; 876,9) ^	753,87 (636,39; 913,48)	899,47 (802,03; 934,92) ^	p _{общ} =0,078; p ₁₋₂ =0,877; p₁₋₃=0,028 ; p ₂₋₃ =0,133
	SDF-1a	222,5 (158,4; 288,5)	206,0 (134,1; 329,5)	282,3 (247,8; 321,1)	p _{общ} =0,193; p ₁₋₂ =0,901; p ₁₋₃ =0,109; p ₂₋₃ =0,155
	IL-16	90,1 (72,11; 126,1) ^	72,545 (43,15; 92,63)	47,6 (41,35; 54,69) ^	p _{общ} <0,001; p ₁₋₂ =0,082; p₁₋₃<0,001 ; p ₂₋₃ =0,077
	MIG	555,6 (212,38; 1005,2) *^	46,615 (31,1; 99,49) *	39,29 (35,58; 42,86) ^	p _{общ} <0,001; p₁₋₂=0,002 ; p₁₋₃<0,001 ; p ₂₋₃ =0,653
	IL-3	0,0 (0,00; 2,5) ^	0,64 (0; 1,13) °	2,1 (1,55; 2,77) ^ °	p _{общ} =0,010; p ₁₋₂ =0,921; p₁₋₃=0,039 ; p₂₋₃=0,003
	IL-7	13,6 (10,40; 18,1) ^	18,51 (13,59; 24,1)	20,5 (14,36; 24,53) ^	p _{общ} =0,063; p ₁₋₂ =0,098; p₁₋₃=0,019 ; p ₂₋₃ =0,485
	IL-9	229,8 (185,01; 261,2) ^	155,28 (80,39; 261,24) °	257,15 (235,63; 283,87) ^ °	p _{общ} =0,017; p ₁₋₂ =0,250; p₁₋₃=0,028 ; p₂₋₃=0,013
	SCF	85,5 (72,6; 103,9)	97,9 (79,1; 143,9)	115,5 (103,9; 128,6)	p _{общ} =0,121; p ₁₋₂ =0,336; p₁₋₃=0,043 ; p ₂₋₃ =0,342
	SCGF-b	143926,7 (81197,7; 209761,2)	154284,7 (99913,5; 238673,3)	115794,0 (58230,2; 196082,7)	p _{общ} =0,548; p ₁₋₂ =0,664; p ₁₋₃ =0,456; p ₂₋₃ =0,317
	IFN-a2	14,1 (0,00; 22,3) ^	16,96 (11,09; 22,28) °	22,28 (22,28; 28,42) ^ °	p _{общ} =0,015; p ₁₋₂ =0,591; p₁₋₃=0,012 ; p₂₋₃=0,020
	IL-2Ra	249,7 (190,86; 345,2) ^	166,975 (59,56; 260,02)	74,46 (63,39; 81,56) ^	p _{общ} <0,001; p ₁₋₂ =0,058; p₁₋₃<0,001 ; p ₂₋₃ =0,072
	IL-12 (p40)	633,1 (273,5; 816,5)	273,5 (128,9; 504,1)	587,4 (273,5; 682,9)	p _{общ} =0,116; p ₁₋₂ =0,066; p ₁₋₃ =0,705; p ₂₋₃ =0,071
	IL-12 (p70)	2,1 (0,00; 7,4) ^	5,5 (2,8; 8,38) °	8,14 (6,905; 9,09) ^ °	p _{общ} =0,003; p ₁₋₂ =0,078; p₁₋₃=0,001 ; p₂₋₃=0,045

Продолжение таблицы 25

Группа	Показатель, пг/мл	МВС-Д (n=13), Me (Q1; Q3)	ИЗС (n=19), Me (Q1; Q3)	Здоровые дети (n=16), Me (Q1; Q3)	Уровень значимости*, p
	IL-15	0,0 (0,0; 417,2)	227,7 (12,3; 468,9)	378,9 (361,7; 437,6)	p _{общ} =0,113; p ₁₋₂ =0,469; p ₁₋₃ =0,102; p ₂₋₃ =0,066
	МСР-3	9,4 (9,0; 12,8)	9,9 (8,4; 11,8)	11,5 (10,3; 12,1)	p _{общ} =0,186; p ₁₋₂ =0,456; p ₁₋₃ =0,210; p ₂₋₃ =0,096
	МІР-1а	7,7 (4,61; 8,7) ^	5,86 (3,08; 12,45)	3,81 (3,47; 4,085) ^	p _{общ} =0,075; p ₁₋₂ =0,565; p₁₋₃=0,017 ; p ₂₋₃ =0,149
	МІР-1б	159,4 (89,2; 186,1)	159,4 (104,4; 313,2)	144,5 (133,3; 169,5)	p _{общ} =0,828; p ₁₋₂ =0,514; p ₁₋₃ =0,793; p ₂₋₃ =0,691

Примечание: серые ячейки – статистически значимые различия между 3-мя группами; * - статистически значимые различия между МВС-Д и ИЗС; ^ – статистически значимые различия между МВС-Д и здоровыми детьми; ° – статистически значимые различия между ИЗС и здоровыми детьми.

Проведенный анализ данных показал, что при МВС-Д статистически значимо снижается уровень RANTES в отличие от пациентов с ИЗС, для которых характерно повышение этого показателя (разница в 2,5 раза; $p=0,028$).

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 26, рисунок 15).

Таблица 26 – Параметры, ассоциированные с течением МВС-Д и ИЗС

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

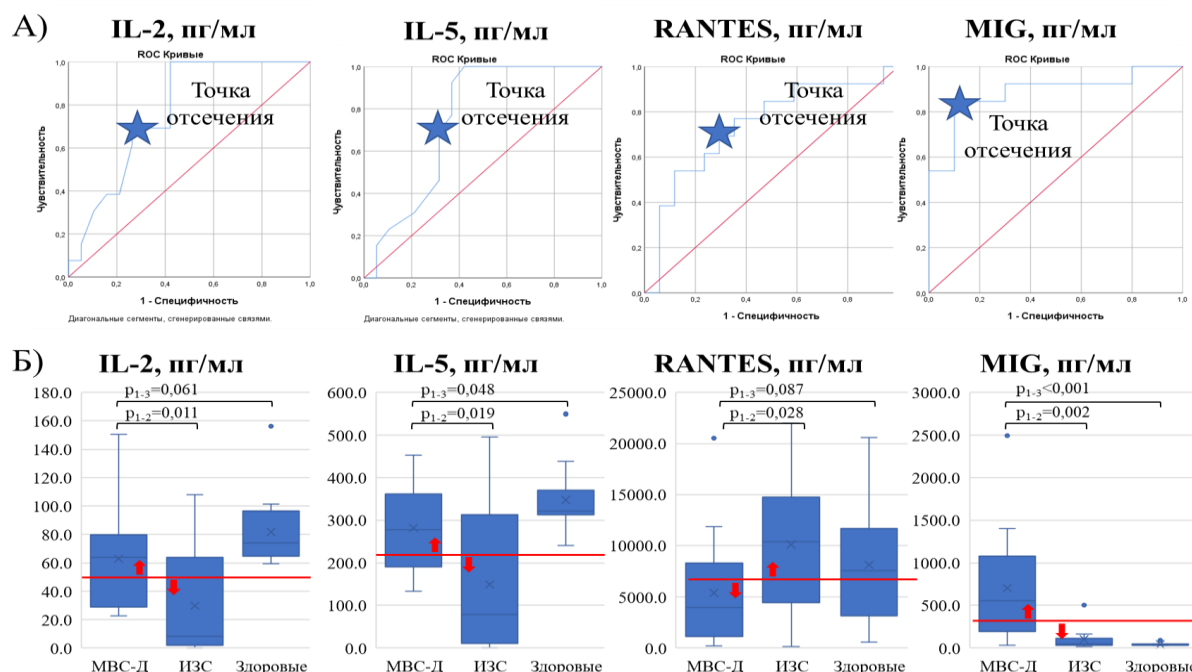


Рисунок 15 – А) ROC-кривая диагностической способности показателей цитокинов и хемокинов в выявлении группы пациентов с высоким риском развития МВС-Д (в отличие от пациентов с ИЗС); Б) Диаграммы размаха, красной линией отмечены точки отсечения для показателей.

В ходе исследования выявлены различия в уровне цитокинов, хемокинов и факторов роста у детей с МВС-Д в острый период и период ранней реконвалесценции (таблица 27). Уровень MIG и RANTES нормализовался к моменту выписки, уровень IL-2 оставался на том же уровне, IL-5 продолжал снижаться.

Таблица 27 – Сравнительная характеристика уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста у пациентов с МВС-Д при поступлении и выписке из стационара

Показатель, пг/мл	Острый период (n=13), Me (Q1; Q3)	Период реконвалесценции (n=9), Me (Q1; Q3)	Уровень значимости*, p
CTACK	649,2 (268,62; 1122,89)	505,98 (297,2; 1270,26)	0,208
Eotaxin	17,1 (10,03; 27,59)	13,29 (10,5; 24,97)	0,674
Basic FGF	83,4 (0; 112,4)	83,44 (83,44; 99,37)	0,590
G-CSF	184,5 (146,83; 415,44)	133,72 (59,53; 331,03)	0,123
GF-CSF	5,7 (0,0; 8,98)	5,66 (0; 11,11)	0,165
GRO-a	727,8 (648,72; 876,89)	897,45 (717,2; 917,44)	0,484
HGF	520,6 (291,4; 765,23)	308,18 (195,06; 381,57)	0,123
IFN-a2	14,1 (0,0; 22,28)	0 (0; 22,28)	0,080
IFN-y	15,9 (0,0; 27,19)	15,9 (7,15; 16,86)	0,463
IL1-a	44,2 (0,0; 88,25)	13,26 (13,26; 57,98)	0,063
IL1-b	2,1 (0,7; 3,57)	2,51 (2,08; 3,57)	0,345
IL1-ra	2644,8 (863,81; 3701,43)	427,98 (0; 714,65)	0,017
IL-2	63,6 (35,0; 79,63)	63,61 (35; 79,63)	0,686
IL2-Ra	249,7 (190,86; 345,24)	127,15 (70,83; 233,97)	0,025
IL-3	0,0 (0,0; 2,51)	0,9 (0; 1,35)	0,345
IL-4	0,6 (0,63; 2,32)	0,63 (0; 2,32)	0,116
IL-5	278,1 (201,19; 346,26)	201,19 (179,84; 241,07)	0,043
IL-6	15,8 (5,67; 36,66)	4,08 (1,21; 5,67)	0,018
IL-7	13,6 (10,4; 18,12)	12,01 (5,17; 16,64)	0,018
IL-8	27,1 (22,2; 28,66)	25,46 (11,89; 46,9)	0,674
IL-9	229,8 (185,01; 261,24)	266,12 (223,04; 274,22)	0,208
IL-10	20,4 (5,94; 84,61)	5,94 (3,15; 7,78)	0,012

Продолжение таблицы 27

Показатель, пг/мл	Острый период (n=13), Ме (Q1; Q3)	Период реконвалесценции (n=9), Ме (Q1; Q3)	Уровень значимости*, p
IL-12 p70	2,1 (0; 7,41)	0 (0; 3,55)	0,834
IL-12 p40	633,1 (273,49; 816,45)	273,49 (273,49; 633,12)	0,028
IL-13	9,1 (2,61; 11,44)	6,4 (2,61; 9,13)	0,484
IL-15	0,0 (0; 417,2)	0 (0; 333,21)	0,109
IL-16	90,1 (72,11; 126,13)	67,79 (53,81; 154,9)	0,093
IL-17	6,0 (0; 12,49)	0 (0; 6,04)	-
IL-18	78,0 (36,04; 106,38)	41,18 (39,17; 65,71)	0,069
IP-10	369,6 (281,5; 1278,54)	166,41 (142,15; 238,61)	0,036
LIF	27,6 (0; 55,66)	27,63 (0; 27,63)	0,529
MCP-1	52,5 (18,91; 274,19)	19,83 (12,5; 37,15)	0,093
MCP-3	9,4 (9,02; 12,76)	8,28 (6,7; 10,09)	0,063
MCS-F	56,1 (45,36; 79,6)	33,29 (24,08; 53,17)	0,327
MIF	1120,7 (578,38; 1446,3)	854,14 (491,19; 1775,96)	0,674
MIG	555,6 (212,38; 1005,22)	87,79 (79,66; 210,77)	0,025
MIP-1a	7,7 (4,61; 8,66)	4,68 (2,87; 9,48)	0,263
MIP-1b	159,4 (89,23; 186,12)	119,87 (103,45; 192,61)	0,484
b-NGF	15,9 (11,97; 20,96)	15,34 (9,69; 18,73)	0,767
PDGF-BB	148,0 (77,27; 189,39)	906,68 (321,98; 1335,45)	0,441
RANTES	3923,6 (1595,82; 6766,51)	5438,98 (3973,44; 7616,73)	0,173
SCF	85,5 (72,64; 103,91)	79,075 (59,13; 132,83)	0,441
SCGF-b	143926,7 (81197,69; 209761,19)	100296,01 (83673,84; 148512,14)	0,515
SDF-1a	222,5 (158,36; 288,53)	279,74 (213,46; 314,83)	0,953
TNF-a	48,4 (43,15; 76,3)	60,545 (49,62; 64,05)	0,953
TNF-b	90,2 (75,14; 122,17)	145,6 (97,81; 178,95)	0,051
TRAIL	77,6 (67,83; 92,72)	90,85 (65,85; 98,01)	0,327
VEGF	215,4 (129,35; 266,64)	172,57 (149,2; 200,26)	0,594

Примечание. * - Критерий Вилкоксона

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что значения IL-2, IL-5, MIG, RANTES являются дополнительными иммунологическими критериями при проведении дифференциального диагноза между МВС-Д и ИЗС.

