

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Карпович Глеб Сергеевич

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТСКОГО  
МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА,  
АССОЦИИРОВАННОГО С COVID-19**

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Куимова Ирина Валентиновна

Новосибирск – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ. ....                                                                                                                              | 4  |
| ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ....                                                                                                              | 12 |
| 1.1 Пандемия COVID-19. ....                                                                                                                 | 12 |
| 1.2 Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, как новая нозологическая единица. ....                      | 15 |
| 1.3 Вопросы патогенеза детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19. ....                                | 17 |
| 1.4 Клинико-лабораторная характеристика детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19. ....               | 18 |
| 1.5 Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, и болезнь Кавасаки: клинико-иммунологические параллели. ... | 20 |
| 1.6 Подходы к терапии детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19. ....                                 | 25 |
| Резюме. ....                                                                                                                                | 26 |
| ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ....                                                                                                | 28 |
| 2.1 Дизайн и протокол исследования. ....                                                                                                    | 28 |
| 2.2 Общеклинические методы. ....                                                                                                            | 31 |
| 2.3 Лабораторные методы исследования. ....                                                                                                  | 31 |
| 2.3.1 Методы стандартной лабораторной диагностики. ....                                                                                     | 31 |
| 2.3.2 Методы иммунологической диагностики. ....                                                                                             | 32 |
| 2.4 Статистическая обработка результатов исследования. ....                                                                                 | 33 |
| ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С COVID-19. ....  | 35 |
| ГЛАВА 4 ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С COVID-19. ....         | 52 |
| ГЛАВА 5 ОПЫТ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ,                                                          |    |

|                                                                                                                                                                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| АССОЦИИРОВАННЫМ С COVID-19.....                                                                                                                                                                                  | 68  |
| ГЛАВА 6 ПОСЛЕДСТВИЯ ПЕРЕНЕСЕННОГО ДЕТСКОГО<br>МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА,<br>АССОЦИИРОВАННОГО С COVID-19, И ПОДХОДЫ К РЕАБИЛИТАЦИИ<br>ПАЦИЕНТОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ СРЕДСТВ КОМПЛЕКСНОЙ<br>ТЕРАПИИ..... | 76  |
| ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....                                                                                                                                                                           | 86  |
| ВЫВОДЫ.....                                                                                                                                                                                                      | 89  |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....                                                                                                                                                                                   | 91  |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....                                                                                                                                                                      | 93  |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....                                                                                                                                                                    | 94  |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....                                                                                                                                                                                           | 95  |
| СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....                                                                                                                                                                            | 114 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность избранной темы

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и состояния, ассоциированные с этой патологией (в том числе и детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 (MIS-C) являются актуальной медицинской и социально-экономической проблемой. Глобальное распространение нового, ранее не существовавшего инфекционного агента – вируса SARS-CoV-2 – привело к развитию самой глобальной в новейшей истории пандемии [14, 113, 129]. Помимо колоссальной нагрузки на системы здравоохранения по количеству новых случаев заболевания, пандемия COVID-19 характеризовалась большим количеством пациентов с органным поражением, зачастую требовавших высокотехнологичной медицинской помощи и интенсивной терапии. Частота встречаемости SARS-CoV-2 у детей, по данным различных источников, составляет от 2 до 5 % [14, 77, 84].

Первые сообщения о заболевании детей с клиническими проявлениями, похожими на болезнь Кавасаки (СК), и признаками токсического шока появились в апреле 2020 года в Соединенном Королевстве [96]. С тех пор постоянно увеличивается количество сведений о детях с подобным синдромом в различных регионах мира [23, 24, 29, 37, 121]. Описываемое патологическое состояние в Европе получило название педиатрического воспалительного мультисистемного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, или PIMS-TS (от англ. paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection), а в США – мультисистемного воспалительного синдрома у детей или MIS-C (от англ. multisystem inflammatory syndrome in children) [27, 37, 160].

Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, рассматривается как тяжелое проявление или осложнение COVID-19 у детей [65, 67]. Как абсолютно новое, ранее не встречавшееся состояние, MIS-C является своего рода вызовом для современной медицины. Данный синдром в своем определении предполагает развитие полиорганного

повреждения, интенсивность которого, нередко приводит к развитию дисфункции органов и систем, что в свою очередь определяет потенциальную urgency патологического процесса. Несмотря на то, что в целом при MIS-C отмечается благоприятный прогноз, в 0,5–1,0 % возможны крайне тяжелые случаи с летальным исходом [5, 25, 128].

Патогенез MIS-C в настоящее время недостаточно изучен. Данные относительно причин мультиорганного повреждения после перенесенной новой коронавирусной инфекции разрознены и противоречивы, и, соответственно, подходы к терапии до настоящего времени полностью не изучены и дискуссионны. Таким образом, дальнейшее изучение иммунопатологических изменений при MIS-C является необходимым условием для понимания патогенеза данного синдрома и разработки стратегии терапевтических мероприятий.

### **Степень разработанности темы диссертации**

Данные о характеристиках детей и подростков с MIS-C остаются ограниченными и ежедневно обновляются. Отсутствует единая база данных относительно пациентов с указанной нозологической единицей. К настоящему времени не разработано доступных к реализации, четких рекомендаций по выявлению пациентов с вероятным или возможным MIS-C, которые бы позволили определить тактику ведения пациентов на разных этапах оказания медицинской помощи.

Проблема MIS-C носит мультидисциплинарный характер [13, 67, 94, 97, 120]. В связи с мультиорганным характером поражения для лечения пациента необходима бригада специалистов с реализацией междисциплинарного подхода. Для ведения такой группы пациентов в клинике должны быть в наличии реанимационное оборудование и аппаратура по мониторингованию состояния сердечно-сосудистой системы, а также хорошо оснащенная лабораторная служба.

До настоящего времени не существует единого протокола по ведению детей с MIS-C. Критерии для определения показаний к назначению разных схем терапии пациентов с MIS-C до настоящего момента не разработаны [118, 130].

Таким образом, клинические особенности течения MIS-C, до настоящего времени изучены недостаточно, многие вопросы, касающиеся патогенеза, диагностики и лечения указанного патологического состояния остаются нерешенными. По-прежнему не отработана тактика ведения пациентов с MIS-C.

### **Цель исследования**

Установить клинико-лабораторные и иммунологические особенности детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, с целью реализации мероприятий по рационализации подходов к диагностике и лечению.

### **Задачи исследования**

1. Выявить клинические особенности детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, определить частоту встречаемости основных клинических синдромов, а также поражения органов и систем.
2. Проанализировать лабораторную картину, наблюдающуюся при детском мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном COVID-19, по средствам оценки общеклинических показателей, а также параметров гемостаза.
3. Определить спонтанную и стимулированную продукцию цитокинов (IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1) при детском мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с COVID-19.
4. Установить наличие у пациентов с детским мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным COVID-19, продукции основных аутоантител путем выявления циркуляции антител к двуспиральной и односпиральной ДНК.
5. Определить потенциальные последствия перенесенного детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, для детского организма и выявить способы их коррекции.

### **Научная новизна**

Впервые изучены и обобщены клинико-лабораторные особенности детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 инфекцией в Новосибирской области. Впервые проведена комплексная оценка цитокиновой вариабельности иммунологического ответа пациентов при реализации детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19.

Впервые установлен ряд нарушений, реализующихся после перенесенного детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, в виде общего снижения качества жизни и развития функциональных нарушений. Разработан способ коррекции указанных нарушений путем применения комплексного терапевтического подхода с использованием продуктов пробиотического питания, биологически активной добавки и лекарственного средства.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Проведенные комплексные клинико-лабораторные и иммунологические исследования позволили усовершенствовать диагностику MIS-C, стандартизировать подходы к терапии детского COVID-19 ассоциированного мультисистемного воспалительного синдрома в Новосибирске. Полученные данные легли в основу создания локального клинического протокола оказания медицинской помощи пациентам с MIS-C, реализованного на базе ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3».

Изучение возможности коррекции нарушений, возникающих после перенесенного COVID-19, ассоциированного мультисистемного воспалительного синдрома позволило выработать эффективный способ их коррекции, что в свою очередь привело к улучшению качества жизни пациентов детского возраста, перенесших MIS-C. Указанный факт, в конечном итоге, привел к оздоровлению детской популяции в целом.

Результаты исследовательской работы могут быть использованы в учебно-методическом процессе на сертификационных циклах переподготовки и повышения квалификации врачей-инфекционистов.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Проведено когортное проспективное многоцентровое клиническое исследование с использованием клинико-эпидемиологических, биохимических, иммунологических и статистических методов. Применены методы описательной, сравнительной и аналитической статистики.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, представляет собой состояние, проявляющееся полиорганным поражением, реализующимся посредством гипервоспалительных реакций.

2. Иммунологические особенности пациентов с детским мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19, характеризуются статистически более значимой экспрессией спонтанной активности MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1). У пациентов с детским мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19, зафиксировано отсутствие значимого обнаружения основных аутоантител (антител к односпиральной (денатурированной) ДНК и антител к нативной (двухспиральной) ДНК). Выявлено отсутствие гиперпродукции базовых цитокинов (IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10), что не соответствует цитокиновому профилю при реализации «цитокинового шторма».

### **Степень достоверности**

Степень достоверности результатов, полученных при выполнении диссертационного исследования, определяется анализом репрезентативной выборки (всего 96 человек). Лабораторные исследования биологических

материалов от больных выполнены на базе ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3», явившегося единой базой для терапии пациентов с MIS-C в Новосибирске. Работа по исследованию иммунологических особенностей выполнена на базах: ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор».

### **Апробация работы**

Основные положения и результаты работы обсуждены и одобрены на: 21-м Ежегодном Конгрессе детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2022); 8-м Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2022); 1-й международной интернет-конференции по инфекционным болезням Покровские чтения (Москва, 2021); 8-м ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (Москва, 2021); 20-м юбилейном конгрессе детских инфекционистов (Москва, 2022); совместном заседании сотрудников Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ) и Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии (НИИФКИ) (Новосибирск, 2024).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы диагностики и терапии инфекционных заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2025).

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у детей и взрослых», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней, факультете повышения квалификации и профессиональной подготовки врачей ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также в работе ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница № 3». Полученные данные легли в основу реализации локального клинического протокола оказания медицинской помощи пациентам детского возраста с COVID-19 ассоциированным мультисистемным воспалительным синдромом в ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница № 3».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 1 патент на изобретение и 8 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (3 статьи в журналах категории K1, 3 статьи в журналах категории K2, входящих в список изданий, распределённых по категориям K1, K2, K3, в том числе 5 статей в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus и Web of Science).

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, раздела результаты и обсуждения собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 170 источниками, из которых 138 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 19 таблиц и 23 рисунков.