5.2. Результаты генетического обследования

Для выявления мутаций в генах проведено полноэкзомное секвенирование с последующим биоинформатическим анализом полученных данных, анализом частых вариантов в геноме, а также анализом редких вариантов на патогенность в соответствии с рекомендациями общества медицинских генетиков. Найденные редкие варианты в геноме подтверждены секвенированием по Сенгеру. В анализ включено 6 детей, родители которых дали добровольное информированное согласие на проведение исследования. Полученные результаты представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Мутации в генах, обнаруженные у пациентов с МВС-Д и их значение

Пол, возраст	Значение патогенности	Ген	Клиническое значение по данным литературы	Клиническая картина заболевания
М, 13 лет	Мутации не выявлены	-	-	Соответствовал критериям БК, поражение кожных покровов и слизистых оболочек, менингеальные симптомы, нарушение ритма сердца, гипотензия (получал инотропы и вазопрессоры), тромбоцитопения, снижение ФВ ЛЖ, полисерозит.
Д, 17 лет	Неизвестного значения	IFIH1: с.1641+1G>C (rs35337543) Гетерозигота	Увеличивает риск тяжелого вирусного заболевания. Развитие МВС-Д, тяжелого COVID-19 [104, 117].	Поражение кожных покровов и слизистых оболочек, ЖКТ, миокардит, гипотензия, лейкоцитоз.
М, 10 лет	Вероятно патогенный	ADA2: с.1358A>G (p.Tyr453Cys, rs376785840) Гетерозигота	Дефицит аденозиндезаминазы 2 (аутоиммунное заболевание) - лихорадка, васкулит с ранним началом, инсульт [116].	Поражение кожных покровов и слизистых оболочек, ЖКТ, гипотензия (получал инотропы и вазопрессоры), гиперлейкоцитоз.
	Неизвестного значения	NOD2: с.947T>C (p.Leu316Pro, rs369732140) Гетерозигота	Синдром Блау (ювенильный саркаидоз). COVID-19 – триггер аутоиммунного заболевания [123]. Контроль воспалительных реакций, ответ на бактериальную инфекцию [142, 143].	
М, 10 лет	Неизвестного значения	NOD2: с.2938dup (p.Leu980ProfsTer2, rs2066847) Гетерозигота		Соответствовал критериям сепсиса, поражение кожных покровов и слизистых оболочек, ЖКТ, пневмония, миокардит, гипотензия (получал инотропы и вазопрессоры), гиперлейкоцитоз, тромбоцитопения, ↓ФВ ЛЖ, полисерозит.
Д, 10 лет	Неизвестного значения	MEFV: с.2084A>G (p.Lys695Arg, rs104895094) Гетерозигота	Средиземноморская лихорадка. Клиника COVID-19 [79, 105].	Соответствовал критериям БК, поражение кожных покровов и слизистых оболочек, ЖКТ, миокардит, гипотензия (получал инотропы и вазопрессоры), лейкоцитоз, полисерозит, нарушение ритма сердца, ↓ФВ ЛЖ.
Д, 14 лет	Мутации не выявлены	-	-	Соответствовал критериям БК и сепсиса; поражение кожных покровов и слизистых оболочек, гипотензия (получал инотропы и вазопрессоры), тромбоцитопения, полисерозит, ↓ФВ ЛЖ.

Примечание: М – мальчик; Д – девочка; IFIH1 – интерферон, индуцированный доменом геликазы C1 (от англ. *interferon induced with helicase C domain 1*); ADA2 – аденозиндезаминаза 2 (от англ. *adenosine deaminase 2*); NOD2 – нуклеотид-связывающий домен олигомеризации 2 (от англ. *nucleotide-binding oligomerization domain containing 2*); MEFV – ген семейной средиземноморской лихорадки (от англ. *Familial Mediterranean fever*).

Небольшое количество обследований не дает возможности судить о статистической достоверности данных, полученных в ходе настоящего исследования, однако, выявление мутаций, связанных с генетической предрасположенностью к системным воспалительным заболеваниям у 4-х из 6 обследованных детей с МВС-Д, позволяет предположить значимость наследственных факторов в патогенезе данного синдрома. Для уточнения роли выявленных мутаций в патогенезе заболевания требуется проведение дальнейших исследований с накоплением числа наблюдений.

ГЛАВА 6. ПОЭТАПНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С SARS-COV-2, БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ С СЕПСИСОМ, У ДЕТЕЙ

Одной из задач исследования стал многомерный математикостатистический анализ и моделирование основных характеристик и особенностей течения МВС-Д, БК и ИЗС.

При разработке моделей использовался методологический подход, предложенный профессором Григорьевым С.Г. (2003) и представленный на рисунке 16.

Задачей анализа и моделирования явилось определение основных дифференциально-диагностических детерминант МВС-Д, БК и ИЗС из числа данных анамнеза, объективного осмотра, лабораторных и инструментальных данных. В последующем они использовались в качестве предикторов для разработки математико-статистических моделей дифференциальной диагностики МВС-Д, БК и ИЗС. При этом модели разрабатывались для их использования на различных этапах оказания медицинской помощи: в амбулаторно-поликлинических условиях, в стационарах 1-го уровня (районный) и/или в медицинских учреждениях, оказывающих высокотехнологичную медицинскую помощь, в которых имеются возможности использования дополнительных современных лабораторных, инструментальных и аппаратных методов исследования. Прогнозируемым показателем были формы проявления гипервоспалительного ответа у детей с МВС-Д, БК и ИЗС.

В качестве инструмента однофакторного математико-статистического анализа избраны методы одномерной статистики: построение таблиц сопряженности, расчет показателей оценки связи χ^2 Пирсона.

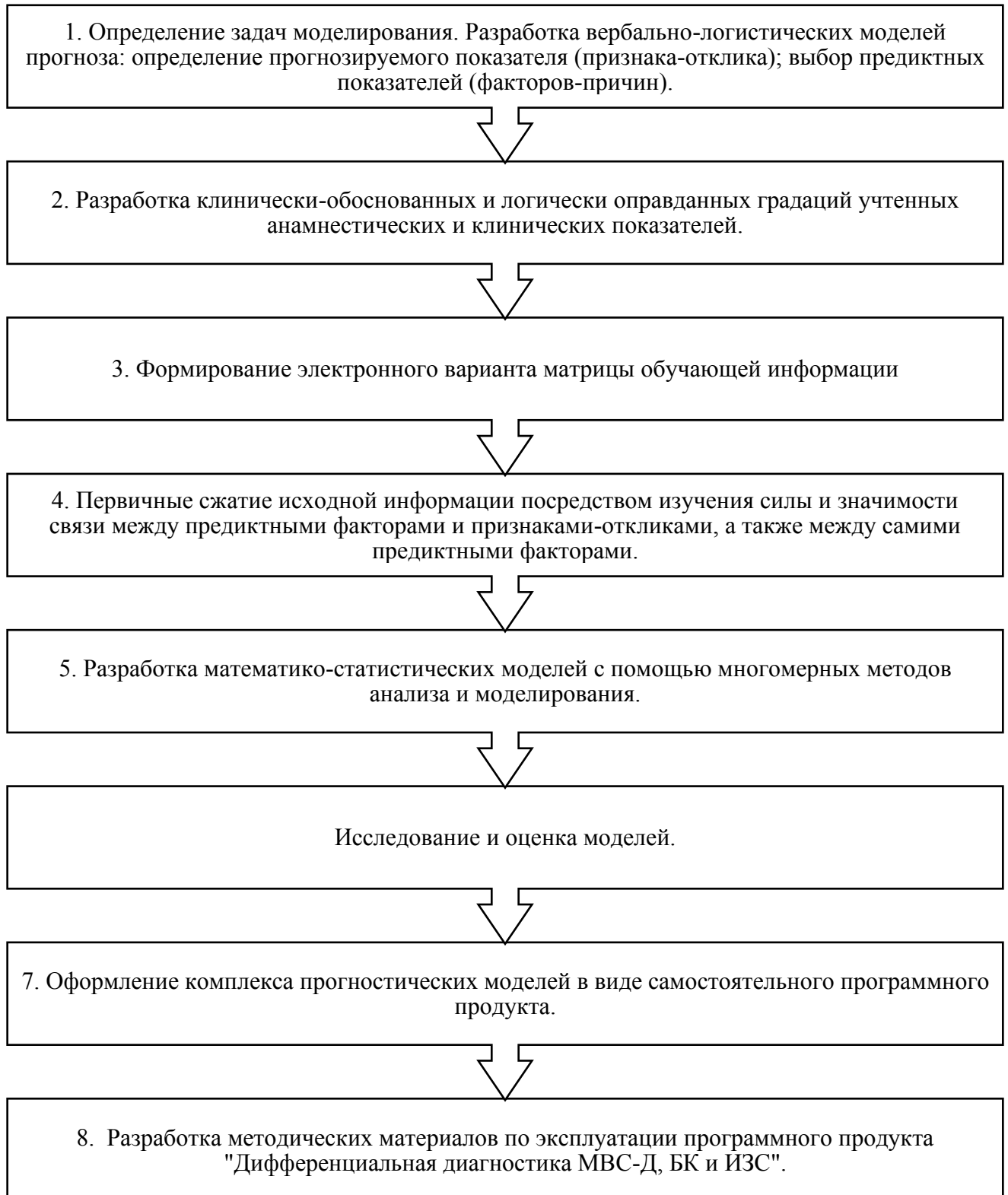


Рисунок 16 – Алгоритм разработки комплекса прогностических моделей.

Для многофакторного моделирования использовался дискриминантный анализ, позволяющий выявить основные статистически значимые детерминирующие признаки отнесения единиц наблюдения к одной из форм

гипервоспалительного ответа у детей. На основе выявленных детерминант разрабатывается модель прогноза в форме линейных дискриминантных функций, число которых равно числу классифицируемых групп.

На первом этапе в матрицу обучающей информации были включены признаки анамнеза, объективного осмотра, лабораторных и инструментальных данных – всего более 50 показателей, которые, по нашему мнению, могли быть детерминантами изучаемых форм гипервоспалительного ответа у детей (МВС-Д, БК и ИЗС). На основе полученных данных сформирована электронно-читаемая таблица в среде табличного редактора Excel.

При нормальном распределении выборки сравнительный анализ количественных данных в трех независимых группах проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Если распределение в выборках отличалось от нормального, сравнительный анализ количественных признаков в трех независимых группах проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Сравнительный анализ качественных признаков в трех независимых группах проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения связи между количественными признаками использовали критерий корреляции Пирсона, между ранговыми – Спирмена ρ . В итоговую матрицу (таблицы 29 и 30) оказались включенными только те предикторы, которые показали сильную или близкую к сильной ($\rho > 0,5$) статистически значимую ($p < 0,001$) связь с МВС-Д, БК и ИЗС.