### **Личный вклад автора**

Основные результаты настоящего исследования, включающие отбор участников исследования, анализ эпидемиологических, клинических и лабораторных параметров, создание электронной базы данных, взятие материала от больных на исследования, а также анализ, обобщение и статистическую обработку собственных результатов, проведены автором самостоятельно. Диссертант участвовал во всех этапах обсуждения полученных результатов и их опубликования.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Пандемия COVID-19

31 декабря 2019 года власти Китайской Народной Республики официально заявили об эпидемии новой, до тех пор неизвестной, инфекции. Главным очагом вспышки данного заболевания явился город Ухань (провинция Хубэй). В дальнейшем было установлено, что возбудителем новой инфекции является РНК-геномный вирус рода Betacoronavirus семейства Coronaviridae, который наименовали Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) из-за его высокой гомологии (~80 %) с SARS-CoV, который вызывал острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и высокую смертность в 2002–2003 годах [2, 129]. Одиннадцатимиллионный город Ухань (60 млн человек) является столицей одной из наиболее густонаселенных (323 человек/км<sup>2</sup>) китайских провинций с развитой системой транспортного сообщения, поэтому вспышка быстро развивалась в эпицентре (в провинции Хубэй) и сопровождалась большим количеством завозных случаев как в другие провинции Китая, так и в другие страны [167, 168]. Уже к 30 января 2020 года комитет ВОЗ по чрезвычайным ситуациям объявил эпидемическую вспышку в провинции Хубэй, вызванную новым вирусом, чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение: общая летальность по миру составила 2,2 % (170/7 818); вне Китая – 0,0 % (0/82) (в 18 странах) на момент объявления чрезвычайного положения [129]. В дальнейшем, отчасти неготовность многих стран мира к проведению столь же жестких противоэпидемических мероприятий, какие осуществил Китай, привело к разрастанию внутригосударственной угрозы в полномасштабную пандемию [129].

11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии CoronaVirus Disease-19 (COVID-19) – официальное название заболевания, вызванного SARS-CoV-2, которое оказало влияние на большое количество людей во всем мире, о чем сообщается примерно в 200 странах [135].

Считалось, что вспышка SARS-CoV-2 первоначально началась через зоонозную передачу, связанную с рынком морепродуктов в Ухани. Позже было признано, что передача вируса от человека к человеку сыграла важную роль в последующей пандемии [81]. Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2) [88]. Рецепторы ACE2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы, эндотелия. ACE2 может быть выделен двумя протеазами: ADAM17 (a disintegrin and metalloproteinase domain 17, домен дезинтегрина и металлопротеиназы 17) и TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2, трансмембранная сериновая протеаза 2). ACE2, расщепленный TMPRSS2, позволяет проникать SARS-CoV-2 в клетки, тогда как расщепление рецептора с помощью ADAM17 обеспечивает защиту органов [170]. Экспрессия указанных рецепторов в различных тканях, а также широкие патогенетические особенности взаимодействия SARS-CoV-2 (включая взаимодействие с Toll-like receptor, развитие повреждающего действия на альвеолярный эпителий, активацию NF-κB и гиперпродукцию цитокинов, потенцирование свободнорадикальных процессов, формирование активации процессов фибропоза и эндотелиальной дисфункции) приводит к выраженному разнообразию клинических форм COVID-19 [51, 61]. У взрослых клинические проявления COVID-19 варьируют от бессимптомного носительства до развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), микрососудистой коагулопатии, макротромбозов и полиорганной недостаточности. Указанные выше патологические изменения ассоциируются с высокой летальностью [130].

На ранних этапах пандемии было выявлено, что COVID-19 поражает преимущественно взрослое население, в то время как дети болели редко.

Указанная ситуация привела к появлению определенных «мифов», вплоть до формирования убеждений о невозможности развития этой инфекции у лиц

детского возраста. Однако по мере распространения возбудителя и накопления статистических данных стало понятно, что инфицированию SARS-CoV-2 подвержены дети всех возрастов, включая новорожденных и младенцев, но на эти возрастные группы приходится порядка 1–5 % всех выявленных случаев COVID-19 [4, 19, 23, 57]. По статистическим данным, в странах Европы и Северной Америки распространенность COVID-19 в детской популяции составила 2,1–7,8 % среди всех подтвержденных случаев этого заболевания [67]. В Российской Федерации на долю пациентов детского возраста приходилось около 7 % зарегистрированных случаев COVID-19 [14].

При этом следует отметить тот факт, что большинство случаев COVID-19 в педиатрической практике отличались легким, зачастую бессимптомным течением [4, 86, 158]. Пилотное исследование, посвященное особенностям клинического течения COVID-19 у детей разных возрастных групп, проведенное в Новосибирске, также свидетельствовало о тенденции к легкому и бессимптомному течению COVID-19 с развитием клинически более манифестных форм в более старшем возрасте [20]. В целом, COVID-19 у детей не отличался выраженной тяжестью, даже при развитии COVID-19 пневмоний. Однако, из-за бессимптомного или легкого течения данные в отношении истинного распространения COVID-19 среди детей могут быть значительно выше, что важно учитывать в эпидемиологическом плане.

Тем не менее, у пациентов педиатрического профиля с коморбидными состояниями, в той или иной степени приближающих их к взрослым по особенностям соматического статуса, острый COVID-19 может протекать с развитием тяжелых форм. На сегодняшний день имеются описания развития фатального течения COVID-19 у детей с тяжелой соматической патологией (первичные иммунодефициты, органическое поражение центральной нервной системы, ожирение и т. д.). Таким образом, указанные фоновые патологии у пациентов, являются факторами риска по развитию тяжелого течения заболевания, с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем [36, 54, 65, 103].

Вплоть до настоящего времени причины, объясняющие редкость развития и относительную легкость течения COVID-19 в детском возрасте, до конца не ясны [103, 137]. Полагают, что это может быть связано с низкой экспрессией ACE2, выполняющего функцию рецептора для SARS-CoV-2 на клетках дыхательной системы у детей. Либо с различиями базовых иммунологических механизмов, включая протективную роль Th2 типа иммунного ответа, и синтезом перекрестно-реагирующих антител к другим коронавирусам. Кроме того, учитывается более низкая частота коморбидной патологии у детей, чем у взрослых, и ряд других потенциально возможных особенностей [12].

Но период «мнимого» благополучия в педиатрической практике сменился настораживающей тенденцией. Во всем мире у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции начали регистрироваться формы отсроченного полиорганного поражения воспалительного генеза – так называемые мультисистемные COVID-19 ассоциированные воспалительные синдромы – MIS-C (Minflammatory syndrome in children) [119, 122].

## **1.2 Детский мультисистемный COVID-19 ассоциированный синдром (MIS-C) как новая нозологическая единица**

В начале пандемии для описания заболевания использовалось несколько терминов, таких как детский воспалительный мультисистемный синдром, временно связанный с SARS-CoV-2 (PIMS-TS), и мультисистемное воспалительное заболевание у детей и подростков. В конечном итоге, Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработали определение случаев (с небольшими вариациями), и указанное состояние было названо детским мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19?

Сообщалось о серии случаев с таким синдромом у детей из Италии [37, 113, 160], Великобритании [57, 90], Испании [127], Франции [87, 96, 107, 108], Индии [120], Бразилии [94], Южной Кореи [155] и многих других стран. В Китае и

Сингапуре сообщений о MIS-C не наблюдалось. В мае 2020 г. подобные случаи впервые были зарегистрированы в США [3, 70]. Этот синдром имеет ряд клинических проявлений, сходных с системными васкулитами, в частности с болезнью Кавасаки (БК) и синдромом шока при БК [32, 40, 70, 115] или БК с синдромом активации макрофагов [125]. У пациентов может наблюдаться высокая лихорадка, лимфаденопатия, полиморфная сыпь, конъюнктивит, патологические изменения слизистой оболочки и расширение коронарных артерий. Тяжелые случаи могут проявляться сердечно-сосудистым шоком, энцефалитом и полиорганной недостаточностью [27, 32, 45, 156]. Однако между двумя указанными состояниями также были обнаружены очевидные значительные различия в клинических проявлениях, диагностике и лечении.

В большинстве опубликованных работ, посвященных описанию MIS-C, выявлены положительные серологические тесты на антитела к SARS-CoV-2, и значительно реже, практически в единичных случаях, – положительные результаты назофарингеального тестирования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). На основании чего отмечается, что этот синдром может быть постинфекционным, не связанным с острой ранней инфекцией [99]. Вероятно, что постинфекционная иммунная дисрегуляция играет более значительную роль в патогенности MIS-C в сравнении с процессами, присущими острой вирусной инфекции. Интересно также, что у пациентов с бессимптомным и легким течением COVID-19, по большинству сообщений, чаще реализовался MIS-C, в отличие от пациентов, у которых была тяжелая форма заболевания COVID-19 [17, 27]. Остается неясным, какие факторы риска предрасполагают одних детей к развитию MIS-C после заражения COVID-19 больше, чем других.

Хотя в настоящее время разрабатываются рекомендации по диагностике и терапии пациентов с MIS-C, результаты клинических испытаний безопасности и эффективности диагностики и лечения все еще дискуссионны [71]. Этому способствует как абсолютная новизна проблемы, так и ряд объективных факторов, в частности высокая сложность проведения исследований пациентов в тяжелом и критическом состоянии, которыми зачастую и являются дети с MIS-C.

Не менее важной проблемой является выявление детей, которые могут подвергаться наибольшему риску развития MIS-C, а также выявление предикторов потенциального неблагоприятного исхода у пациентов с указанной патологией. Решение указанных вопросов во многом лежит в основе оптимизации оказания медицинской помощи детям с COVID-19 ассоциированным MIS-C.

### **1.3 Вопросы патогенеза детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19**

Следует отметить, что вплоть до настоящего времени вопросы патогенеза MIS-C остаются неясными. По ряду сообщений, при MIS-C регистрируется системное гипервоспалительное состояние, которое характеризуется повышенными уровнями ряда провоспалительных цитокинов, в частности: фактора некроза опухоли (TNF), интерлейкинов (IL) IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-17 и фактора стимуляции колоний гранулоцитов (G-CSF) [94, 114, 117]. Указанные изменения патогенетически схожи с иммунными нарушениями при тяжелом течении COVID-19 у взрослых [3, 8, 156]. На основании указанных данных была выдвинута теория о том, что патогенез MIS-C, вероятно, связан с постинфекционными иммунными нарушениями, и является отсроченной иммунологической реакцией гипервоспалительного ответа. Развивающейся гипериммунный ответ после симптоматической или бессимптомной инфекции COVID-19, по сути дела, – аналог «цитокинового шторма» у взрослых пациентов с тяжелой формой COVID-19 [156]. Однако, указанная теория не нашла подтверждения в ряде других исследований [132, 160]. Столь противоречивые данные свидетельствуют о сложном иммуннопатогенезе MIS-C, окончательное понимание которого до сих пор не получено.

Широко обсуждается вероятность опосредованного аутоантителами повреждения эндотелия, с последующей активацией системы комплемента при помощи рецептора Fc- $\gamma$ . К указанной мысли привела определенная схожесть MIS-C с рядом аутоиммунных заболеваний. Однако достоверного ответа на

указанный вопрос получено не было [8, 10, 119, 160].

Еще одной, потенциально вероятной теорией развития MIS-C, является реализация реакции клеток неспецифического врожденного иммунитета [116], учитывая наличие сродства SARS-CoV-2 к рецепторам TOLL-системы. Кроме того, несовпадение пика заболеваемости COVID-19 и MIS-C свидетельствует о том, что COVID-19 ассоциированный мультивоспалительный синдром не является результатом острой вирусной инфекции, а вирус является индуцирующим агентом неконтролируемого иммунного ответа у восприимчивых индивидуумов. Таким образом, особенности иммунного реагирования макроорганизма безусловно оказывают существенный вклад в развитие патогенеза MIS-C, чем, вероятно, объясняется относительно малая частота развития MIS-C по сравнению с острым COVID-19 [83, 160].

Таким образом, точные патофизиологические механизмы развития MIS-C остаются неизвестными. Тем не менее имеет место постинфекционная иммунная дисрегуляция, особенно с участием врожденной иммунной системы. Указанный вопрос требует дальнейшего детального изучения, так как лежит в основе понимания не только MIS-C, но и других схожих состояний.