Таблица 29 – Значение количественных показателей у пациентов в зависимости от наличия у них МВС-Д, БК или ИЗС

Показатель	1 группа (МВС-Д) (n=34), Me (IQR)	2 группа (БК) (n=25), Me (IQR)	3 группа (ИЗС) (n=50), Me (IQR)	Уровень значимост и p
Возраст (годы)	9,9 (6,5; 13,0)	2,2 (1,0; 4,4)	3,3 (1,1; 6,4)	<0,0001
Тромбоциты ($\cdot 10^9/\text{л}$)	134,5 (88,0; 216,0)	340,0 (236,0; 385,0)	119,0 (51,0; 182,0)	= 0,0002
Прокальцитонин (нг/мл)	6,2 (1,0; 16,7)	3,8 (1,2; 3,8)	42,6 (15,7; 95,5)	<0,0001

Таблица 30 – Распределение пациентов в зависимости от проявления изучаемого показателя при МВС-Д, БК и ИЗС

Показатель	1 группа (МВС-Д) (n=34)		2 группа (БК) (n=25)		3 группа (ИЗС) (n=50)		Уровень значимости р
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Пол, мужской	11	32,4	17	68,0	32	64,0	=0,0055
Поражение кожи и слизистых оболочек (сумма баллов*):							<0,0001
0 баллов	3	8,8	0	0	16	32,0	
1 балл	5	14,7	3	12,0	15	30,0	
2 балла	11	32,4	2	8,0	13	26,0	
3 балла	12	35,3	10	40,0	6	12,0	
4 балла	3	8,8	10	40,0	0	0	
Поражение нервной системы (сумма баллов**):							=0,0032
0 баллов	25	73,5	18	72,0	18	36,0	
1 балл	8	23,5	6	24,0	24	48,0	
2 балла	1	3,0	1	4,0	8	16,0	

Примечание: * - При поражении кожи и слизистых оболочек сумма баллов складывалась из наличия/отсутствия следующих признаков: 0 – нет признаков поражения кожи и слизистых оболочек; 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, стоп (плотный отек, яркая эритема кожных покровов). ** - При поражении нервной системы сумма баллов складывалась из наличия/отсутствия следующих признаков: 0 – нет признаков поражения нервной системы; 1 балл – положительные менингеальные симптомы; 1 балл – наличие очаговой симптоматики.

Связь МВС-Д, БК или ИЗС с некоторыми предиктными показателями говорит о том, что наиболее часто заболевают МВС-Д дети в возрасте 9,9 (6,5; 13,0); 2,2 (1,0; 4,4); ИЗС – 3,3 (1,1; 6,4). Среди пациентов с МВС-Д больше девочек (67,6%), а с БК и ИЗС – мальчиков (68,0 и 64,0% соответственно). Тромбоцитопения наиболее выражена у больных с ИЗС – до 119,0 тыс. (51,0; 182,0) и МВС-Д – до 134,5 тыс. (88,0; 216,0). Самые высокие показатели

прокальцитонина отмечаются у пациентов с ИЗС – 42,6 нг/мл (15,7; 95,5). Поражение нервной системы также было наиболее характерно для детей с ИЗС (64,0%) и отмечалось лишь примерно у четверти больных с МВС-Д (26,5%) и БК (28,0%). Поражение кожных покровов и слизистых оболочек встречается примерно в 100% случаев у детей с БК, у 91,2% пациентов с МВС-Д и у 68,0% больных с ИЗС.

Именно описанные признаки видятся как основные детерминирующие показатели дифференциальной диагностики МВС-Д, БК и ИЗС и которые будут исследованы с помощью дискриминантного анализа с целью построения многофакторной математической модели дифференциальной диагностики и определения диагностической значимости каждого из признаков.

Перечень основных детерминант, обеспечивающих дифференциальную диагностику МВС-Д, БК и ИЗС, их коды, коэффициенты и уровень значимости коэффициентов, приведен в таблице 31. Следует оговориться, что значимость и весомость признаков и симптомов, включенных в модель, имеет правомерность только в приведенном комплексе детерминант.

Таблица 31 – Перечень клинических признаков, включенных в модель дифференциальной диагностики МВС-Д, БК и ИЗС

№	Название признака (единицы измерения/градация)	Код признака	Коэффициенты модели			Уровень значимости
			ЛДФ1 (МВС-Д)	ЛДФ2 (БК)	ЛДФ3 (ИЗС)	
1	Пол (1 – женский; 2 – мужской)	X1	4,68	6,74	6,44	p = 0,0079
2	Возраст (годы)	X2	0,66	0,21	0,32	p <0,0001
3	Поражение кожи и слизистых оболочек (сумма баллов)	X3	2,38	3,63	1,08	p <0,0001
4	Поражение нервной системы (сумма баллов)	X4	1,58	2,34	3,09	p = 0,0297
5	Уровень тромбоцитов (*10 ⁹ /л)	X5	0,03	0,04	0,03	p <0,0001
6	Уровень прокальцитонина (нг/мл)	X6	0,02	0,02	0,04	p = 0,0044
7	Свободный член		-12,60	-20,22	-11,94	

Примечание: ЛДФ – линейные дискриминантные функции.

Итоговая модель первого этапа имеет вид:

$$\text{ЛДФ1 (МВС-Д)} = (X_1 * 4,68 + X_2 * 0,66 + X_3 * 2,38 + X_4 * 1,58 + X_5 * 0,03 + X_6 * 0,02) - 12,6;$$

$$\text{ЛДФ2 (БК)} = (X_1 * 6,74 + X_2 * 0,21 + X_3 * 3,63 + X_4 * 2,34 + X_5 * 0,04 + X_6 * 0,02) - 20,22;$$

$$\text{ЛДФ3 (ИЗС)} = (X_1 * 6,44 + X_2 * 0,32 + X_3 * 1,08 + X_4 * 3,09 + X_5 * 0,03 + X_6 * 0,04) - 11,94.$$

Для проведения дифференциальной диагностики у конкретного больного необходимо исследовать у него значения признаков, включенных в модель, подставить их в приведенные уравнения и решить их. Под X понимается конкретное значение показателя у конкретного больного. У больного наиболее вероятно будет тот диагноз, значение ЛДФ которого окажется наибольшим с учетом знака.

Классификационная способность модели проверялась на данных матрицы обучающей информации. Точность диагностики в среднем характеризуется достоверностью 85,3%, для первой группы – 82,4%, второй – 88,0%, третьей – 86,0%. Недостаточная точность для первой группы объясняется перекрытием симптомов для этой группы с группами сравнения (2 и 3) ($p < 0,001$).

Распределение трех групп больных в координатах первых двух канонических переменных приведено на рисунке 17, который наглядно демонстрирует дифференциально-диагностическую способность линейных дискриминантных функций.

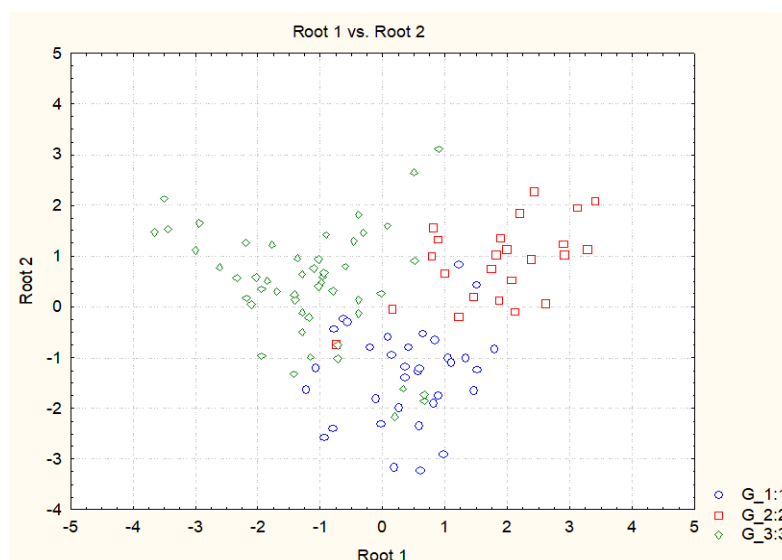


Рисунок 17 – Положение больных с МВС-Д, БК и ИЗС в координатах первой и второй канонической ЛДФ.

В ходе данного исследования, используя созданную дискриминантную модель, разработан вариант расчета линейных дискриминантных функций (ЛДФ) в Excel. Для достижения результата следует задать значения признаков, включенных в модель и определенных у конкретного больного. Система произведет расчет и выдаст итог. Решение принимается по значениям ЛДФ и у тестируемого больного с наибольшей вероятностью следует установить диагноз, значение ЛДФ которого окажется наибольшим с учетом знака.

Диагностическая способность модели подтверждается следующими клиническими наблюдениями.

Клиническое наблюдение 1.

Девочка 13 лет. В январе 2021 года госпитализирована в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с подозрением на генерализованную вирусно-бактериальную инфекцию неуточненной этиологии, осложненную синдромом системного воспалительного ответа (ССВО). Заболевание развилось через 4 недели после перенесенной НКИ. При обследовании выявлено повышение СОЭ (58 мм/ч), уровня СРБ (444,0 мг/л), ферритина (21,4 мкг/дл), фибриногена (7,7 г/л). Этиологический агент не обнаружен. Заподозрено течение МВС-Д.

С целью проведения дифференциального диагноза пациентке была определена концентрация тромбоцитов ($94 \cdot 10^9/\text{л}$) и прокальцитонина (1,2 нг/мл).

Полученные данные (женский пол (1), возраст – 13 лет, поражение кожных покровов и слизистых оболочек – 3 балла, поражение нервной системы – 0 баллов) были подставлены в ЛДФ. При расчете математико-статистической модели получено:

$$\text{ЛДФ1 (МВС-Д)} = (1 \cdot 4,68 + 13 \cdot 0,66 + 3 \cdot 2,38 + 0 \cdot 1,58 + 94 \cdot 0,03 + 1,2 \cdot 0,02) - 12,6 = 10,64;$$

$$\text{ЛДФ2 (БК)} = (1 \cdot 6,74 + 13 \cdot 0,21 + 3 \cdot 3,63 + 0 \cdot 2,34 + 94 \cdot 0,04 + 1,2 \cdot 0,02) - 20,22 = 3,92;$$

$$\text{ЛДФ3 (ИЗС)} = (1 \cdot 6,44 + 13 \cdot 0,32 + 3 \cdot 1,08 + 0 \cdot 3,09 + 94 \cdot 0,03 + 1,2 \cdot 0,04) - 11,94 = 4,77;$$

ЛДФ3 (4,77) <ЛДФ1 (10,64) > ЛДФ2 (3,92), что позволило у данного пациента диагностировать МВС-Д.

По итогам течения и исхода заболевания, а также по результатам экспертного опроса ведущих специалистов ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, проведенного ретроспективно, девочке установлен диагноз МВС-Д, чем подтвержден расчетный метод.

Пациентке начата терапия иммуноглобулином человека нормальным (для внутривенного введения) и глюкокортикостероидами, назначена ацетилсалициловая кислота с целью профилактики поражения коронарных сосудов.

Приведенный пример доказывает эффективность предложенного способа дифференциальной диагностики МВС-Д.

Клиническое наблюдение 2.

Мальчик 11 месяцев 14 дней. В феврале 2021 года госпитализирован в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с предварительным диагнозом: острый энтероколит, осложнённый эксикозом 1 степени. Впоследствии течение заболевания осложнилось ССВО. При обследовании выявлено повышение СОЭ (55 мм/ч), уровня СРБ (106,9 мг/л), ферритина (17,0 мкг/дл), фибриногена (4,0 г/л). Этиологический агент не установлен, обнаружены IgG к SARS-CoV-2. Проводился дифференциальный диагноз БК с МВС-Д.

С целью дальнейшей диагностики была определена концентрация тромбоцитов ($449 \cdot 10^9/\text{л}$) и прокальцитонина ($11,5 \text{ нг/мл}$). Полученные данные (мужской пол (2), возраст – 0,94 года, поражение кожных покровов и слизистых оболочек – 4 балла, поражение нервной системы – 0 баллов) были подставлены в ЛДФ. При расчете математико-статистической модели получено:

$$\text{ЛДФ1 (МВС-Д)} = (2 \cdot 4,68 + 0,94 \cdot 0,66 + 4 \cdot 2,38 + 0 \cdot 1,58 + 449 \cdot 0,03 + 11,5 \cdot 0,02) - 12,6 = 20,6;$$

$$\text{ЛДФ2 (БК)} = (2 \cdot 6,74 + 0,94 \cdot 0,21 + 4 \cdot 3,63 + 0 \cdot 2,34 + 449 \cdot 0,04 + 11,5 \cdot 0,02) - 20,22 = 26,17;$$

$$\text{ЛДФ3 (ИЗС)} = (2 \cdot 6,44 + 0,94 \cdot 0,32 + 4 \cdot 1,08 + 0 \cdot 3,09 + 449 \cdot 0,03 + 11,5 \cdot 0,04) - 11,94 = 19,49;$$

ЛДФ1 (20,6) < ЛДФ2 (26,17) > ЛДФ3 (19,49), что позволило у данного пациента диагностировать БК.