#### **1.4 Клиническая и лабораторная характеристика детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19**

Дети с диагнозом MIS-C могут иметь широкий спектр клинических признаков и степени тяжести заболевания. Dufort E. M. et al. сообщили о результатах эпиднадзора штата Нью-Йорк за 99 пациентами с подтвержденным MIS-C в начале пандемии [124]. Большинству пациентов было от 6 до 12 лет, 54 % пациентов были мужского пола. Из 78 пациентов с сообщенными расовыми данными 40 % были чернокожими. Из 85 пациентов с данными об этнической принадлежности 36 % были латиноамериканцами. Ожирение явилось наиболее частым коморбидным состоянием (29 из 36 пациентов с сопутствующими заболеваниями). До 80 % пациентов госпитализировались в реанимационные

отделения, 10 % пациентов нуждались в искусственной вентиляции легких. Из 93 пациентов, обследованных методом эхокардиографии, у 52 % были обнаружены аномалии (в частности, дисфункция желудочков), у 32 % выявлялся перикардальный выпот, и у 9 % – аневризмы коронарных артерий.

Feldstein L. R. et al. сообщили о 186 пациентах (средний возраст 8,3 года) с диагнозом MIS-C в наблюдениях, собранных в педиатрических медицинских центрах в 26 штатах США [127]. Большинство пациентов были мужского пола. Основными симптомам течения MIS-C являлись проявления со стороны следующих систем: желудочно-кишечной (92 %), сердечно-сосудистой (80 %), кожно-слизистой (74 %) и респираторной (70 %). 80 % больных получали помощь в отделении интенсивной терапии, 20 % нуждались в искусственной вентиляции легких. Коронарные аневризмы обнаружены у 8 % пациентов.

Kaushik A. и др. проанализировали 16 исследований с участием 655 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 20 лет [34]. Средний возраст составлял 8 лет, 55 % пациентов были мужского пола. Приблизительно 23 % участников имели сопутствующие заболевания, наиболее распространенные из них – ожирение/избыточный вес, респираторные и сердечные заболевания. Лихорадка и желудочно-кишечные симптомы оказались наиболее частыми проявлениями. Поражение сердца обнаружено у 55 % пациентов. Данные эхокардиографии, полученные у 73 % пациентов, показали снижение фракции выброса левого желудочка < 55 % примерно у 32 % данных больных. Однако, отмечено, что у большинства пациентов сердечная функция восстановилась при последующем наблюдении.

Желудочно-кишечные симптомы являются одними из преобладающих клинических проявлений у пациентов с MIS-C и включают боль в животе, рвоту и диарею. Вирусные заболевания, вызывающие те же самые симптомы, распространены в педиатрической практике, следовательно, требуется исключение MIS-C, когда есть серьезные клинические подозрения у ребенка с недавней инфекцией или контактом с COVID-19, лихорадкой и желудочно-кишечными симптомами. Данные инструментальных методов обследования (КТ или МРТ),

полученные при оценке боли в животе у пациентов с MIS-C, как правило, позволяют выявить брыжеечный лимфаденит, гепатоспленомегалию, утолщение стенки кишечника и воспаление кишечника, особенно в терминальном отделе подвздошной кишки и толстой кишки [14, 6, 11, 58].

У большинства пациентов с MIS-C лабораторные данные свидетельствуют об обширном системном воспалении. Обычно, наблюдаются повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), D-димера, ферритина, прокальцитонина и лактатдегидрогеназы. У многих больных также выявляются лимфопения, нейтрофилез, тромбоцитопения и гипоальбуминемия. У некоторых пациентов отмечается коагулопатия, приводящая к тромбозу, хотя точный механизм остается неясным. У больных с поражением сердца нередко наблюдается значительно повышенный уровень тропонина и NT-pro-BNP, что указывает на повреждение миокарда. Следует отметить, что уровни D-димера и ферритина имеют тенденцию колебаться во время госпитализации по мере нормализации других воспалительных маркеров [8, 83].

Несмотря на относительное накопление знаний о клинических и лабораторных особенностях у детей и подростков с MIS-C, данные об указанных характеристиках остаются ограниченными и продолжают практически ежедневно обновляться.

### **1.5 Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, и болезнь Кавасаки: клинико-иммунологические параллели**

О первом случае MIS-C было сообщено в начале апреля 2020 г. [66]. Однако, реальная обеспокоенность, связанная с большим количеством случаев и тяжестью состояния, возникла только 26 апреля 2020 г. В этот день Национальная служба здравоохранения Соединенного Королевства (NHS, UK) выпустила предупреждение о том, что у больных детей могут быть сходные черты с синдромом токсического шока, тяжелой инфекцией COVID-19 и Болезнью

Кавасаки (БК) [145].

Болезнь Кавасаки – это редкий педиатрический системный васкулит, который обычно поражает артерии среднего калибра, особенно коронарные артерии. Расстройство впервые описано педиатром Томисаку Кавасаки в Японии в 1967 г. [80]. В развитых странах БК является ведущей причиной приобретенных сердечных заболеваний. Причина этого расстройства остается неизвестной, хотя большинство экспертов сходятся во мнении, что за отмеченные проявления отвечает нарушение регуляции иммунного ответа. На сегодняшний день не удалось идентифицировать какую-либо конкретную инфекционную этиологию, хотя весьма вероятно, что триггером является неопределенный вирусный агент.

Действительно, по результатам анализа данных удалось выявить ряд схожих черт между MIS-C и БК. Средний возраст пораженных детей при MIS-C колеблется от 6 до 10 лет, что несколько отличается от классического варианта БК, обычно возникающей в более раннем возрасте [23, 106, 154]. Порядка 76 % случаев БК приходится на возраст до 5 лет [52]. Однако, несмотря на это, известно, что у более взрослых пациентов БК протекает значительно тяжелее. Кроме того, MIS-C, по-видимому, чаще встречается у мужчин, чем у женщин, равно как и БК. В большинстве работ сообщается, что более 60 % пациентов были мужского пола [37, 60, 96, 118]. MIS-C и БК сходны по многим клиническим проявлениям, например, наблюдается постоянная высокая лихорадка, 25–65,5 % пациентов с симптомами MIS-C также соответствуют классической или неполной БК, включая сыпь, поражение слизистых оболочек, конъюнктивит, эритему/отек рук и ног и шейного отдела, лимфаденопатия [5, 16, 32, 107, 121].

Однако, несмотря на схожесть клинических проявлений, регистрировались также и явные различия. В частности, желудочно-кишечные симптомы, такие как рвота, боль в животе и/или диарея, более выражены у детей с MIS-C, чем у детей с БК [154].

Согласно отчету Abdel-Haq N. et al., результатами визуализации брюшной полости у больных с MIS-C были лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, мезентериальный аденит, некалькулезный холецистит, панкреатит, асцит,

утолщение стенки кишечника и воспаление [146]. Поскольку в некоторых случаях БК не проводилось ультразвуковое исследование брюшной полости, вышеупомянутые желудочно-кишечные находки, по-видимому, не характерны для БК [106]. Кроме того, по большинству сообщений, пациенты с MIS-C отличались более тяжелым течением патологии, чем дети с БК – порядка 33–87 % пациентов с MIS-C испытывали гипотензию, которая требовала инотропной и вазопрессорной поддержки. Однако, только у 2–7 % детей с БК также развился шок [75].

Согласно предыдущим сообщениям, у 1,1–1,9 % детей с БК может развиваться, по сути, крайняя форма гипервоспаления – синдром активации макрофагов (MAS) [143]. Однако, указанный синдром значительно чаще фигурировал у детей с MIS-C с частотой до 50 % случаев [114, 122].

Поражения респираторного тракта, в том числе в виде респираторного дистресс синдрома, редко наблюдается у пациентов с БК, в то время как при MIS-C 12–46 % пациентов требуется проведение методов респираторной поддержки, включающих дотацию увлажненного кислорода и искусственную вентиляцию легких [53, 108, 121, 127].

Кардиальные проявления этих двух заболеваний также различны, хотя при обоих могут регистрироваться поражения сердца в виде миокардита, поражения коронарных сосудов с развитием их дилатации и аневризм. Ряд данных свидетельствует, что поражение коронарных артерий при БК носит более стойкий и тяжелый характер, в то время, когда коронарииты при MIS-носят скорее обратимый характер [48, 75, 138]. Однако данные противоречивы. В тоже время систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса ЛЖ < 50 %) редко наблюдается при БК, но при MIS-C у 18–87 % детей наблюдается указанная дисфункция [48, 138]. Тем не менее, долгосрочный прогноз кардиальных поражений при MIS-C, в силу новизны проблемы, не изучен.

Лабораторные данные при обеих нозологических формах отличаются воспалительной направленностью. Однако, повышение, наблюдаемое в случаях БК, было умеренным [75] по сравнению с MIS-C, где наблюдалось очевидное

увеличение уровней СРБ, прокальцитонина и IL-6 [52, 53, 133], с более чем в 350, 16 и 3 раза выше соответственно [53]. Лимфопения присутствовала у 37–81 % пациентов с MIS-C [112], тогда как у пациентов с БК она встречалась редко. Однако, тромбоцитопения и соотношение нейтрофилов являются распространенными факторами риска рефрактерной БК в острой фазе [75]. Кроме того, указанные лабораторные особенности различались в зависимости от возраста [110]. Другой характеристикой пациентов с MIS-C является выраженное повышение биохимических маркеров поражения сердца, в том числе тропонина Т и мозгового натрийуретического пептида [48, 138], тогда как у детей с БК эти показатели увеличиваются лишь незначительно. У детей с MIS-C сообщалось о высоком уровне ферритина и D-димера, что также было похоже на синдром активации макрофагов [53]. Данные находки необычны для классической БК и могут способствовать дифференцировке этих двух заболеваний.

Хотя существует определенная степень совпадения между MIS-C и БК, отмечены некоторые важные контрастирующие черты. Приблизительно у 5 % больных с БК развивается сердечно-сосудистый шок, требующий инотропной поддержки [75], по сравнению с примерно 60 % пациентов с MIS-C, у которых развивается кардиогенный шок, требующий лечения в условиях отделения интенсивной терапии. Кроме того, большинство пациентов с MIS-C и шоком, требующим вазопрессорной поддержки, как правило, являются детьми старшего возраста и подростками (средний возраст – 10 лет) [36]. Приблизительно 80 % больных с БК моложе 5 лет, при этом большинству пациентов на момент постановки диагноза не исполнилось 1 года. Дети с MIS-C, как правило, имеют значительно более высокие уровни воспалительных маркеров, чем пациенты с БК [155]. Этническое и расовое преобладание также различается при БК и MIS-C: более высокие показатели у чернокожих и латиноамериканцев с диагнозом MIS-C по сравнению с более высокими показателями у выходцев из Восточной Азии с диагнозом БК. О MIS-C также редко сообщается в Азии, несмотря на распространенность инфекций в азиатских странах [153]. Это может указывать на четкую генетическую предрасположенность между MIS-C и БК. Хотя пациенты с

MIS-C могут иметь аневризмы коронарных артерий, у них, как правило, наблюдается более низкая частота аномалий коронарных артерий, чем у детей с БК (~ 8 % и ~ 25 % соответственно). Больные с MIS-C так же, как правило, имеют более низкую фракцию выброса по сравнению с пациентами с БК. Эти различия позволяют предположить, что MIS-C может быть гипервоспалительным заболеванием, отличным от БК с потенциально вазодеструктивным патогенезом.