По итогам динамики течения и исхода заболевания, а также по результатам экспертного опроса ведущих специалистов ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, проведенного ретроспективно, мальчику установлен диагноз БК, чем подтвержден расчетный метод.

Пациенту начата терапия иммуноглобулином человека нормальным (для внутривенного введения) и назначена ацетилсалициловая кислота с целью профилактики поражения коронарных сосудов.

Приведенный пример доказывает эффективность предложенного способа дифференциальной диагностики МВС-Д и БК.

Клиническое наблюдение 3.

Девочка 5 лет. В июне 2021 года госпитализирована в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с подозрением на острый менингоэнцефалит неуточненной этиологии, осложненный сепсисом. При обследовании выявлено повышение СОЭ (66 мм/ч), уровня СРБ ($505,4 \text{ мг/л}$), ферритина ($15,9 \text{ мкг/дл}$), фибриногена ($11,2 \text{ г/л}$). Обнаружены IgG к SARS-CoV-2. Заподозрено течение МВС-Д, проводился дифференциальный диагноз с сепсисом.

Пациентке была определена концентрация тромбоцитов ($51 \cdot 10^9/\text{л}$), прокальцитонина (200 нг/мл). Полученные данные (женский пол (1), возраст – 5 лет, поражение кожных покровов и слизистых оболочек – 2 балла, поражение нервной системы – 2 баллов) были подставлены в ЛДФ. При расчете математико-статистической модели получено:

$$\text{ЛДФ1 (МВС-Д)} = (1 \cdot 4,68 + 5 \cdot 0,66 + 2 \cdot 2,38 + 2 \cdot 1,58 + 51 \cdot 0,03 + 200 \cdot 0,02) - 12,6 = 8,83;$$

$$\text{ЛДФ2 (БК)} = (1 \cdot 6,74 + 5 \cdot 0,21 + 2 \cdot 3,63 + 2 \cdot 2,34 + 51 \cdot 0,04 + 200 \cdot 0,02) - 20,22 = 5,55;$$

$$\text{ЛДФ3 (ИЗС)} = (1 \cdot 6,44 + 5 \cdot 0,32 + 2 \cdot 1,08 + 2 \cdot 3,09 + 51 \cdot 0,03 + 200 \cdot 0,04) - 11,94 = 13,97;$$

ЛДФ1 (8,83) <ЛДФ3 (13,97) > ЛДФ2 (5,55), что позволило у данного пациента диагностировать ИЗС.

В дальнейшем по результатам люмбальной пункции диагностирован бактериальный гнойный менингит, методом полимеразной цепной реакции из крови и ликвора выделены нуклеиновые кислоты *Haemophilus influenzae* (нетипирована). Таким образом, у ребенка имела место генерализованная гемофильная инфекция, осложненная сепсисом, что подтверждено расчетным методом.

Девочке начата антибактериальная терапия.

Приведенный пример доказывает эффективность предложенного способа дифференциальной диагностики МВС-Д и сепсиса.

Таким образом, на основании проведенного исследования установлено, что основными дифференциально-диагностическими признаками (синоним детерминантами, под которыми автором понимаются факторы или элементы, обуславливающие то или иное явление) МВС-Д, БК и ИЗС являются:

1. Из числа объективных признаков: пол, возраст, поражение кожных покровов и слизистых оболочек, поражение нервной системы.
2. Из лабораторных признаков: уровень тромбоцитов и прокальцитонина.

Помимо этого, на основании полученных результатов разработан способ дифференциальной диагностики МВС-Д, БК и ИЗС у детей, включающий определение клинических и лабораторных показателей, отличающийся тем, что определяют: пол, возраст, поражение кожи и слизистых оболочек (сыпь, двусторонний негнойный конъюнктивит и/или склерит, поражение слизистых оболочек ротовой полости и губ и/или сосочковый язык, изменения кожи кистей, стоп – плотный отек, яркая эритема кожных покровов), поражение нервной системы (положительные менингеальные симптомы, наличие очаговой симптоматики), уровень тромбоцитов и прокальцитонина.

На данный способ 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». Разработанный нами способ диагностики МВС-Д, БК и ИЗС у детей был апробирован у 15 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, поступивших в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в 2022-2023 гг. Высокая эффективность заявляемого способа дифференциальной диагностики МВС-Д, БК и ИЗС у детей проиллюстрирована примерами, представленными в данной главе.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

С момента распространения SARS-CoV-2 появились сообщения о случаях нового тяжелого заболевания у детей и подростков, развитие которого ассоциировали с новым коронавирусом и впоследствии описали как МВС-Д. Возникновение новых вариантов SARS-CoV-2, а также начало массовой вакцинации против НКИ изменили клинический сценарий COVID-19, а также повлияли на частоту развития МВС-Д [2, 7, 8, 9, 48, 92, 93]. Данные, полученные в ходе проведения настоящего исследования, свидетельствуют о наибольшем количестве случаев заболевания в период циркуляции варианта «альфа» ($n=15$; 44,1%), что согласуется с наблюдениями отечественных и зарубежных коллег. Анализ частоты регистрации случаев МВС-Д в Москве в период 2020-2022, проведенный Самитовой Э.Р. с соавт. (2022), показал, что пик заболеваемости пришелся с октября по декабрь 2020 года (вариант «альфа») [25]. По данным Whittaker R. et al. (2022) при варианте «альфа» МВС-Д развился у 7 из 10 538 детей с НКИ (0,66%), при «дельта» у 14 из 42 362 (0,33%), при «омикрон» у 7 из 82 907 пациентов (0,08%). Таким образом, прослеживается четкая связь между вариантом SARS-CoV-2 и частотой развития МВС-Д: был ниже для варианта «омикрон» по сравнению с вариантами «альфа» (ОШ: 0,09, 95% ДИ: 0,03–0,27) и «дельта» (ОШ: 0,26, 95% ДИ: 0,10–0,63) [140]. На сегодняшний день патология является достаточно редкой, однако невозможно прогнозировать, как очередные мутации вируса будут влиять на частоту развития МВС-Д. Учитывая вероятность очередного роста случаев заболевания, следует сохранять настороженность в отношении данной патологии и знать подходы к дифференциальной диагностике МВС-Д с другими схожими состояниями для своевременного выбора правильной терапевтической тактики.

В отличие от традиционно выделяемых групп риска по тяжелому течению инфекционных заболеваний, в том числе COVID-19, в различных возрастных когортах, для детей с МВС-Д в нашем исследовании не было выявлено факторов риска в плане сопутствующей патологии, которая могла бы увеличить риск

развития синдрома, как, например, при НКИ. Группу риска по тяжелому течению COVID-19 составляют дети с онкологическими заболеваниями, с трансплантацией органов (почки, сердце), ревматологическими заболеваниями, принимающие иммуносупрессивную терапию (ритуксимаб, метотрексат и др.), и другими иммунодефицитными состояниями [9, 25, 81]. Сопутствующие сердечно-сосудистые и метаболические заболевания, ожирение, расовые/этнические различия, хронические заболевания почек и онкологические заболевания были идентифицированы как факторы риска заражения SARS-CoV-2 и неблагоприятных исходов COVID-19 у взрослых [1]. В то же время, согласно данным систематического обзора, который включал 68 исследований и 953 пациента с МВС-Д, избыточная масса тела (ИМТ > 25 кг/м² или > 85-го перцентиля по возрасту и полу) отмечалась у 147/581 детей (25,34%). Другие сопутствующие заболевания встречались редко: бронхиальная астма (39/953; 4,1%), хронические заболевания легких (14/953; 1,5%), сердечно-сосудистые заболевания (12/953; 1,3%) и иммунодефициты (10/953; 1,0%) [72]. В систематический обзор Rayner D.G. et al. (2023) были включены 12 наблюдательных исследований, посвященных МВС-Д (n=18024), 13 прогностических факторов подлежали метаанализу. Выявлено, что возраст < 12 лет, мужской пол и раса (афроамериканцы), вероятно, повышают риск развития МВС-Д. Наличие злокачественных новообразований и доминирование клиники острого респираторного заболевания, вероятно, наоборот, снижают риск МВС-Д [118].

Большинство случаев МВС-Д наблюдалось у детей старшего возраста и подростков, как по результатам проведенного исследования (медиана возраста 10 лет), так и по данным литературы [2, 4, 22, 29, 34, 53, 107]. Оценка демографических показателей показала, что в данной работе более половины заболевших были девочки (67,6%), при этом большинство авторов указывает на преобладание мальчиков в гендерной структуре, что, возможно, связано с расовыми и национальными различиями. Зарубежные публикации указывают на

более частую регистрацию МВС-Д среди латиноамериканцев и афроамериканцев (общая доля более 60%) [72, 78, 109, 132, 151].

В целом, полученные клинические данные пациентов с МВС-Д соответствовали критериям ВОЗ (таблица 2, глава 2). Согласно определению случая, лихорадка присутствовала у 100% пациентов и длилась от 5 до 9 суток. Наиболее частыми проявлениями являлись поражение кожных покровов (91,2%) в виде сыпи (79,4%), двусторонний негнойный конъюнктивит (64,7%), лимфаденопатия (73,5%), симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (73,5%), чаще в виде рвоты (61,8%). У 73,5% детей с МВС-Д развивалась гипотония. Острое почечное повреждение отмечалось в 26,5%. Частота выявления симптомов поражения органов и систем сопоставима с данными других исследователей [29, 34, 53, 64, 70, 83, 84].

Анализ результатов в данной работе показал, что для пациентов с МВС-Д был характерен нормоцитоз, относительный нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, абсолютная лимфопения, тенденция к тромбоцитопении, незначительное ускорение СОЭ. Отечественными и зарубежными авторами опубликованы работы, в которых отмечается, что лимфопения, нейтрофилез и повышенные маркеры воспаления, такие как СРБ, СОЭ, D-димер, прокальцитонин, фибриноген и ферритин, выявляются у большинства пациентов с МВС-Д и коррелируют с тяжестью заболевания [3, 29, 34, 67, 70, 71, 84, 151].

Данные иммунологического обследования с определением уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста у пациентов с МВС-Д, полученные в настоящей работе, в большинстве случаев согласуются с результатами, опубликованными другими исследователями. DeBiasi R.L. et al. (2021) определяли уровни цитокинов у пациентов с МВС-Д (n=33) и у детей с подозрением на МВС-Д, но в дальнейшем не подтвержденным (n=9). Уровни цитокинов sIL2R (p=0,039), IL-10 (p=0,029) и IL-6 (p=0,005) были значительно выше у больных с МВС-Д, чем у детей с другими заболеваниями со сходной клинической картиной [53]. В работе Rey-Jurado E. et al. (2022) группа пациентов с МВС-Д

характеризовалась повышением уровней провоспалительных цитокинов, включая IL-6, IL-18, IFN- γ и IL-17A, что согласуется с результатами настоящего исследования [120].

В настоящем исследовании у 4 из 6 детей с МВС-Д были выявлены мутации в 4 генах: IFIH1, ADA2, NOD2, MEFV. Ген IFIH1 (от англ. *Interferon Induced With Helicase C Domain 1*; Интерферон, индуцированный Доменом 1 Геликазы C) имеет несколько редких патогенных вариантов, встречающихся с частотой >1% у европейцев. Выявленная мутация rs35337543 связана с повышенным риском рецидивирующей вирусной инфекции. Эта же мутация была выявлена у пациентов с МВС-Д в работах Dos Reis B. C. S. et al. (2023) и Ntunzwenimana J. C. et al. (2021) и в настоящей работе [108, 119].