В основе патогенеза указанных состояний, безусловно, лежит определенный компонент иммунной дисрегуляции. Отличные друг от друга клинические, лабораторные критерии, а также исходы MIS-C и БК диктуют потенциально различные предполагаемые механизмы иммунопатогенеза. По-видимому, важную роль в развитии указанных состояний несет определенная гиперпродукция цитокинов, с активацией пути IL-1 $\beta$  и повышением уровней провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8, IL-18, фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), а также дисрегуляция неспецифических механизмов врожденного иммунного ответа [33, 40, 50, 72, 115, 109]. Однако, основы иммунологического ответа, как при БК, так и при MIS-C до настоящего времени не установлены.

## **1.6 Подходы к терапии детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19**

Из-за ряда схожих признаков, наблюдаемых между MIS-C и БК, больных с MIS-C в настоящее время лечат эмпирически на основе протоколов терапии БК. По сути, все существующие протоколы терапии MIS-C к настоящему времени представляют адаптацию клинических протоколов лечения БК. Американский колледж ревматологов разработал клинические рекомендации по лабораторному обследованию и ведению пациентов с подозрением на MIS-C [34]. На основании указанного протокола, пациентам с MIS-C рекомендуется лечение высокими дозами внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) в дозе до 2 г/кг и глюкокортикоидов в дозе ~2 мг/кг/сут в несколько приемов. Было показано, что

глюкокортикоиды оказывают благоприятное влияние на кривую лихорадки у пациентов с MIS-C по сравнению с монотерапией ВВИГ [35, 81]. Пациентам также рекомендуют низкие дозы антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота) 3–5 мг/кг, максимум 81 мг в день, а также системных антикоагулянтов, при отсутствии противопоказаний, в частности – тромбоцитопении или активного кровотечения. У пациентов со значительной дисфункцией левого желудочка, о которой свидетельствует фракция выброса (ФВ) < 35 %, антикоагулянтную терапию обычно начинают при сопоставлении уровней риска и пользы. Пациентам с тяжелыми клиническими проявлениями (поступление в отделение интенсивной терапии, значительный риск сердечно-сосудистых нарушений, признаки синдрома активации макрофагов) назначают пульс-терапию метилпреднизолоном (30 мг/кг/день × 3 дня) с последующим назначением глюкокортикоидов (~2 мг/кг/день в несколько приемов). Терапия глюкокортикоидами снижается в течение 2–3 недель в относительно неосложненных случаях и в течение 4–8 недель в более сложных случаях.

Рефрактерные случаи MIS-C часто лечат антагонистом рецептора IL-1. Этот биологический препарат часто предпочтительнее введения второй дозы ВВИГ из-за повышенного риска гипергидратации и объемной перегрузки, что может привести к отеку легких, особенно у пациентов с низкой фракцией выброса [36]. IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  являются ключевыми участниками цитокинового шторма при COVID-19, и применение указанного препарата при MIS-C базируется на схожести проявлений острого тяжелого COVID-19 и MIS-C [104]. Аналогичным образом показано, что препарат ингибитора IL-1 полезен при лечении рефрактерной БК и снижении скорости развития аневризм коронарных артерий [38]. Рекомендуемая доза ингибитора IL-1 составляет 2 мг/кг/день при воспалительных заболеваниях, таких как системный ювенильный идиопатический артрит и полисистемное воспалительное заболевание, дебютирующее в неонатальном периоде. Однако, из-за тяжелого воспаления, возникающего при MIS-C, часто используются более высокие дозы (от > 4 мг/кг/день до 10 мг/кг/день в несколько приемов), особенно при наличии признаков синдрома активации макрофагов [36].

Препарат имеет благоприятный профиль безопасности и относительно короткий период полувыведения (примерно 4–6 часов), что делает его желательным терапевтическим средством, поскольку при возникновении побочных эффектов возможна быстрая отмена.

Регистрировались сообщения о попытках использовать блокатор TNF- $\alpha$  для лечения рефрактерного MIS-C с переменными результатами [146]. Отмечено, что уровни TNF- $\alpha$  повышены при БК, и указанное лекарственное средство часто используется для лечения рефрактерных случаев БК. Однако, существенных результатов в лечении MIS-C указанным ингибитором цитокинов получено не было.

Обсуждается возможная эффективность применения ингибитора рецепторов IL-6 в терапии MIS-C. IL-6 является провоспалительным маркером, повышение которого отмечается при БК и в ряде работ, посвященных MIS-C. Однако, установлено, что уровни IL-6 переменны при MIS-C, при этом у некоторых пациентов наблюдаются нормальные уровни [71]. В нескольких исследованиях оценивали безопасность и эффективность указанного препарата при острой тяжелой инфекции COVID-19 и связанном с ней гипервоспалении у взрослых [82, 143]. Однако получить статистически значимые различия по динамике клинического состояния и уровню смертности по сравнению с группой плацебо не удалось. Следует также соблюдать осторожность при назначении данного ингибитора пациентам с MIS-C из-за возможного развития аневризм коронарных артерий. Развитие аневризм также было зарегистрировано у пациентов с рефрактерной БК, получавших терапию указанным препаратом [109].

Таким образом, необходимы дополнительные детальные исследования, с целью установления оптимальных рекомендаций по лечению MIS-C.

## **РЕЗЮМЕ**

Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, представляет собой важнейшую проблему современной медицины. Указанная новая нозологическая единица реализуется у пациентов детского

возраста мультисистемное воспаление, выраженность которого приводит к формированию полиорганного повреждения с развитием органной дисфункции. Тяжесть состояния пациентов при MIS-C существенно затрудняет изучение указанной патологии, способствует медленному накоплению знаний, что в конечном итоге приводит к отсутствию понимания патогенеза развивающихся нарушений. Незнание патогенеза ведет к сложностям терапии MIS-C. В настоящее время лечение пациентов с COVID-19 ассоциированным мультисистемным воспалительным синдромом представляет собой лишь эмпирическое применение протоколов, реализованных в терапии других состояний со схожей клиникой. Таким образом, требуется глубокое изучение различных аспектов MIS-C, что необходимо для понимания патогенеза указанного состояния и разработки отлаженных и эффективных подходов к терапии.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн и протокол исследования

Настоящая работа выполнялась в 2021–2023 гг. на кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (заведующий кафедрой доктор медицинских наук, профессор Краснова Е. И.), под руководством доктора медицинских наук, доцента Куимовой И. В.

Больные находились на лечении в инфекционных отделениях ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 3» г. Новосибирска (главный врач больницы кандидат медицинских наук Комиссарова Т. В.). От официальных представителей всех пациентов, включавшихся в исследование, было получено информированное согласие на участие в исследовании, с соблюдением добровольности обследования в соответствии с Федеральным законом РФ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации». Форма согласия являлась стандартизированной для крупных медицинских исследований и была утверждена на заседании локального этического комитета Новосибирского государственного медицинского университета, а также согласована с руководством клинической базы.

Критериями включения пациентов в исследование были:

- а) верифицированный согласно современным понятиям диагноз MIS-C;
- б) подписанное больным или законным представителем больного добровольное информирование согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования были:

- а) отказ от участия в исследовании;
- б) наличие конкурирующей или фоновой патологии, оказывающей влияние на течение основного патологического процесса.

В соответствии с целью и задачами разработан дизайн исследования. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

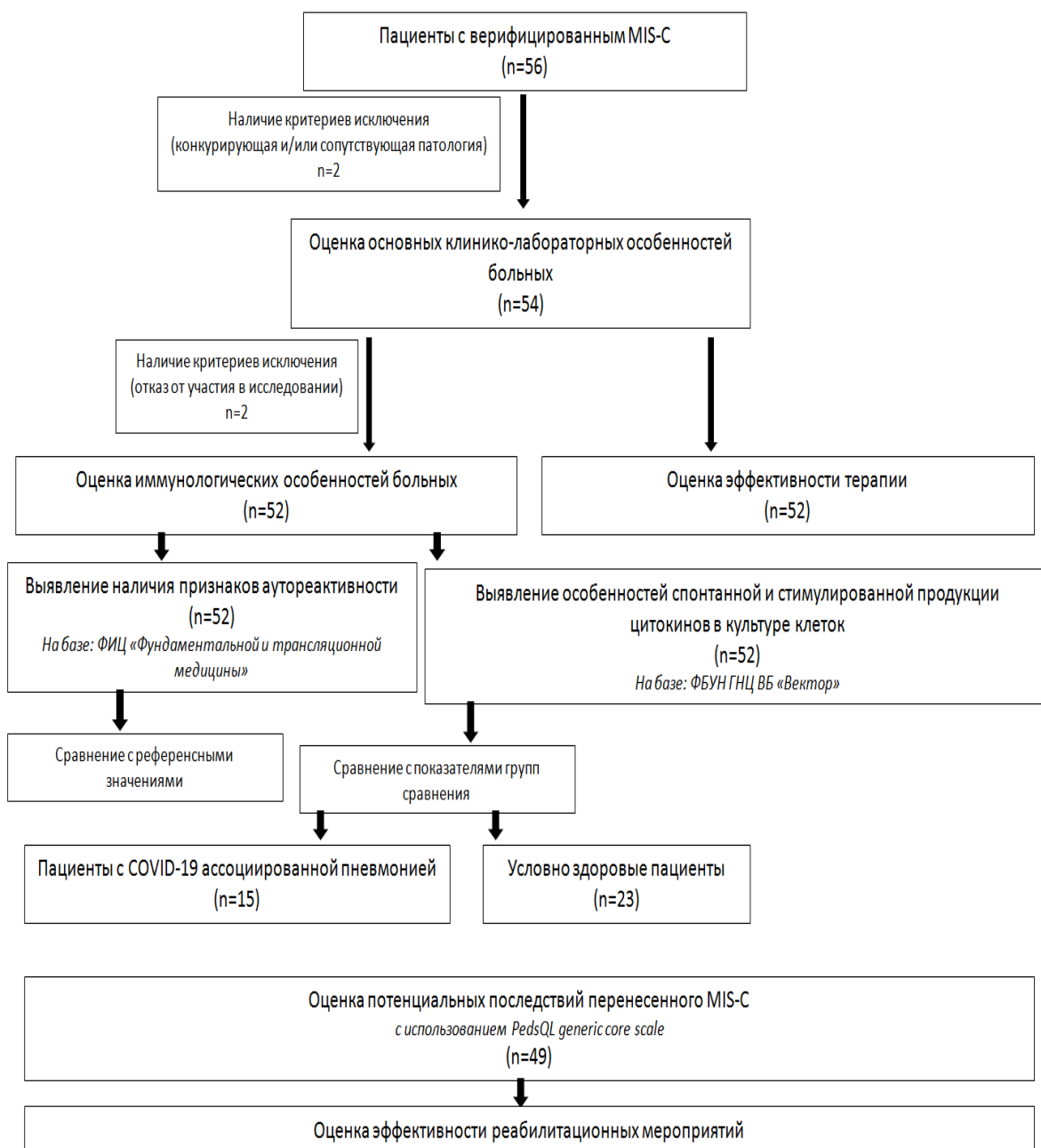


Рисунок 1 – Дизайн исследования

На первом этапе определены основные клинические и лабораторные особенности MIS-C. После исключающих критериев, в исследование включено 54 пациента с MIS-C. Женский пол составляли 25 больных (45 %), мужской – 29 (55 %). Средний возраст составил 6 (2; 11) лет. Диагноз MIS-C верифицировался согласно актуальным на момент исследования международным

протоколам диагностики MIS-C [131].

На втором этапе определялись иммунологические особенности пациентов с MIS-C. Проводилось выявление наличия признаков аутоиммунной агрессии в когорте исследуемых пациентов, а также выявление особенностей спонтанной и стимулированной продукции цитокинов в культуре клеток. Проведена сравнительная характеристика спонтанной и стимулированной активности цитокинов пациентов с MIS-C (Группа 1,  $n = 52$ ) с группами сравнения и контроля – пациентами детского возраста с COVID-19 ассоциированной пневмонией (острый COVID-19 с развитием поражения нижних дыхательных путей, Группа 2,  $n = 15$ ) и условно здоровыми пациентами (группа контроля, Группа 3,  $n = 23$ ). Сравнимые группы были сопоставимы по возрастным и половым характеристикам.

На третьем этапе проводилась оценка эффективности проводимой терапии пациентам с MIS-C, а также выявлялись потенциальные последствия перенесенного MIS-C. Выявление потенциальных последствий перенесенного мультисистемного воспалительного COVID-19 ассоциированного синдрома осуществлялось путем клинического осмотра и анкетирования пациентов в интервале 4–6 недель после перенесенного заболевания. В качестве инструментов верификации постинфекционных нарушений были выбраны: определение частоты встречаемости основных постинфекционных синдромов, а также русифицированная адаптированная версия опросника качества жизни (PedsQL Generic Core Scale). В качестве реабилитационных мероприятий, с учетом характера полученных нарушений, была разработана схема приема ряда лекарственных средств – пробиотической добавки «Биовестин» штамма *Bifidobacterium longum* MC-42 в жидкой форме в дозе, приемлемой и достаточной, зависящей от возраста пациента и степени тяжести перенесенного вирусного заболевания, а также официального препарата – биологически активной добавки к пище «Кудесан» и официального препарата «Янтарная кислота». Оценка эффективности реабилитационных мероприятий проводилась путем повторного

осмотра и тестирования пациентов после курса терапии длительностью 1 месяц вышеуказанными методами.

## **2.2 Общеклинические методы**

Обследование больных включало:

- 1) сбор жалоб;
- 2) сбор анамнеза болезни;
- 3) сбор анамнеза жизни с уточнением характера сопутствующих соматических заболеваний;
- 4) уточнение эпидемиологического анамнеза с акцентом на COVID-19;
- 5) объективный осмотр больного проводился с использованием общепринятых методов обследования органов и систем, позволяющих выявить отдельные симптомы и синдромы болезни.

## **2.3 Лабораторные методы исследования**

### **2.3.1 Методы стандартной лабораторной диагностики**

Исследование общего развернутого анализа крови осуществлялось на гематологическом автоматическом анализаторе D\*4500, производитель Becton Coulter (США), мочи – на автоматическом анализаторе мочи LabUreader Plus2 производства 77 Electronika kft (Венгрия). Биохимическое исследование крови с определением активности расширенного спектра биохимических показателей выполнялось на аппарате BS-480 производства Mindray (Китай). Параметры гемостаза определялись с использованием автоматического коагулометра ACL elite Pro, производитель Instrumentation Laboratory (США). В соответствии с техническими характеристиками указанных анализаторов использовались сопоставимые оригинальные наборы реактивов.

### 2.3.2 Методы иммунологической диагностики

COVID-19 ассоциированный генез состояния верифицировали при помощи определения специфически антител к SARS-CoV-2 методом иммуно-ферментного анализа, с использованием тест систем SARS-CoV-2-IgA-ИФА-БЕСТ, SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ, SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ производства АО «Вектор-Бест». Определение аутоантител проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Вектор-ssДНК-IgG для антител к одноцепочечной ДНК и Вектор-dsДНК-IgG для антител к нативной ДНК производства АО «Вектор-Бест».

Поводилось выявление спонтанной и стимулированной продукции цитокинов в культуре клеток. В качестве стимулирующих белков использовали 1 – S58 – рекомбинантный антиген Spike\_SARS\_Cov\_2 (серия № 250121, молекулярная масса Spike 150–200 кДа. Нарботка в суспензионной культуре CHO-58 клон 6, среда CHO ONE, 10 суток. Очистка: металл-хелатной хроматографией (Ni-NTA). Элюирующий буфер: PBS, имидазол 0,35 M, pH = 7,0–7,2; диализ 14 мл антигена в элюирующем буфере, против 2 500 мл PBS (дважды); фильтрация через мембранный фильтр с диаметром пор 0,22 мкм. Концентрация по данным флуориметрии 1,3 мг/мл, буфер PBS, pH = 7,2–7,4); 2 – NP – рекомбинантный антиген NP коронавируса SARS-CoV-2 (серия № 011220, свободный от бактериальных эндотоксинов, электрофоретическая чистота – более 90 % белка с молекулярной массой 50 кДа. Концентрация белка 1,6 мг/мл, состав буфера: 20 mM трис-HCL, pH – 7,5; 0,5 M NaCl; 1 mM MgCl<sub>2</sub>; 5 mM меркаптоэтанол-2; 5 % глицерин); 3 – стандартный митоген.

Подготовка препаратов крови. Для проведения стимуляции использовали стерильную питательную среду ДМЕМ с L-глутамином и хепесом, содержащую гепарин 2,5 Ед/мл и гентамицин 100 мкг/мл, разлитую во флаконы по 4 мл, флаконы с сухим митогеном, содержащим фитогемагглютинин 4 мкг, конканавалин А 4 мкг и липополисахарид 2 мкг; жидкие белки S58 (с.250121) и NP (с.011220). Венозную кровь брали в пробирку для взятия крови с литий-гепарином объемом на 4 мл.

Далее в ламинаре: во флакон, содержащий 4 мл среды, вносили 1 мл крови из пробирки. Содержимое флакона с разбавленной кровью аккуратно перемешивали. Затем по 1 мл разбавленной крови вносили в стерильные флаконы на 2 мл, содержащие S58 и NP белки, а затем во флакон, содержащий митоген. Содержимое флаконов аккуратно перемешивали. Количество белка добавляли из расчета 10 мкг на 1 мл разведенной крови. Флакон со средой служит для определения спонтанной продукции цитокинов. Флакон с белками для определения антиген-индуцированной и, соответственно, флакон с митогеном для определения митоген-индуцированной продукции цитокинов.

Культивирование. Все флаконы инкубировали в термостате при 37 °C в течение суток. После окончания инкубации препараты крови перенесли в 1,5 мл пробирки для центрифугирования. Клетки крови осадили центрифугированием на центрифуге СМ 50 при 10 000 G в течение 3 мин. Отобрали надосадочную жидкость из пробирок и перенесли в планшет для хранения. Образцы заморозили при –20 °C до проведения анализа.

Определение цитокинов. Перед постановкой анализа наборы реагентов из холодильника прогрели до комнатной температуры в течение 30 мин. Образцы разморозили и перемешали до однородной консистенции. Постановки проводили с использованием коммерческих наборов, следуя инструкции по применению.

## **2.4 Статистическая обработка результатов исследования**

Статистическую обработку данных проводили, используя лицензионную версию программы Statistica 12,0. Нормальность распределения выборки определялась с использованием критериев Колмагорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Учитывая отсутствие нормальности распределения, предпочтение отдано непараметрическим статистическим методам. Описательная статистика: для количественных переменных определяли медиану и квартили, данные представлены в виде Me (25; 75). Для качественных определяли доли, данные представлены в виде %. Достоверность различий определяли с помощью

непараметрических критериев Манна – Уитни ( $U$ -критерий) и Пирсона ( $\chi^2$ ).  
Оценку эффективности реабилитации постинфекционных нарушений проводили с использованием парного двустороннего критерия Уилкоксона, а также при помощи точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при стандартном уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

### **ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ COVID-19 АССОЦИИРОВАННЫМ СИНДРОМОМ (MIS-C)**

Развитие MIS-C у обследуемых пациентов отмечалось, как правило, на 2–4 неделе (значительно реже – на 7–8 неделе) после анамнестического упоминания о случае верифицированного COVID-19 и/или респираторной инфекции, клинически похожей на инфекцию, вызываемую SARS-CoV-2. Большинство пациентов с MIS-C, как правило, анамнестически имели семейный очаг COVID-19 (78 % случаев), в остальных наблюдениях установить источник инфицирования не удалось (22 % случаев). Острая инфекция COVID-19 характеризовалась легким течением либо сопровождалась вообще отсутствием каких-либо симптомов заболевания, и детектировалась лишь по положительным результатам молекулярно-генетического тестирования методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2.

Половой состав характеризовался практически равновероятной встречаемостью как женского, так и мужского пола (25 пациентов (45 %) и 29 пациентов (55 %) соответственно). Указанные данные несколько расходятся с данными мировой литературы, согласно которым наблюдается значительное преобладание мужского пола в структуре заболеваемости MIS-C. Указанный факт может объясняться определенными гендерными региональными особенностями территории проводимого исследования. Средний возраст же составил 6 (2; 11) лет, что соответствует общемировым показателям.

Учитывая абсолютную новизну MIS-C, как нозологической единицы, возникали объективные трудности в рамках ранней верификации указанного диагноза. Пациенты, которым в конечном итоге был выставлен заключительный диагноз MIS-C, поступали в стационар с диагнозами направления: «Острая инфекция верхних дыхательных путей» – 3 ребенка (22,2 %), «Острый тонзиллит» – 7 пациентов (12,9 %), «Скарлатина» – 9 (16,7 %), «Бактериальная инфекция неуточненная» – 24 (44,4 %), «Иерсиниоз» – 11 больных (20,4 %).

Клиническая картина у пациентов с MIS-C характеризовалась проявлениями полиорганного повреждения.

Основные синдромы, зарегистрированные у пациентов с MIS-C, представлены на Рисунке 2.

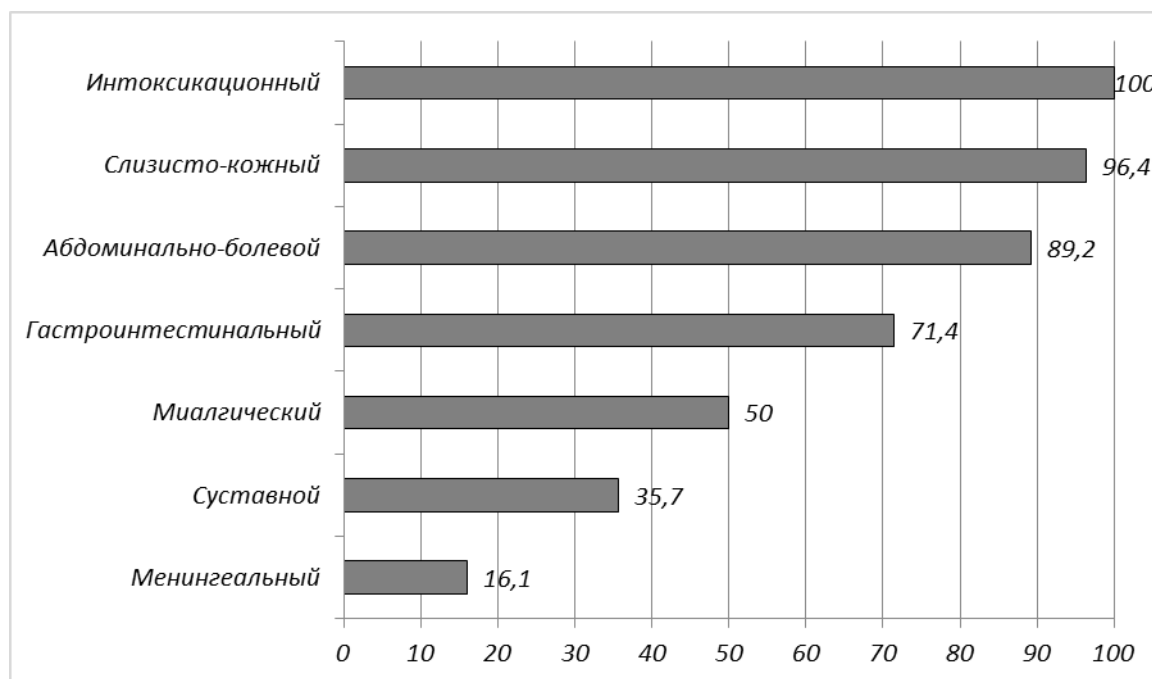


Рисунок 2 – Синдромальная характеристика пациентов с MIS-C  
(данные представлены в %)

Главенствующим синдромом при MIS-C являлся интоксикационный синдром. При этом выраженность указанного синдрома являлась значительной. Регистрировалась стойкая лихорадка у всех пациентов, обычно пиретического уровня. Усредненные показатели максимальной лихорадки составили  $39,6^{\circ}\text{C}$  ( $38,9^{\circ}\text{C}$ ;  $40,2^{\circ}\text{C}$ ). Длительность лихорадочного периода с учетом амбулаторных данных составляла 6 (4; 9) дней.