Мутация в гене ADA2 (от англ. *Adenosine Deaminase 2*; аденозиндезаминаза 2 типа) приводит к дефициту фермента и развитию редкого системного аутовоспалительного заболевания, характеризующегося лихорадкой, инсультом или васкулитом с ранним началом. Pulvirenti F. et al., 2023 описывают семейный клинический случай данного заболевания, в котором мать 51 года и младший сын 17 лет имели периодические подъемы температуры тела, лимфаденопатию и легкую гипогаммаглобулинемию. Старший сын погиб в возрасте 12 лет от заболевания с клинической картиной в виде лихорадки, лимфаденита, синдрома экзантемы и гипогаммаглобулинемии, перерастающей в фатальную полиорганную недостаточность. Генетическое обследование всех членов семьи выявило мутацию c.1358A>G, p.(Tyr453Cys), обнаруженную также у пациента с МВС-Д в настоящем исследовании [116]. Частота встречаемости в популяции неизвестна и может варьировать в зависимости от типа мутации. Kendall J. L. et al. (2020) утверждают, что с 2014 по 2020 годы было выявлено около 260 случаев дефицита аденозиндезаминазы 2 типа [80].

Мутации в гене NOD2 (от англ. *Nucleotide Binding Oligomerization Domain Containing 2*; нуклеотид-связывающий домен олигомеризации, содержащий протеин 2) также приводят к аутовоспалительным заболеваниям (синдром Блау, синдром Яо, болезнь Крона и др.). Наиболее клинически схожим с МВС-Д

является синдром Яо, который характеризуется рецидивирующей лихорадкой, синдромом экзантемы, артралгией, отеком дистальных отделов нижних конечностей, желудочно-кишечными кровотечениями и отеком век [142]. Кроме того, белок участвует в защите от вирусной инфекции, Rivera E. G. et al. (2022) была обнаружена связь между тяжелым течением COVID-19 и наличием мутаций в гене NOD2 [123].

Ген MEFV ответственен за синтез белка пирина, который вырабатывается лейкоцитами и участвует в регуляции врожденного иммунного ответа, а также ответственен за регуляцию воспаления. Мутации в гене ассоциированы со случаями семейной средиземноморской лихорадки (от англ. *Mediterranean fever*). Nakayama T. et al. (2022) и Keller L. et al. (2023) были описаны клинические случаи поздней диагностики данного заболевания ввиду схожести симптоматики с COVID-19. Авторами подчеркивается важность проведения своевременной дифференциальной диагностики с помощью генетического тестирования [79, 105].

Таким образом, наличие мутаций в генах может приводить к аутовоспалительным заболеваниям, схожих клинически с МВС-Д, что затрудняет своевременную диагностику заболевания и приводит к отсроченному началу терапии. В связи с этим проведение дальнейших генетических исследований с накоплением числа наблюдений перспективно в плане прогноза развития МВС-Д в будущем.

По данным литературы, прогноз при МВС-Д в целом благоприятный. Летальность колеблется по данным разных авторов от 1 до 3%. В большинстве случаев воспаление и связанные с ним симптомы исчезают в течение 1-4 недель после начала заболевания. После выписки редко могут быть диагностированы аномалии коронарных артерий. Однако, исследование катамнеза в течение 6-12 месяцев после выписки выявило, что значительная часть пациентов имеет эмоциональные трудности, непереносимость физических нагрузок и легкое нарушение неврологических функций [17, 30, 67, 113]. Данные литературы согласуются с результатами настоящего исследования, ни в одном случае не было

летальных исходов, но при катамнестическом наблюдении за 26 детьми с МВС-Д, был выявлен астеноневротический синдром, депрессия, тромбоцитопатия, поражение сердечно-сосудистой системы, дебют аутоиммунного заболевания.

В заключение хотелось бы отметить, что, как и в случае с другими респираторными вирусами, полная ликвидация SARS-CoV-2 невозможна, а значит, НКИ станет сезонным заболеванием. В связи с этим, необходимо разрабатывать новые стратегии для профилактики и лечения COVID-19, а особенно для пациентов с высоким риском тяжелого заболевания и развития МВС-Д. Кожно-слизистые проявления и аномалии коронарных артерий, характерные для БК, а также выраженные воспалительные изменения в гемограмме, характерные для септических больных, наблюдаются у значительной части пациентов с МВС-Д, что затрудняет дифференциальную диагностику синдрома, особенно в постпандемическую эпоху.

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 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

1. 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее изучение клинико-патогенетических характеристик МВС-Д позволит повысить точность проводимой дифференциальной диагностики, что, в свою очередь, будет способствовать своевременному назначению оптимальной патогенетической терапии и улучшить исходы заболевания. Необходимо выяснить роль инфекционных агентов, обнаруживаемых у более чем половины пациентов с МВС-Д, в патогенезе синдрома. Следует продолжить иммунологические и генетические исследования с расширением объема выборки пациентов и включением групп сравнения для уточнения патогенеза заболевания и выявления дополнительных факторов риска.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

<i>aAG</i> –	аутоантиген
<i>A3У</i> –	синдром антителозависимого усиления инфекции
<i>АПФ-2</i> –	ангиотензинпревращающий фермент-2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)
<i>БК</i> –	болезнь Кавасаки
<i>ВВИГ</i> –	иммуноглобулин человека для внутривенного введения
<i>ВОЗ</i> –	Всемирная организация здравоохранения
<i>ГКС</i> –	глюкокортикостероиды
<i>ИВЛ</i> –	искусственная вентиляция легких
<i>МВС-Д</i> –	мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2 (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C)
<i>НКИ</i> –	новая коронавирусная инфекция (coronavirus disease 2019, COVID-19)
<i>ОРИТ</i> –	отделение реанимации и интенсивной терапии
<i>ПЦР</i> –	полимеразная цепная реакция
<i>СТШ</i> –	синдром токсического шока
<i>CDC</i> –	Центры по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention)
<i>IgG</i> –	Иммуноглобулины G
<i>pSOFA</i> –	Шкала последовательной оценки органной недостаточности у детей (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment)
<i>SARS-CoV-2</i> –	тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2)
<i>S-белок</i> –	спайковый белок (spike protein)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С. Н. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV / С. Н. Авдеев, Л.В. Адамян, А.А. Баранов, Н.И. Брико [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, №. 6. – С. 655-672.
2. Автандилян, Л.Л. Клинический случай: мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с COVID-19 / Л.Л. Автандилян, А. А. Федулова, А. С. Паразян, А. И. Арзуманян [и др.] // Universum: медицина и фармакология. – 2021. – Т. 78, № 6. – С. 7-11.
3. Балыкова, Л.А. Мультисистемный воспалительный синдром в ходе коронавирусной инфекции у детей и подростков / Л.А. Балыкова, М.В. Грановская, К.Я. Заславская, Е.Н. Симакина [и др.] // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 10, № S33. – С. 10-17.
4. Беседина, Е.А. Мультисистемный воспалительный синдром или Kawasaki-подобный синдром у детей, ассоциированный с COVID-19 / Е.А. Беседина, Т.В. Буркова // Медицинский вестник Юга России. – 2023. – Т. 14, № 2. – С. 76-83.
5. Бехтерева, М.К. Синдром Kawasaki в практике педиатра и инфекциониста / М.К. Бехтерева // Клинико-лабораторный консилиум. – 2013. – № 1. – С. 43-49.
6. Боронина, Л.Г. Расширение возможностей в диагностике бактериемии и сепсиса у детей многопрофильного стационара / Л. Г. Боронина, Е. В. Саматова, М. Е. Пруткин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т. 64, № 10. – С. 613-619.
7. Джаксыбаева, И. Иммунологические особенности у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-COV-2 / И. Джаксыбаева, Р. Боранбаева, Г. Ташенова // Актуальные вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т. 1, № 1. – С. 86-88.
8. Дубровина, Ю.А. Мультисистемный воспалительный синдром у детей, перенесших COVID-19 / Ю. А. Дубровина, Т.И. Легонькова, Л. М. Воднева,

О.Н. Штыкова, К.С. Шпаковская [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 133-141.

9. Иванов, Д.О. Коронавирусная инфекция / Д.О. Иванов, Т.М. Чернова, Е.Б. Павлова, В.Н. Тимченко [и др.] // Педиатр. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 109-117.

10. Клинические рекомендации. Слизисто-кожный лимфонулярный синдром [Кавасаки] (синдром/болезнь Кавасаки) у детей [Электронный ресурс] // Союз педиатров России. – 2016. – 41 с. – Режим доступа: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/СКЛНС%20дети%20СПР.v2.pdf>

11. Лазарева, М.А. Некоторые особенности передачи инфекции COVID-19 в детской популяции (обзор литературы) / М.А. Лазарева, Г.П. Евсеева, С.В. Супрун, О.А. Лебедько // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – № 83. – С. 119-131.

12. Лекманов, А.У. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект) / А.У. Лекманов, П.И. Миронов, М. И. Александрович, Ю. С. Азовский [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 241-292.

13. Лобзин, Ю.В. COVID-19-ассоциированный педиатрический мультисистемный воспалительный синдром / Ю.В. Лобзин, А.Н. Усков, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, М.К. Бехтерева [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 13-19.

14. 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 [и др.] // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 1. – С. 13-20.

15. Лутфуллин, И. Я. Синдром Кавасаки: клинические алгоритмы и проблема гиподиагностики заболевания / И.Я. Лутфуллин // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, № 2. – С. 52-60.

16. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-

19) у детей. Версия 2 (3.07.2020)» (утв. МЗ РФ) [Электронный ресурс] – Режим доступа:

https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf

17. Новикова, Ю.Ю. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: результаты многоцентрового исследования / Ю.Ю. Новикова, М.А. Абрамян, И.И. Афуков, А.А. Глазырина [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 6. – С. 23–31

18. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 299 с.

19. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 256 с.

20. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 299 с.

21. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 370 с.

22. Овсянников, Д.Ю. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): клинико-морфологические сопоставления / Д.Ю. Овсянников, Ю.Ю. Новикова, Д.С. Абрамов, А.Е. Анджель [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 6. – С. 119.
23. Османов, И.М. Иммунопатогенез мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с COVID-19, у детей / И.М. Османов, И.М. Хегай, И.И. Трунина, Т.А. Чеботарева [и др.] // Иммунология. – 2022. – Т. 43, № 2. – С. 217-223.
24. Садыков, М.Н. Изучение уровня и структуры популяционного иммунитета к SARS-CoV2 у населения Республики Татарстан в период второго пика распространения COVID-19 / М.Н. Садыков, В.Б. Зиятдинов, И.Д. Решетникова, Н.М. Хакимов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 39-51.
25. Самитова, Э.Р. Клинико-эпидемиологические особенности течения COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в Москве в 2020–2022 годы / Э.Р. Самитова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 38-48.
26. Сергиенко, Е.Н. Сепсис у детей: клиническая и лабораторная диагностика / Е.Н. Сергиенко, О.Н. Романова // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 925-931.
27. Сергиенко, Е.Н. Сепсис у детей: современное понятие и этиология (сообщение 1) / Е.Н. Сергиенко, О.Н. Романова // Медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 93-97.
28. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека / А.С. Симбирцев – СПб: Фолиант, 2018. - 512 с.
29. Скударнов, Е.В. Клинико-лабораторные аспекты мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей / Е.В. Скударнов, Г.И. Выходцева, Л.М. Новикова, О.М. Малюга [и др.] // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – Т.26, № 2. – С. 61-66.

30. Хацук, А.С. Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, у детей: этиопатогенез, клиническая картина, диагностика, лечение (обзор) / А.С. Хацук, К.Р. Романова, О.В. Самодова // Журнал медико-биологических исследований. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 371-379.
31. Abe, J. Clinical role for a superantigen in *Yersinia pseudotuberculosis* infection / J. Abe, M. Onimaru, S. Matsumoto, S. Noma [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 1997. – Vol. 99, № 8. – P. 1823–1830.
32. Ahmed, M. Multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review / M. Ahmed, S. Advani, A. Moreira, S. Zoretic [et al.] // EClinicalMedicine. – 2020. – Vol. 26. – P. 100527.
33. Ajmeriya, S. Neutralizing Antibodies and Antibody-Dependent Enhancement in COVID-19: A Perspective / S. Ajmeriya, A. Kumar, S. Karmakar, S. Rana [et al.] // Journal of the Indian Institute of Science. – 2022. – Vol. 102, № 2. – P. 671– 687
34. Albanji, M.H. Clinical presentation and management of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19: A systematic review / M.H. Albanji, A.A. Baghafar, Y.A. Alghanmi, M.M. Shaaban [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15, № 10. – P. e46918.
35. Amphlett, A. Far east scarlet-like fever: A review of the epidemiology, symptomatology, and role of superantigenic toxin: *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen A / A. Amphlett // Open Forum Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 3, № 1. – P. ofv202
36. Arnoult, N. Regulation of DNA repair pathway choice in S and G2 phases by the NHEJ inhibitor CYREN / N. Arnoult, A. Correia, J. Ma, A. Merlo [et al.] // Nature. – 2017. – Vol. 549, № 7673. – P. 548–552.
37. Bautista-Rodriguez, C. Multisystem inflammatory syndrome in children: An international survey / C. Bautista-Rodriguez, J. Sanchez-de-Toledo, B. C. Clark, J. Herberg [et al.] // Pediatrics. – 2021. – Vol. 147, № 2.

38. Belhadjer, Z. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic / Z. Belhadjer, M. Méot, F. Bajolle, D. Khraiche [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, № 5. – P. 429–436.
39. Benamar, M. The Notch1/CD22 signaling axis disrupts Treg function in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children / M. Benamar, Q. Chen, J. Chou, A.M. Julé [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2023. – Vol. 133, № 1.
40. Blondiaux, E. Cardiac MRI in children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 / E. Blondiaux, P. Parisot, A. Redheuil, L. Tzaroukian [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 297, № 3. – P. E283–E288.
41. Carabelli, A.M. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness / A.M. Carabelli, T.P. Peacock, L.G. Thorne, W. T. Harvey [et al.] // *Nature Reviews Microbiology*. – 2023. – Vol. 21, № 3. – P. 162–177.
42. Centers for Disease Control and Prevention et al. Health department-reported cases of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the United States [Internet] //Centers for Disease Control and Prevention. – 2023. Available at: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>
43. Chatzileontiadou, D.S. Protein purification and crystallization of HLA-A*02:01 in complex with SARS-CoV-2 peptides / D.S. Chatzileontiadou, C. Szeto, D. Jayasinghe [et al.] // *STAR Protocols*. – 2021. – Vol. 2, № 3. – P. 100635.
44. Chen, D. Characterization of enterotoxin A-producing staphylococcus aureus / D. Chen, Q. Song, Z. Xu [et al.] // *Infection and Drug Resistance*. – 2018. – P. 531–538
45. Cheung, C.Y. Cytokine Responses in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-Infected Macrophages In Vitro: Possible Relevance to Pathogenesis / C.Y. Cheung, L.L. Poon, I.H. Ng, W. Luk [et al.] // *Journal of Virology*. – 2005. – Vol. 79, № 12. – P. 7819–7826.
46. Chowdhary V. R. Chronic Exposure to Staphylococcal Superantigen Elicits a Systemic Inflammatory Disease Mimicking Lupus / [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2012. – Vol. 189, № 4. – P. 2054–2062.

47. Cocherie, T. Epidemiology and Characteristics of SARS-CoV-2 Variants of Concern: The Impacts of the Spike Mutations / T. Cocherie, K. Zafilaza, V. Leducq, S. Marot [et al.] // *Microorganisms*. – 2023. – Vol.11, № 1. – P. 30.
48. Cohen, J.M. Lower Risk of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With the Delta and Omicron Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 / J.M. Cohen, M.J. Carter, C.R. Cheung, S. Ladhani [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 76, № 3. – P. e518–e521.
49. Consiglio, C.R. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19 / C.R. Consiglio, N. Cotugno, F. Sardh, C. Pou [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol.183, № 4. – P. 968–981
50. Davalos, V. Epigenetic profiling linked to multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A multicenter, retrospective study / V. Davalos, C.A. García-Prieto, G. Ferrer, S. Aguilera-Albesa [et al.] // *eClinicalMedicine*. – 2022. – Vol. 50.
51. Davies, P. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study / P. Davies, C. Evans, H.K. Kanthimathinathan, J. Lillie [et al.] // *The Lancet Child & Adolescent Health*. – 2020. – Vol. 4, № 9. – P. 669– 677.
52. Dean, A. Murine typhus in 5 children hospitalized for multisystem inflammatory syndrome in children / A. Dean, R. Asaithambi, H.C. Neubauer // *Hospital Pediatrics*. – 2021. – Vol. 11, № 4. – P. e61–e65.
53. DeBiasi, R.L. Multisystem inflammatory syndrome of children: subphenotypes, risk factors, biomarkers, cytokine profiles, and viral sequencing / R.L. DeBiasi, A.S. Harahsheh, H. Srinivasalu, A. Krishnan [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2021. – Vol. 237. – P. 125–135. e18.
54. Diorio, C. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS–CoV-2 / C. Diorio, S.E. Henrickson, L.A. Vella, K.O. cNerney [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2020. – Vol.130, № 11. – P. 5967–5975.

55. Dong, Y. Epidemiology of COVID-19 among children in China / Y. Dong, X. Mo, Y. Hu, X. Qi [et al.] // *Pediatrics*. – 2020. – Vol.145, № 6.
56. Dufort, E.M. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State / E.M. Dufort, E.H. Koumans, E.J. Chow, E.M. Rosenthal [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, № 4. – P. 347–358.
57. European Centre for Disease Prevention and Control Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children [Internet] // European Centre for Disease Prevention and Control. – 2020. – № 15. – Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-risk-assessment-paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-15-May-2020.pdf>
58. Feldstein, L.R. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents / L.R. Feldstein, E.B. Rose, S.M. Horwitz, J.P. Collins [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, № 4. – P. 334–346.
59. Filippatos, F. Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome after COVID-19 in Children: A Review of the Current Evidence / F. Filippatos, E.B. Tatsi, A. Michos // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 6. – P. 5711.
60. Friães, A. Changes in emm types and superantigen gene content of *Streptococcus pyogenes* causing invasive infections in Portugal / A. Friães, J. Melo-Cristino, M. Ramirez // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 18051.
61. Fuchs, T.A. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps / T.A. Fuchs, U. Abed, C. Goosmann, R. Hurwitz [et al.] // *Journal of Cell Biology*. – 2007. – Vol. 176, № 2. – P. 231–241.
62. Ghaffari, G. Human lymphocyte proliferation responses following primary immunization with rabies vaccine as neoantigen / G. Ghaffari, D.J. Passalacqua, B.S. Bender, D.J. Briggs [et al.] // *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. – 2001. – Vol. 8, № 5. – P. 880–883.
63. Glotov, O.S. Genetic Risk Factors for the Development of COVID-19 Coronavirus Infection / O.S. Glotov, A.N. Chernov, S.G. Scherbak, V.S. Baranov // *Russian Journal of Genetics*. – 2021. – Vol. 57, № 8. – P. 878–892.

64. Godfred-Cato, S. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children—United States, March–July 2020 / S. Godfred-Cato, B. Bryant, J. Leung, M.E. Oster [et al.] // *Morbidity and mortality weekly report*. – 2020. – Vol. 69, № 32. – P. 1074.
65. Gruber, C.N. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) / C.N. Gruber, R.S. Patel, R. Trachtman, L. Lepow [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 183, № 4. – P. 982–995. e14.
66. Hamoudi, C. The Purinergic Receptor P2X4 Promotes Th17 Activation and the Development of Arthritis / C. Hamoudi, C. Zhao, A. Abderrazak, M. Salem, [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2022. – Vol. 208, № 5. – P. 1115–1127.
67. Harwood, R. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process / R. Harwood, B. Allin, C.E. Jones, E. Whittaker [et al.] // *The Lancet Child and Adolescent Health*. – 2021. – Vol. 5, № 2. – P. 133–141.
68. Hillary, V.E. Ceasar S. A. An update on COVID-19: SARS-CoV-2 variants, antiviral drugs, and vaccines / V.E. Hillary, S.A. Ceasar // *Heliyon*. – 2023. – Vol. 9, № 3.
69. Hoffmann, M. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, N. Krüger [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 271–280. e8.
70. Holstein, B. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children / B. Holstein // *Journal for Nurse Practitioners*. – 2021. – Vol. 17, № 8. – P. 941–945.
71. Hoste, L. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccination in Children with a History of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: An International Survey / L. Hoste, A. Soriano-Arandes, E.P. Buddingh, E. Whittaker [et al.] // *Journal of Pediatrics*. – 2022. – Vol. 248. – P. 114–118.

72. Hoste, L. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review / L. Hoste, R. Van Paemel, F. Haerynck // *European Journal of Pediatrics*. – 2021. – Vol. 180, № 7. – P. 2019–2034.
73. Huang, Y. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19 / Y. Huang, C. Yang, X.F. Xu, W. Xu [et al.] // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2020. – Vol. 41, № 9. – P. 1141–1149.
74. Hui, K.P.Y. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures / K.P. Hui, M.C. Cheung, R.A. Perera, K.C. Ng [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 8, № 7. – P. 687–695.
75. Jiang, L. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents / L. Jiang, K. Tang, M. Levin, O. Irfan [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 20, № 11. – P. e276–e288.
76. Jung, H.R. Characterization of Virulence Factors in Enterotoxin-Producing *Staphylococcus aureus* from Bulk Tank Milk / H.R. Jung, Y.J. Lee // *Animals*. – 2022. – Vol. 12, № 3. – P. 301.
77. Katzelnick, L.C. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans / L.C. Katzelnick, L. Gresh, M.E. Halloran, J.C. Mercado [et al.] // *Science*. – 2017. – Vol. 358, № 6365. – P. 929–932.
78. Kaushik, A.A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection / A. Kaushik, S. Gupta, M. Sood, S. Sharma [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2020. – Vol. 39, № 11. – P. e340–e346.
79. Keller, L. Post COVID recurrent fever in children with polymorphisms in the innate immunity regulator, pyrin; MEFV gene / L. Keller, N. Rabinovitch // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2023. – Vol. 11, № 6. – P. 1943–1944.

80. Kendall, J.L. The many faces of a monogenic autoinflammatory disease: adenosine deaminase 2 deficiency / J.L. Kendall, J.M. Springer // *Current Rheumatology Reports*. – 2020. – Vol. 22. – P. 1-10.

81. Khan, S. Emergence of a novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: Biology and therapeutic options / S. Khan, R. Siddique, M.A. Shereen, A. Ali // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2020. – Vol. 58, № 5. – P. 10.1128/jcm.00187-20.

82. Khor, C.C. Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease / C.C. Khor, S. Davila, W.B. Breunis, Y.C. Lee [et al.] // *Nature Genetics*. – 2011. – Vol. 43, № 12. – P. 1241–1246.

83. Kostik, M.M. 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 / M.M. Kostik, L.V. Bregel, I.S. Avrusin, E.A. Dondurei, [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2021. – Vol. 9. – P. 787353.

84. Kostik, M.M. Heart Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated With COVID-19 in Children: The Retrospective Multicenter Cohort Data / M.M. Kostik, L.V. Bregel, I.S. Avrusin, O.S. Efremova [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2022. – Vol. 10. – P. 829420.

85. Kouo, T. SARS-CoV-2 as a superantigen in multisystem inflammatory syndrome in children / T. Kouo, W. Chaisawangwong // *Journal of Clinical Investigation*. – 2021. – Vol. 131, № 10.

86. Kunal, S. The emerging threat of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in COVID-19: A systematic review / S. Kunal, P. Ish, P. Sakthivel, N. Malhotra [et al.] // *Heart & Lung*. – 2022. – Vol. 54. – P. 7–18.

87. Lapatschek, M.S. Functional evaluation of HIV/SIV Nef as superantigen / M.S. Lapatschek, S. Dürr, G. Sutter, H. Wagner [et al.] // *Virology*. – 2001. – Vol. 282, № 2. – P. 329–337.