Слизисто-кожный синдром, зафиксированный при MIS-C, также отличался токсическо-воспалительной направленностью. Регистрировались «летучие» проявления эритемы (у 45 пациентов; 83,3 %), развитие инфраорбитальной пастозности (у 43 больных; 79,6 %), отежности дистальных отделов конечностей

(у 37 пациентов; 68,5 %), проявлений склерита (у 51 ребенка; 94,4 %) и конъюнктивита (у 49 детей; 90,7 %), формирование гипертрофии сосочков языка (у 48 детей; 88,8 %). У всех больных имели место кожные проявления в виде обильных высыпаний пятнистого, либо уртикарного характера по всей поверхности кожных покровов, без четко выраженной локализации. В случаях тяжелого течения зафиксированы проявления локального эпидермолиза (у 3 пациентов; 5,6 %). Длительность кожных проявлений напрямую зависела от сроков назначения комплексной терапии, но в среднем составляла 5 (3; 8) дней.

Примеры слизисто-кожных проявлений при MIS-C представлены на Рисунках 3, 4, 5, 6 и 7.



Рисунок 3 – Слизисто-кожный синдром при MIS-C



Рисунок 4 – Слизисто-кожный синдром при MIS-C



Рисунок 5 – Слизисто-кожный синдром при MIS-C



Рисунок 6 – Слизисто-кожный синдром при MIS-C



Рисунок 7 – Слизисто-кожный синдром при MIS-C

Основная вовлеченность органов и систем в патологическом процессе при MIS-C представлена на рисунке 8.

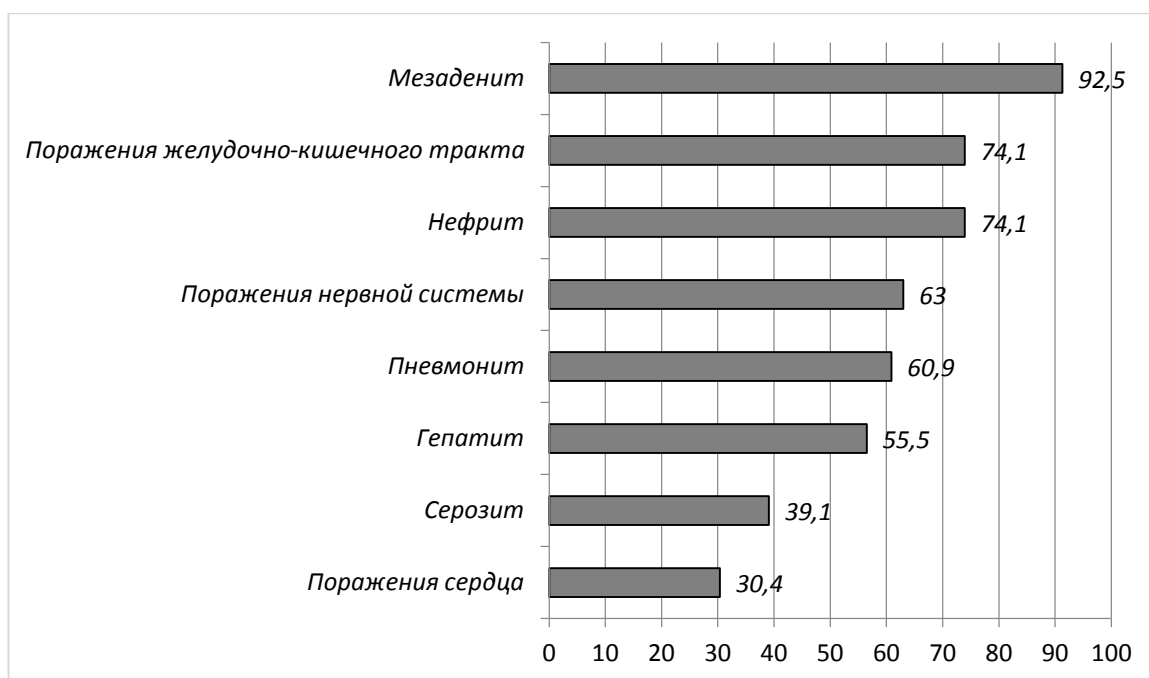


Рисунок 8 – Поражения органов и систем при MIS-C  
(данные представлены в %)

Обращает на себя внимание высокая частота развития повреждения органов желудочно-кишечного тракта при MIS-C. Указанный факт соотносится с общемировыми данными и свидетельствует о высокой потенциальной роли желудочно-кишечного тракта в патогенезе MIS-C. У пациентов с MIS-C регистрировалось развитие диареи (у 38 пациентов; 70,4 %), признаков панкреатита и/или реактивных изменений поджелудочной железы как проявлений поражения органов пищеварения (у 32 пациентов; 59,3 %). Одним из наиболее частых проявлений MIS-C являлся неспецифический мезаденит, который выявлялся у 50 пациентов (92,5 %) и у 48 детей (89,2 %) проявлялся острым болевым абдоминальным синдромом. Выраженность болевого синдрома у одного пациента явилась основанием для первоначальной госпитализации в хирургический стационар. Длительность болевого абдоминального синдрома варьировала от 1 до 3 суток.

Поражения печени характеризовались проявлениями гепатита с невысокими индексами мезенхимального воспаления (у 30 пациентов; 55,5 %). Кроме того,

отмечалось развитие реактивных изменений в печени по данным ультразвуковой диагностики (у 48 детей; 88,9 %) и формирование гепатомегалии (у 49 детей; 90,7 %).

Изменения в легких носили классический характер альвеолярной патологии и проявлялись в виде реактивных инфильтративных изменений. Следует отметить, что инфильтративные изменения наиболее часто регистрировались в базальных отделах легких, что демонстрирует вазоассоциированный генез подобных изменений. В большинстве случаев поражение органов дыхания не приводило к формированию дыхательной недостаточности (у 46 пациентов; 85,2 %), однако у ряда пациентов было зафиксировано развитие дыхательной недостаточности (у 8 пациентов; 14,8 %), которая требовала, в том числе, оказания респираторной поддержки (5 пациентов; 9,3 %).

Патология почек у пациентов с MIS-C не носила специфического характера, отмечалось развитие селективных изменений почечной фильтрации (селективная протеинурия, микрогематурия), регистрировались воспалительные изменения в моче с формированием умеренной лейкоцитурии (у 40 пациентов; 74,1 %). Значимого нарушения функции почек, а также развития острого почечного повреждения у пациентов при MIS-C зафиксировано не было.

Системность и воспалительная направленность изменений при MIS-C дополнялась клиникой развития полисерозита с формированием экссудативных изменений в брюшной (у 36 пациентов; 66,7 %), плевральной (у 31 ребенка; 57,4 %), перикардальной (у 16 больных; 29,6 %) полостях. Указанный процесс носил неспецифический характер и регрессировал без дополнительных селективных вмешательств.

Неврологические проявления у пациентов с MIS-C характеризовались эмоциональной сглаженностью, сонливостью, апатичностью, рядом других проявлений общемозговой симптоматики. В качестве механизма указанных нарушений наиболее вероятно, с нашей точки зрения, рассматривать общетоксическое воздействие на ткань головного мозга продуктов гипервоспаления, а также реализацию комплексного проявления системного

васкулита в виде неспецифического поражения церебральных сосудов (церебральный васкулит).

Обращает на себя внимание относительно низкий процент вовлечения в патологических процесс MIS-C органов сердечно-сосудистой системы, в частности сердца (30,4 %). В нашем наблюдении поражения сердца, как правило, характеризовались развитием перикардальных изменений с формированием умеренного выпота в полость перикарда (у 16 пациентов; 29,6 %) снижение фракции выброса ниже 55 % (у 1 ребенка; 1,8 %). Больные с MIS-C в нашем наблюдении не формировали грубой патологии со стороны сердца, также зафиксировано отсутствие развития коронаритов и формирования аневризм коронарных сосудов. Полученные данные значительно разнятся с общемировыми наблюдениями, в которых говорится о значительной доле случаев развития грубой дисфункции сердца при COVID-19, ассоциированном с мультисистемным воспалительным синдромом. Указанный факт позволяет высказать определенные сомнения в истинном вазодеструктивном процессе при MIS-C, аналогичном БК.

Реализация у пациентов с MIS-C указанных клинических синдромов справедливо отвечало концепции мультисистемного воспаления.

Лабораторные проявления MIS-C носили яркую воспалительную направленность. В общем анализе крови зачастую регистрировались высокий лейкоцитоз с резким сдвигом лейкоцитарной формулы влево, вплоть до миелоцитов. Лейкоцитарная формула демонстрировала характерную картину острейшего воспалительного процесса – определялся выраженный нейтрофилез, лимфопения. При этом следует отметить, что тромбоцитозы высокого уровня регистрировались довольно редко, средние показатели тромбоцитов составили 598 (157; 1 112), что при наличии мультисистемного воспаления не может адекватно рассматриваться как процесс протромбогенной активности. Показатели, связанные с эритроцитарным ростком, редко давали существенные изменения.

Данные по общему анализу крови представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Основные показатели общего анализа крови у пациентов с MIS-C

| Показатели                     | Пациенты с MIS-C<br>(n = 54) | Референтные значения |
|--------------------------------|------------------------------|----------------------|
|                                | Me (25; 75)                  |                      |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ | 4,1 (3,2; 4,9)               | 3,87–5,68            |
| Гемоглобин, г/л                | 112 (92; 138)                | 110,0–167,5          |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$     | 18,9 (12,4; 51,3)            | 3,70–10,67           |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$    | 598 (157; 1 112)             | 150,5–490,0          |
| Лимфоциты, %                   | 11 (2; 24)                   | 18,94–46,71          |
| Гранулоциты, %                 | 92 (84; 96)                  | 40,62–71,65          |

В биохимическом анализе крови наблюдались высокие признаки гуморальной активности, проявляющиеся в виде экстремально высоких показателей СРБ (средние показатели составили 128 (64; 398).

Отмечалось проявление умеренного цитолитического синдрома, а также низких цифр показателей общего белка, преимущественно за счет альбуминовой фракции.

Данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Основные биохимические показатели сыворотки крови пациентов с MIS-C

| Показатели                | Пациенты с MIS-C<br>(n = 54) | Референтные значения |
|---------------------------|------------------------------|----------------------|
|                           | Me (25; 75)                  |                      |
| Общий белок, г/л          | 47,8 (39,4; 69,8)            | 65,0–85,0            |
| Альбумины, г/л            | 28,8 (24,5; 39,8)            | 36,0–51,0            |
| Мочевина, ммоль/л         | 5,8 (2,9; 6,4)               | 2,8–7,2              |
| Креатинин, мкмоль/л       | 49,5 (35,8; 52,1)            | 35,0–110,0           |
| Билирубин общий, мкмоль/л | 11,7 (9,5; 14,8)             | менее 20,0           |
| АЛТ, Ме/л                 | 98 (47; 347)                 | 0–39                 |
| АСТ, Ме/л                 | 107 (34; 347)                | 0–47                 |
| СРБ, мг/л                 | 128 (64; 398);               | 0–5,0                |
| Прокальцитонин, нг/мл     | 3,4 (0,8; 18,5)              | менее 2              |

При этом следует отметить тот факт, что в 35 % случаев был зафиксирован высокий уровень прокальцитонина (более 2 нг/мл). Указанный биомаркер в последнее время активно рассматривается в качестве основного лабораторного маркера септических состояний [39, 141]. Учитывая данное обстоятельство, т. е. повышение уровня прокальцитонина, имеющее место и у пациентов с MIS-C, и у пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19 на фоне развития полиорганного поражения, создаются определенные трудности дифференциальной диагностики указанных выше состояний.

Данная проблема требует дальнейшего изучения с целью выработки адекватных подходов к диагностике различных по патогенезу и этиологии состояний, сопровождающихся проявлениями системного воспаления.

Изменения в общем анализе мочи носили неспецифический характер, регистрировалась протеинурия, лейкоцитурия, гематурия.

Данные представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Основные показатели общего анализа мочи пациентов с MIS-C

| Показатели      | Пациенты с MIS-C<br>(n = 54) | Референтные значения |
|-----------------|------------------------------|----------------------|
|                 | Me (25; 75)                  |                      |
| Белок, г/л      | 0,9 (0,6; 1,3)               | 0–0,12               |
| Эритроциты, шт. | 12 (8; 25)                   | 0–1                  |
| Лейкоциты, шт.  | 35 (12; 95)                  | 1–2                  |

Учитывая потенциальную вазоассоциированную направленность MIS-C, зафиксированы определенные изменения по гемостазиологическим параметрам.

У всех больных (100 % случаев) регистрировался повышенный уровень D-димеров, при фактически нормальных показателях остальных параметров гемостаза. Указанный факт может рассматриваться как потенциальный маркер системной гиперкоагуляции, однако отсутствие изменений по другим показателям коагулограммы накладывает определенные сомнения на

возможность рассмотрения D-димеров в качестве маркеров свершившегося тромбообразования.

Данные представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Основные показатели коагулограммы у пациентов с MIS-C

| Показатели            | Пациенты с MIS-C<br>(n = 54) | Референтные значения |
|-----------------------|------------------------------|----------------------|
|                       | Me (25; 75)                  |                      |
| Фибриноген, г/л       | 2,9 (1,2; 3,2)               | 2–4                  |
| ПТИ, %                | 92 (88; 102)                 | 88–125               |
| ТВ, сек               | 20,3 (18,4; 22,8)            | 16–25                |
| АПТВ, сек             | 29,9 (28,8; 32,1)            | 25–36                |
| D-димер, нг/мл        | 1238 (684; 7840)             | 60–567               |
| МНО, безразмерные ед. | 1,03 (1,0; 1,2)              | 0,8–1,2              |

#### Клинический пример 1

Больная К. (девочка), 6 лет.

*Анамнез заболевания.* Заболела остро, с повышения Т тела до 40 °С, слабости, болей в животе. Выраженность абдоминально-болевого синдрома потребовала консультации в стационаре хирургического профиля, где было исключено наличие хирургической патологии, пациентка отпущена на амбулаторное лечение с рекомендациями. Предварительный диагноз: «Острая респираторная инфекция с абдоминальным синдромом». На вторые сутки заболевания сохранялась стойкая пиретическая лихорадка, появились рвота, диарея, боль при глотании. Больная осмотрена педиатром, назначен антибактериальный препарат аминопенициллинового ряда. К третьим суткам вновь отмечался подъем Т тела до 39,80 °С, появилась сыпь с концентрацией в естественных складках, проявления хейлита. Пациентка повторно осмотрена участковым педиатром, в связи с отсутствием динамики, манифестацией новых симптомов рекомендована госпитализация в стационар. Осуществлен вызов бригады скорой медицинской помощи, больная доставлена в приемный покой

ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3» с предварительным диагнозом «Скарлатина? Иерсиниоз?».

*Анамнез жизни.* Перенесенные заболевания – респираторные инфекции 1-2 раза в год. Аномалия хордального аппарата. Вакцинирована согласно национальному календарю профилактических прививок. Аллергоанамнез – реакция по типу крапивницы на морепродукты. Семейную и наследственную патологию родители отрицали.

*Эпидемиологический анамнез.* Около 1,5 недели назад зарегистрирован семейный очаг коронавирусной инфекции (у мамы ребенка методом ПЦР в назофарингеальном содержимом выявлена РНК SARS-CoV-2), пациентка находилась в прямом контакте, изоляции не подвергалась. Накануне, в периоде контагиозности матери, у девочки отмечался эпизод легкой респираторной инфекции с нормальной температурой тела, редким кашлем, незначительной ринореей. Специфической диагностике коронавирусной инфекции больная не подвергалась.

*Данные объективного статуса.* Общее состояние тяжелое. Сознание – ясное. Активность снижена значительно. Кожный покров – определялась диффузная мелкопятнистая сыпь, с тенденцией к слиянию, бледнеющая при растяжении, с концентрацией в областях естественных складок. Яркие проявления хейлита с формированием заед. Обращали на себя внимание инфраорбитальные тени, склерит. Гипертрофия сосочков языка. В зеве яркая гиперемия небных дужек и миндалин. На миндалинах единичные точечные белесоватые налеты. Аускультативно дыхание жесткое, хрипы не выслушивались. Ослабление дыхательных шумов справа по нижним отделам. Тоны сердца ясные, деликатный систолический шум на верхушке сердца. Живот при пальпации болезненный, глубокой пальпации доступен, дефанса нет. Перистальтика усилена. Печень увеличена – выстояла на 4,0 см из-под края реберной дуги, селезенка увеличена – на 3,0 см из-под края реберной дуги. Диурез адекватный, за прошедшие сутки 1,6 мл/кг/ч, моча светлая. Менингеальный синдром – отрицателен. Мышечный тонус достаточный. Мышечная сила не изменена в

верхних и нижних конечностях. Тенденция к артериальной гипотонии – 80/55 мм рт. ст., SpO2 – 96 %, ЧДД – 24, ЧСС – 110.

*Данные диагностики.* В общем анализе крови определялась выраженная гуморальная активность: WBC –  $34,7 \times 10^9$ , СОЭ – 48 мм/ч, формула – 94 % нейтрофилы, сдвиг до юных, Tr –  $348 \times 10^9$ , показатели эритроцитарного ряда – интактны. В общем анализе мочи определялись проявления нефрита – белок 1,8 г/л, Ег – 1–2 в п/з, WBC – 30–45 в п/з. По результатам биохимического анализа крови: СРБ – 284 мг/л; общий белок – 48 г/л; альбумин – 21 г/л; мочевины – 6,4 ммоль/л; креатинин – 88 мкмоль/л, АЛТ – 544 Ме/л, АСТ – 314 Ме/л; прокальцитонин – 2,8 нг/мл. Параметры гемостаза: фибриноген – 4,7 г/л; ПТИ – 88 %; ТВ – 20,4 сек; АПТВ – 26,7 сек; D-димер – 2 018 нг/мл; МНО – 1,1 безразмерных ед. По данным МСКТ ОГК – признаки правосторонней нижнедолевой пневмонии с формированием правостороннего малого гидроторакса; МСКТ ОБП – признаки выраженной мезентериальной лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, наличие свободной жидкости в брюшной полости. Данные ЭхоКГ: фракция выброса – 74 %, свободная жидкость в перикарде не определяется. ИФА крови на антитела к SARS-CoV-2 – IgG обнаружены (КП 21,8.) После проведения вышеуказанного объема обследования верифицировано течение «Мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19», с последующим назначением соответствующей терапии.

*Проводимая терапия.* Комбинированная а/б терапия: цефалоспорины 3-го поколения в комбинации с аминогликазидами; системные глюкокортикостероиды – дексаметазон в рабочей дозе 2 мг/кг по преднизолону в течение 7 дней со ступенчатым снижением дозы с последующей полной отменой; антикоагулянтная терапия – фракционированные гепарины в возрастных дозировках до нормализации показателей D-димеров; инфузионная терапия растворами кристаллоидов и глюкозы с учетом формального гидробаланса; инфузия альбумина с замещающей целью; симптоматическая терапия.

*Динамика состояния.* На фоне проводимой комплексной терапии наблюдалась выраженная положительная динамика. Ко 2-м суткам госпитализации купирована лихорадочная реакция, к 6-м суткам отмечалась выраженная положительная динамика по клиническим и параклиническим данным. К 9-м суткам – состояние удовлетворительное, активных жалоб нет. К 10-м суткам – полное обратное развитие патологических изменений, зафиксированных по данным инструментальных методов обследования, пациент выписан в удовлетворительном состоянии под дальнейшее наблюдение в амбулаторном звене.

*Заключительный диагноз.* В33.8 Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 (ИФА крови на антитела к SARS-CoV-2 – IgG обнаружены (КП 21,8) тяжелой степени тяжести: двусторонняя полисегментарная пневмония, осложненная малым гидротораксом справа, склерит, хейлит, слизисто-кожный синдром, гепатит умеренной степени биохимической активности, мезентериальный лимфаденит, нефрит, системный васкулит.

### Клинический пример 2

Пациент В. (мальчик), 11 лет.

*Анамнез заболевания.* Заболел остро, с повышения Т тела до  $38,80^{\circ}\text{C}$ , рвоты, жидкого стула, боли в животе. Осмотрен педиатром, заподозрена острая кишечная инфекция, рекомендовано соблюдение диеты, симптоматическая терапия. К вечернему периоду отмечалось нарастание абдоминально-болевого синдрома, вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациент доставлен в хирургический стационар с целью исключения острой хирургической патологии. При обследовании в приемном покое – WBC –  $28,7 \times 10^9$ , Tr –  $348 \times 10^9$ , показатели эритроцитарного ряда – без патологических изменений. В биохимическом анализе крови выявлено значительное повышение СРБ – 184 мг/л. С учетом клинической картины и параклинических данных пациент госпитализирован в хирургический стационар с предварительным диагнозом «Острый аппендицит». Проведена диагностическая лапароскопия, червеобразный

отросток интактен, отмечалась выраженная мезентериальная лимфаденопатия, наличие малого количества жидкости в брюшной полости. На следующие сутки у пациента отмечалось сохранение фебрильной лихорадки, развитие экзантемы по типу «летучих» эритем, развитие отечности дистальных отделов конечностей, формирование гипертрофии сосочков языка. В связи с исключением хирургической патологии пациент для дальнейшего лечения направлен в ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3» с диагнозом «Псевдотуберкулез, смешанная форма».

*Анамнез жизни.* Перенесенные заболевания – ветряная оспа, серозный менингит, инфекционный мононуклеоз. Диспансерное наблюдение лор-врача по поводу хронического тонзиллита. Вакцинирован согласно национальному календарю профилактических прививок. Аллергоанамнез не отягощен. Семейную и наследственную патологию родители отрицают.