88. Lee, W.S. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies / W.S. Lee, A.K. Wheatley, S.J. Kent, B.J. DeKosky // *Nature Microbiology*. – 2020. – Vol. 5, № 10. – P. 1185–1191.
89. Lee, Y.C. Two new susceptibility loci for Kawasaki disease identified through genome-wide association analysis / Y.C. Lee, H.C. Kuo, J.S. Chang, L.Y. Chang [et al.] // *Nature Genetics*. – 2012. – Vol. 44, № 5. – P. 522–525.
90. Leowattana, W. Circulating angiotensin converting enzyme 2 and COVID-19 / W. Leowattana, T. Leowattana, P. Leowattana // *World Journal of Clinical Cases*. – 2022. – Vol. 10, № 34. – P. 12470.
91. Liu, D. Enterotoxin-Producing *Staphylococcus aureus* / D. Liu // *Molecular Medical Microbiology*. Academic Press. – 2015. – P. 979–995.
92. Lopez, L. Lower risk of Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) with the omicron variant / L. Lopez, D. Burgner, C. Glover, J. Carr [et al.] // *The Lancet Regional Health - Western Pacific*. – 2022. – Vol. 27.
93. Lopez, L. Corrigendum to “Lower risk of multi-system Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with the Omicron variant” [*The Lancet Regional Health - Western Pacific* 27 (2022) 100604] (*The Lancet Regional Health - Western Pacific* (2022) 27, (S266660652200219X), (10.1016/j.lanwpc.2022.100604)) / L. Lopez, D. Burgner, C. Glover, J. Carr [et al.] // *The Lancet Regional Health - Western Pacific*. – 2023. – Vol. 35. – P. e0274289.
94. Lowery, S.A. Innate immune and inflammatory responses to SARS-CoV-2: Implications for COVID-19 / S.A. Lowery, A. Sariol, S. Perlman // *Cell Host and Microbe*. – 2021. – Vol. 29, № 7.
95. Malik, A. Distorted TCR repertoires define multisystem inflammatory syndrome in children / A. Malik, E.N. Tóth, M.S. Teng, J. Hurst [et al.] // *PLoS ONE*. – 2022. – Vol. 17, № 10. – P. e0274289.
96. Marone, G. Hiv Gp120 induces the release of proinflammatory, angiogenic, and lymphangiogenic factors from human lung mast cells / G. Marone, F.W. Rossi, A. Pecoraro, V. Pucino [et al.] // *Vaccines*. – 2020. – Vol. 8, № 2. – P. 208.

97. Matyszewski, M. Digital signaling network drives the assembly of the AIM2- ASC inflammasome / M. Matyszewski, S.R. Morrone, J. Sohn // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2018. – Vol. 115, № 9. – P. E1963–E1972.
98. McCafferty, C. Pathophysiological pathway differences in children who present with COVID-19 ARDS compared to COVID -19 induced MIS-C / C. McCafferty, T. Cai, D. Borgel, D. Lasne [et al.] // *Nature Communications*. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 2391.
99. Mendiola-Pastrana, I.R. SARS-CoV-2 Variants and Clinical Outcomes: A Systematic Review / I.R. Mendiola-Pastrana, E. López-Ortiz, J.G. Río de la Loza-Zamora, J. González [et al.] // *Life*. – 2022. – Vol. 12, № 2. – P. 170.
100. Mitchell, M.A. A confirmed case of toxic shock syndrome associated with the use of a menstrual cup / M.A. Mitchell, S. Bisch, S. Arntfield, S.M. Hosseini-Moghaddam // *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. – 2015. – Vol. 26, № 4. – P. 218–220.
101. Miyata, I. Evaluation of anti-Yersinia pseudotuberculosis-derived mitogen antibody in intravenous immunoglobulin products / I. Miyata, A. Kato, K. Ouchi // *Journal of Infection and Chemotherapy*. – 2022. – Vol. 28, № 11. – P. 1582–1583.
102. Moreews, M. Polyclonal expansion of TCR Vbeta 21.3+ CD4+ and CD8+ T cells is a hallmark of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children / M. Moreews, K. Le Gouge, S. Khaldi-Plassart, R. Pescarmona [et al.] // *Science Immunology*. – 2021. – Vol. 6, № 59. – P. eabh1516.
103. Mozzini, C. The role of Neutrophil Extracellular Traps in Covid-19: Only an hypothesis or a potential new field of research? / C. Mozzini, D. Girelli // *Thrombosis Research*. – 2020. – Vol. 191. – P. 26–27.
104. Muñiz-Banciella, M.G. Age-dependent effect of the IFIH1/MDA5 gene variants on the risk of critical COVID-19 / M.G. Muñiz-Banciella, G.M. Albaiceta, L. Amado-Rodríguez, E.S. Del Riego [et al.] // *Immunogenetics*. – 2023. – Vol. 75, №. 2. – P. 91-98.

105. Nakayama, T. Two Cases of Familial Mediterranean Fever Involving MEFV Variants: The Importance of Differentiating the Diagnosis from COVID-19 / T. Nakayama, Y. Kozu // Internal Medicine. – 2023. – Vol. 62, № 4. – P. 643–647.

106. Nicholas, K.J. Chronic HIV-1 Infection Impairs Superantigen-Induced Activation of Peripheral CD4+CXCR5+PD-1+ Cells, with Relative Preservation of Recall Antigen-Specific Responses / K.J. Nicholas, D.K. Flaherty, R.M. Smith, D.N. Sather [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2017. – Vol. 74, № 1. – P. 72.

107. Noval Rivas, M. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Long COVID: The SARS-CoV-2 Viral Superantigen Hypothesis / M. Noval Rivas, R.A. Porritt, M.H. Cheng, I. Bahar [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2022. – Vol. 13. – P. 941009.

108. Ntunzwenimana, J.C. Functional screen of inflammatory bowel disease genes reveals key epithelial functions / J.C. Ntunzwenimana, G. Boucher, J. Paquette, H. Gosselin [et al.] // Genome medicine. – 2021. – Vol. 13. – P. 1-21.

109. Nygaard, U. Incidence and clinical phenotype of multisystem inflammatory syndrome in children after infection with the SARS-CoV-2 delta variant by vaccination status: a Danish nationwide prospective cohort study / U. Nygaard, M. Holm, U.B. Hartling, J. Glenthøj [et al.] // The Lancet Child and Adolescent Health. – 2022. – Vol. 6, № 7. – P. 459-465.

110. Onouchi, Y. CD40 ligand gene and Kawasaki disease / Y. Onouchi, S. Onoue, M. Tamari, K. Wakui [et al.] // European Journal of Human Genetics. – 2004. – Vol. 12, № 12. – P. 1062–1068.

111. Onouchi, Y. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms / Y. Onouchi, T. Gunji, J.C. Burns, C. Shimizu [et al.] // Nature Genetics. – 2008. – Vol. 40, № 1. – P. 35–42.

112. Ouldali, N. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis / N.

Ouldali, M. Pouletty, P. Mariani, C. Beyler [et al.] // *The Lancet Child and Adolescent Health*. – 2020. – Vol. 4, № 9. – P. 662–668.

113. Pino, R. Multisystem inflammatory syndrome in children and SARS-CoV-2 variants: a two-year ambispective multicentric cohort study in Catalonia, Spain / R. Pino, J.M. Antoñanzas, F. Paredes-Carmona, A. Perramon [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2023. – Vol. 182, № 4. – P. 1897–1909.

114. Porritt, R.A. The autoimmune signature of hyperinflammatory multisystem inflammatory syndrome in children / R.A. Porritt, A. Binek, L. Paschold, M.N. Rivas [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2021. – Vol. 131, № 20.

115. Porritt, R.A. HLA class I-associated expansion of TRBV11-2 T cells in multisystem inflammatory syndrome in children / R.A. Porritt, L. Paschold, M.N. Rivas, M.H. Cheng [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2021. – Vol. 131, № 10.

116. Pulvirenti, F. Case Report: Interindividual variability and possible role of heterozygous variants in a family with deficiency of adenosine deaminase 2: are all heterozygous born equals? / F. Pulvirenti, B.L. Cinicola, S. Ferrari, D. Guadagnolo [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1156689.

117. Ramaswamy, A. Immune dysregulation and autoreactivity correlate with disease severity in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children / A. Ramaswamy, N.N. Brodsky, T.S. Sumida, M. Comi [et al.] // *Immunity*. – 2021. – Vol. 54, № 5. – P. 1083–1095. e7.

118. Rayner, D.G. Prognostic factors for multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis / D.G. Rayner, D. Gou, J.Z. Chen, E. Zhu // *Acta Paediatrica*. – 2024. – Vol. 113, №. 1. – P. 39-47.

119. Reis, B.C.S. Rare Genetic Variants Involved in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): a multicenter Brazilian cohort study / B.C.S.D. Reis, R. Soares Faccion, F.A.A.D. Carvalho, D.C.B.C. Moore [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – Vol. 13. – P. 1182257.

120. Rey-Jurado, E. Deep immunophenotyping reveals biomarkers of multisystemic inflammatory syndrome in children in a Latin American cohort / E. Rey-

Jurado, Y. Espinosa, C. Astudillo, L.J. Cortés [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2022. – Vol. 150, № 5. – P. 1074–1085. e11.

121. Ricke, D.O. Two Different Antibody-Dependent Enhancement (ADE) Risks for SARS-CoV-2 Antibodies / D.O. Ricke // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – P. 443.

122. Riphagen, S. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic / S. Riphagen, X. Gomez, C. Gonzalez-Martinez, N. Wilkinson [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10237. – P. 1607–1608.

123. Rivera, E.G. SARS-CoV-2/COVID-19 and its relationship with NOD2 and ubiquitination / E.G. Rivera, A. Patnaik, J. Salvemini, S. Jain [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2022. – Vol. 238. – P. 109027.

124. Rowley, A.H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children / A.H. Rowley // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. – Vol. 20, № 8. – P. 453–454.

125. Saputri, D.S. Flexible, Functional, and Familiar: Characteristics of SARS-CoV-2 Spike Protein Evolution / D.S. Saputri, S. Li, F.J. Van Eerden, J. Rozewicki [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 2112.

126. Schlapbach, L.J. Best Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children With Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) in Switzerland / L.J. Schlapbach, M.C. Andre, S. Grazioli, N. Schöbi [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2021. – Vol. 9. – P. 667507.

127. Shaiba, L.A. Multisystemic inflammatory syndrome in neonates: a systematic review / L.A. Shaiba, K. More, A. Hadid, R. Almaghrabi [et al.] // *Neonatology*. – 2022. – Vol. 119, № 4. – P. 405–417.

128. Sharma, C. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison / C. Sharma, M. Ganigara, C. Galeotti, J. Burns [et al.] // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2021. – Vol. 17, № 12. – P. 731–748

129. Shikov, A.E. Analysis of the Spectrum of ACE2 Variation Suggests a Possible Influence of Rare and Common Variants on Susceptibility to COVID-19 and

Severity of Outcome / A.E. Shikov, Y.A. Barbitoff, A.S. Glotov, M.M. Danilova // *Frontiers in Genetics*. – 2020. – Vol. 11. – P. 551220.

130. Shmelkov, E. Could vaccination with AIDSVAX immunogens have resulted in antibody-dependent enhancement of HIV infection in human subjects? / E. Shmelkov, A. Nadas, T. Cardozo // *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. – 2014. – Vol. 10, № 10. – P. 3013–3016.

131. Takada, A. Antibody-Dependent Enhancement of Ebola Virus Infection / A. Takada, H. Feldmann, T.G. Ksiazek, Y. Kawaoka // *Journal of Virology*. – 2003. – Vol. 77, № 13. – P. 7539–7544.

132. Tal, T.El Paediatric inflammatory multisystem syndrome in Canada: population-based surveillance and role of SARS-CoV-2 linkage / T.El Tal, M.P. Morin, S.K. Morris, D.S. Farrar [et al.] // *Pediatric Research*. – 2023. – P. 1–10.

133. Vella, L.A. Current Insights Into the Pathophysiology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children / L.A. Vella, A.H. Rowley // *Current Pediatrics Reports*. – 2021. – Vol.9, №4. – P. 1–10.

134. Verdoni, L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study / L. Verdoni, A. Mazza, A. Gervasoni, L. Martelli [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10239. – P. 1771–1778.

135. Viner, R.M. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic / R.M. Viner, E. Whittaker // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10239. – P. 1741–1743.

136. Wang, H. Sequence similarity suggests molecular mimicry-induced cardiovascular symptoms in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) / H. Wang, G. Wu, Y. Yang, F. Lian [et al.] // *Immunology Letters*. – 2022. – Vol. 250. – P. 7–14.

137. Wang, J. Excessive Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19 / J. Wang, Q. Li, Y. Yin, Y. Zhang [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 2063.

138. Wang, J. The potential for antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2 infection: Translational implications for vaccine development / J. Wang, M.S. Zand // *Journal of Clinical and Translational Science*. – 2021. – Vol. 5, № 1. – P. e2.

139. World Health Organization, Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19: Scientific brief [Internet] / World Health Organization. – 2020. – Available at: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

140. Whittaker, R. Severe outcomes in unvaccinated COVID-19 cases < 18 years during different variant waves in Norway / R. Whittaker, M. Greve-Isdahl, H. Bøås, P. Suren [et al.] // *medRxiv*. – 2022. – P. 2022.03. 29.22273093.

141. Woo, P.C.Y. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping / P.C. Woo, S.K. Lau, Y. Huang, K.Y. Yuen // *Experimental Biology and Medicine*. – 2009. – Vol. 234, № 10. – P. 1117–1127.

142. Yao Q. Expansion of phenotypic and genotypic spectrum in Yao syndrome: a case series / Q. Yao, A. Kontzias // *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. – 2022. – Vol. 28, № 1. – P. e156-e160.

143. Yao, Q. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2: structure, function, and diseases / Q. Yao // *Seminars in arthritis and rheumatism*. – WB Saunders, 2013. – Vol. 43, № 1. – P. 125–130.

144. Yip, M.S. Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus / M.S. Yip, N.H.L. Leung, C.Y. Cheung, P.H. Li [et al.] // *Virology Journal*. – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 1–11.

145. Yonker, L.M. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier / L.M. Yonker, T. Gilboa, A.F. Ogata, Y. Senussi [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2021. – Vol. 131, № 14.

146. Zeppa, J.J. Nasopharyngeal infection by *Streptococcus pyogenes* requires superantigen-responsive V β -specific T cells / J.J. Zeppa, K.J. Kasper, I. Mohorovic, D.M. Mazzuca [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2017. – Vol. 114, № 38. – P. 10226–10231.

147. Zhang, J. Structure of SARS-CoV-2 spike protein / J. Zhang, T. Xiao, Y. Cai, B. Chen // *Current Opinion in Virology*. – 2021. – Vol. 50. – P. 173–182.
148. Zhang, Q. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19 / Q. Zhang, P. Bastard, Z. Liu, J. Le Pen [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 370, № 6515. – P. eabd4570.
149. Zhao, Y. Cardiac markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in COVID-19 patients: A meta-analysis / Y. Zhao, J. Patel, Y. Huang, L. Yin [et al.] // *American Journal of Emergency Medicine*. – 2021. – Vol. 49. – P. 62–70.
150. Zhou, T. Cryo-EM Structures of SARS-CoV-2 Spike without and with ACE2 Reveal a pH-Dependent Switch to Mediate Endosomal Positioning of Receptor-Binding Domains / T. Zhou, Y. Tsybovsky, J. Gorman, M. Rapp [et al.] // *Cell Host and Microbe*. – 2020. – Vol. 28, № 6. – P. 867–879. e5.
151. Zou, H. Characteristics of pediatric multi-system inflammatory syndrome (PMIS) associated with COVID-19: a meta-analysis and insights into pathogenesis / H. Zou, J. Lu, J. Liu, J.H.Y. Wong [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 102. – P. 319–326.
152. Zuo, Y. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19 / Y. Zuo, M. Zuo, S. Yalavarthi, K. Gockman [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2021. – Vol. 51, № 2. – P. 446–453.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Список цитокинов, хемокинов и факторов роста, определяемых у пациентов в данном исследовании, и их условное разделение на группы [28]

Группа	Показатель (обозначение)	Полное название	Функция
Активация Т-клеток; цитокины Th ₁	IL-6	Интерлейкин 6	Провоспалительный цитокин; опосредует воспалительные сосудистые эффекты; повышается при аутоиммунных заболеваниях, сердечной микседеме, болезни Кастлемана, псориазе, лимфоме, миеломе
	TNF-a	Фактор некроза опухоли альфа	Провоспалительный цитокин; привлекает и активирует нейтрофилы, лимфоциты, НК-клетки в очаг воспаления, повышает синтез белков острой фазы. Обладает противовирусной и противоопухолевой активностью. В высокой концентрации вызывает «метаболическое истощение» (кахексию), развитие ДВС, септический шок
Цитокины Th ₂	IL-4	Интерлейкин 4	Противовоспалительный цитокин ; стимулирует пролиферацию и активацию В-лимфоцитов; увеличивает выработку IgE; ингибирует клеточный иммунитет; подавляет продукцию IFN γ , функцию Th1
	IL-5	Интерлейкин 5	Стимулирует рост В-клеток, увеличивает секрецию секреторного IgA, ассоциируется с причиной аллергических заболеваний
	IL-13	Интерлейкин 13	Противовоспалительный цитокин ; стимулирует рост и дифференцировку В-лимфоцитов, способствует увеличению синтеза IgE, IgG4
Цитокины, регулирующие врожденный иммунный ответ	IL-1a	Интерлейкин 1 альфа	Активирует преимущественно Т-лимфоциты, обладает аутокринным и паракринным действием
	IL-1b	Интерлейкин 1 бета	Провоспалительный цитокин; инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов, молекул адгезии, прокоагулянтов, простагландинов; повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, оказывает пирогенный эффект
	IL-1ra	Рецептор-антагонист интерлейкина 1	Ингибитор IL-1, играет важную роль в защите организма от инфекции и ограничении дальнейшего повреждения пораженных тканей; максимальное повышение наблюдается при сепсисе; при этом повышенные концентрации маркера коррелируют с благоприятным прогнозом

Продолжение таблицы А.1

Группа	Показатель (обозначение)	Полное название	Функция
Цитокины, регулирующие врожденный иммунный ответ	IL-18	Интерлейкин 18	Запускает воспаление, повышая уровни таких цитокинов, как ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6.
	MCP-1	Моноцит-специфический хемоаттрактант 1	Провоспалительный хемокин; играет роль при множестве различных заболеваний, характеризующихся инфильтрацией мононуклеарных клеток, включая атеросклероз, ревматоидный артрит и аллергическую реакцию, повышается при ишемии миокарда и вирусной инфекции
Противовоспалительные цитокины	IL-10	Интерлейкин 10	Противовоспалительный цитокин; тормозит пролиферативный ответ Т-клеток на антиген и митогены, а также подавляет секрецию активированными моноцитами IL-1 β , IL-6 и TNF; стимулирует секрецию иммуноглобулинов В-клетками
	TNF-β	Фактор некроза опухоли бета	Противовоспалительный цитокин, подавляет выработку провоспалительных цитокинов, стимулирует репаративные процессы, обладает специфической цитотоксической активностью в отношении опухолевых клеток
Цитокины, регулирующие миелоидный росток кроветворения	G-CSF	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор	Стимулирует рост и дифференцировку предшественников нейтрофилов
	GF-CSF	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор	Стимулирует рост и дифференцировку клеток-предшественников моноцитов и нейтрофилов
	M-CSF	Макрофагальный колониестимулирующий фактор	Стимулирует рост и дифференцировку предшественников моноцитов.

Продолжение таблицы А.1

Группа	Показатель (обозначение)	Полное название	Функция
Провоспалительные цитокины	IL-2	Интерлейкин 2	Провоспалительный цитокин, активирует пролиферацию и дифференцировку Т-клеток
	RANTES	Хемокин, выделяемый Т-клетками при активации	Провоспалительный хемокин, привлекает лейкоциты в очаг воспаления
	IL-8	Интерлейкин 8	Провоспалительный хемокин; стимулирует хемотаксис нейтрофилов и других клеток в очаг воспаления, увеличивает выброс активных радикалов кислорода и других биоагрессивных веществ
	IL-17	Интерлейкин 17	Провоспалительный цитокин
	TRAIL	Лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухоли	Играет роль в формировании Т-клеточной памяти, процессе апоптоза
	IFN-γ	Интерферон гамма	Провоспалительный цитокин, регулятор гуморального антигенспецифического иммунного ответа. Активирует моноциты, макрофаги, NK-клетки
	LIF	Фактор, ингибирующий лейкозные клетки	Провоспалительный цитокин, индуцирует дифференцировку миелоидных лейкозных клеток, предотвращая их дальнейший рост
	MIF	Фактор торможения миграции макрофагов	Провоспалительный цитокин, регулирует функцию макрофагов в защите организма хозяина посредством подавления противовоспалительных эффектов глюкокортикоидов

Продолжение таблицы А.1

Группа	Показатель (обозначение)	Полное название	Функция
Цитокины, регулирующие ангиогенез, регенерацию тканей	Basic FGF	Основной фактор роста фибробластов	Участвует в различных биологических процессах, включая эмбриональное развитие, клеточный рост, морфогенез, восстановление тканей, рост опухоли и инвазию.
	PDGF-BB	Тромбоцитарный фактор роста BB	Участвует в ангиогенезе; стимулирует пролиферацию фибробластов, гладкомышечных клеток, увеличивает приток иммунных клеток и фибробластов в поврежденные ткани; высвобождается при активации тромбоцитов тромбином
	HGF	Фактор роста гепатоцитов	Стимулирует митогенез, играет роль в ангиогенезе, туморогенезе и регенерации тканей; повышение свидетельствует о неблагоприятном прогнозе
	IP-10	ИФН-γ-индуцируемый белок 10	Может играть важную роль в реакции печени и почек на системные воспаления; потенциальный эндогенный ингибитор ангиогенеза
	b-NGF	Фактор роста нервов бета	Поддерживает жизнеспособность нейронов, стимулирующий их развитие и активность
	VEGF	Фактор роста эндотелия сосудов	Индукцирует гемопоэз и ангиогенез
Регуляция гемопоэза	IL-3	Интерлейкин 3	Из семейства гемопоэтических ростовых факторов, поддерживает рост и дифференцировку клеток эритроидного ростка
	IL-7	Интерлейкин 7	Стимулирует гемопоэз, стимулирует пролиферацию Т- и В-клеток, индуцирует апоптоз опухолевых клеток
	IL-9	Интерлейкин 9	Является одним из регуляторов гемопоэза; стимулирует клеточное деление и предотвращает апоптоз
	SCF	Фактор роста стволовых клеток	Стимулирует пролиферацию гемопоэтических клеток-предшественников
	SCGF-b	Фактор роста стволовых клеток β	

Продолжение таблицы А.1

Группа	Показатель (обозначение)	Полное название	Функция
Хемоаттрактанты	CTACK	Кожный хемокин, привлекающий Т-клетки	Хемоаттрактант преимущественно для моноцитов и макрофагов, а также Т-лимфоцитов
	Eotaxin	Эотаксин	Хемоаттрактант преимущественно для моноцитов и макрофагов, а также Т-лимфоцитов
	GRO-α	Регулирующий рост онкоген альфа	Хемоаттрактант для нейтрофилов; участвует в процессах ангиогенеза, воспаления, заживления ран и онкогенеза
	SDF-1α	Стромальный клеточный фактор 1 альфа	Хемоаттрактант для В-лимфоцитов и гемопоэтических стволовых клеток
	IL-16	Интерлейкин 16	Активируют хемотаксис и пролиферацию Т-хелперов (CD4+), моноцитов и эозинофилов
	MIG	Монокин, индуцированный интерфероном γ	Обеспечивает миграцию лейкоцитов в место инфицирования и воспаления
	IFN-α2	Интерферон альфа 2	Обладает выраженной противовирусной, антипаразитарной и антипролиферативной активностью
	IL-2Rα	Рецептор интерлейкина 2 альфа	Участвует в регуляции иммунной толерантности, контролируя активность регуляторных Т-клеток
	IL-5	Интерлейкин 5	Стимулирует рост В-клеток, увеличивает секрецию секреторного IgA, ассоциируется с причиной аллергических заболеваний
	IL-12(p40)	Интерлейкин 12 (гомодимер p40)	Опосредует усиление цитотоксической активности NK-клеток и CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов; обладает анти-ангиогенной активностью, что означает, что он может блокировать образование новых кровеносных сосудов
	IL-12(p70)	Интерлейкин 12 (гетеродимер p70)	
	IL-15	Интерлейкин 15	Стимулирует пролиферацию и рост интраэпителиальных лимфоцитов

Продолжение таблицы А.1

Группа	Показатель (обозначение)	Полное название	Функция
	MCP-3	Моноцит-специфический хемоаттрактант 3	Участвует в рекрутинге и активации различных типов лейкоцитов; играет роль в развитии аутоиммунных и воспалительных заболеваний
	MIP-1a	Макрофагальный белок воспаления 1 альфа;	Важны для активации Т-клеток, поскольку усиливают их пролиферацию, а также секрецию IL-2 и экспрессию его рецептора; обладают хемотаксическим и дегранулярным действием на NK-клетки
	MIP-1b	Макрофагальный белок воспаления 1 бета	