*Эпидемиологический анамнез.* 1 месяц назад контакт с соседом по парте в школе, у которого верифицирован случай инфекции, вызванной SARS-CoV-2. В дальнейшем класс был закрыт на карантин. Около 3 недель назад у мальчика зарегистрирован эпизод респираторной инфекции легкой степени тяжести (температура тела в пределах нормы, неявные катаральные проявления), обследован методом ПЦР назофарингеального содержимого на РНК SARS-CoV-2 – результат положительный. Получал терапию препаратом интерферона альфа2-b, с положительным эффектом, элиминация возбудителя получена, подтверждена двукратной отрицательной ПЦР.

*Данные объективного статуса* (к моменту перевода). Общее состояние средней степени тяжести. Сознание – ясное. Активность снижена. Кожный покров – определялась диффузная сыпь по типу эритем. Выраженная пастозность лица, пастозность и индурация ладоней и стоп. Яркие проявления хейлита, склерита. Отмечалось развитие выраженного дистального крупнопластинчатого шелушения. В зеве яркая гиперемия небных дужек и миндалин. Выраженная гипертрофия сосочков языка. Аускультативно дыхание жесткое, хрипы не выслушивались. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации умерено

болезненный, визуализировались швы после проведенной лапароскопии. Перистальтика выслушивалась, не изменена. Печень увеличена – выстояла на 2,5 см из-под края реберной дуги, пальпировался край селезенки. Диурез адекватный, 2,0 мл/кг/ч, моча светлая. Менингеальный синдром отрицателен. Мышечный тонус достаточный. Мышечная сила не изменена в верхних и нижних конечностях. Тенденция к артериальной гипотонии – 88/62 мм рт. ст., SpO<sub>2</sub> – 96 %, ЧДД – 20 в мин., ЧСС – 100 уд. в мин.

Данные лабораторной и инструментальной диагностики (к моменту перевода). В общем анализе крови: WBC –  $22,8 \times 10^9$ , СОЭ – 32 мм/ч, формула – 87 % нейтрофилы, сдвиг до метамиелоцитов, Tr –  $441 \times 10^9$ , показатели эритроцитарного ряда без изменений. В общем анализе мочи – без существенных патологических изменений. Результаты биохимического анализа крови: СРБ – 311 мг/л; общий белок – 32 г/л; альбумины – 18 г/л; мочевины – 5,5 ммоль/л; креатинин – 112 мкмоль/л; АЛТ – 218 Ме/л, АСТ – 441 Ме/л; прокальцитонин – 2 нг/мл. Параметры гемостаза – фибриноген 5,8 г/л; ПТИ – 91 %; ТВ – 24,4 сек; АПТВ – 29,9 сек; D-димер – 4 118 нг/мл; МНО – 1,7 безразмерных ед. По данным МСКТ ОГК – без очаговых и инфильтративных изменений; МСКТ ОБП – признаки выраженной мезентериальной лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, наличие небольшого количества свободной жидкости в брюшной полости. ИФА крови на антитела к SARS-CoV-2 – IgG обнаружены (КП 17,4). После проведения вышеуказанного объема обследования было верифицировано течение «Мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19», с последующим назначением соответствующей терапии.

*Проводимая терапия.* Ступенчатая а/б терапия – цефалоспорины 4 с последующей коррекцией на карбопенемы; системные глюкокортикостероиды – дексаметазон в рабочей дозе 2 мг/кг по преднизолону в течение 8 дней со ступенчатым снижением дозы с последующей полной отменой; антикоагулянтная терапия – фракционированные гепарины в возрастных дозировках до нормализации показателей D-димеров; инфузионная терапия растворами

кристаллоидов и глюкозы с учетом формального гидрабаланса; инфузия альбумина с замещающей целью; симптоматическая терапия.

*Динамика состояния.* На фоне проводимой комплексной терапии наблюдалась выраженная положительная динамика. Ко 2-м суткам госпитализации купирована лихорадочная реакция, к 5-м суткам отмечалась выраженная положительная динамика по клиническим и параклиническим данным. К 8-м суткам – состояние удовлетворительное, активных жалоб нет. К 11-м суткам – полное обратное развитие патологических изменений, зафиксированных по данным инструментальных методов обследования. На 11-е сутки пациент выписан в удовлетворительном состоянии под дальнейшее наблюдение в амбулаторном звене.

*Заключительный диагноз.* В33.8 Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, (ИФА крови на антитела к SARS-CoV-2 – IgG обнаружены (КП 17,4) тяжелой степени тяжести: гастроэнтерит, конъюнктивит, склерит, хейлит, слизисто-кожный синдром, гепатит умеренной степени биохимической активности, мезентериальный лимфаденит, системный васкулит. Состояние после диагностической лапароскопии.

## **ГЛАВА 4 ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С COVID-19**

На сегодняшний день очевидно, что патогенез MIS-C напрямую связан с определенной иммунной дисрегуляцией, однако четкого понимания механизмов этой дисрегуляции не сформулировано. В связи с этим производилось выявление спонтанной и стимулированной продукции определенных цитокинов в культуре клеток (примечание: группа 1 – пациенты с MIS-C (n = 52); группа 2 – пациенты с COVID-19 ассоциированной пневмонией (n = 15); группа 3 – условно здоровые пациенты (n = 23)).

Абсолютно все пациенты группы 1 имели высокие уровни IgG антител к SARS-CoV-2. Средние показатели коэффициента позитивности составили – 16,7 (12,4; 19,8).

Интерферон гамма (IFN $\gamma$ ) – это димеризованный растворимый цитокин, который является единственным членом класса интерферонов II типа [67]. Важность изолированного IFN $\gamma$  в иммунной системе человека обусловлена, главным образом, его способностью к непосредственному ингибированию репликации вируса. В комплексной работе иммунной системы IFN $\gamma$  обладает иммуностимулирующим и иммуномодулирующим действием. IFN $\gamma$  продуцируется преимущественно естественными киллерами (NK) и естественными Т-киллерами (NKT) как часть врождённого иммунного ответа, а также эффекторными Т-клетками CD4 Th1 и CD8 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) после развития антигенспецифического иммунитета [118] как часть адаптивного иммунного ответа. IFN $\gamma$  обладает противовирусными, иммунорегулирующими и противоопухолевыми свойствами, реализующимися через определенные клеточные взаимодействия, в частности: активацию естественных киллеров; увеличение антигенпрезентирующей и лизосомной активности макрофагов; активацию индуцибельной синтазы оксида азота; индуцирование выработки IgG2a и IgG3 из активированных плазматических

В-лимфоцитов; увеличение экспрессии молекул МНС класса I, а также МНС класса II на антигенпрезентирующих клетках; индуцирование экспрессии внутренних факторов защиты и другое [60].

IFN $\gamma$  является основным цитокином, определяющим Th1-клетки: Th1-клетки секретируют IFN $\gamma$ , который, в свою очередь, заставляет более недифференцированные CD4 $^{+}$ -клетки (Th0-клетки) дифференцироваться в Th1-клетки, представляя собой петлю положительной обратной связи, подавляя дифференцировку Th2-клеток [100, 165]. Данные сравнения продукции IFN $\gamma$  у пациентов исследуемых групп представлены в Таблице 5, на Рисунках 9 и 10.

Таблица 5 – Данные продукции IFN $\gamma$  у пациентов исследуемых групп

| Исследуемые группы       | Параметры                          | Спонтанная         | Стимуляция S-белком | Стимуляция N-белком | Стимуляция митогеном   |
|--------------------------|------------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|------------------------|
| Группа 1<br>(n = 52)     | Me (25; 75)                        | 0,84<br>(0,7; 1,1) | 1,40<br>(1,0; 2,1)  | 9,87<br>(4,9; 30,1) | 122,8<br>(66,1; 341,9) |
| Группа 2<br>(n = 15)     |                                    | 0,52<br>(0,4; 1,1) | 3,3<br>(1,1; 13,9)  | 14,0<br>(4,3; 36,7) | 215,9<br>(43,6; 479,3) |
| Группа 3<br>(n = 23)     |                                    | 1,10<br>(0,3; 1,4) | 1,42<br>(0,7; 1,9)  | 2,64<br>(2,4; 4,1)  | 88,6<br>(65,5; 40,6)   |
| (Группа 1/<br>Группа 2)  | p<br>(U-критерий<br>Манна – Уитни) | 0,26               | 0,0094              | 0,74                | 0,96                   |
| (Группа 1 /<br>Группа 3) |                                    | 0,91               | 0,55                | 0,00005             | 0,30                   |
| (Группа 2/<br>Группа 3)  |                                    | 0,97               | 0,0098              | 0,003               | 0,62                   |

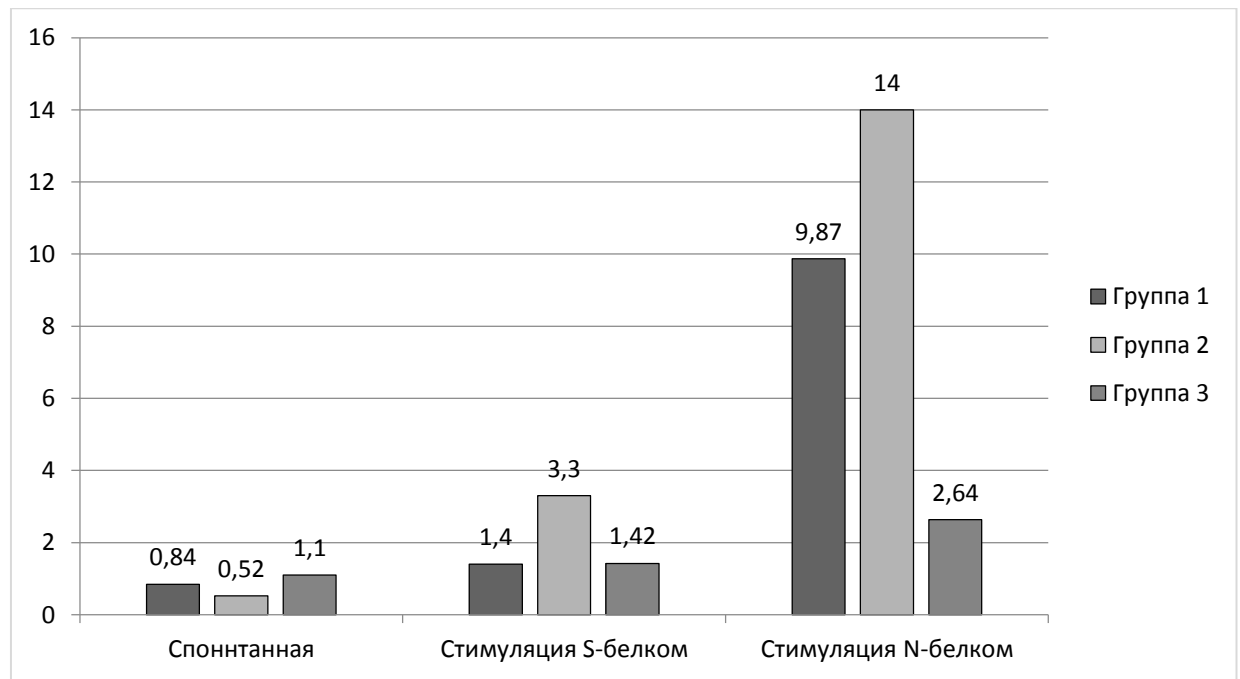


Рисунок 9 – Спонтанная и стимулированная белками SARS-CoV-2 продукция IFN $\gamma$  у пациентов исследуемых групп

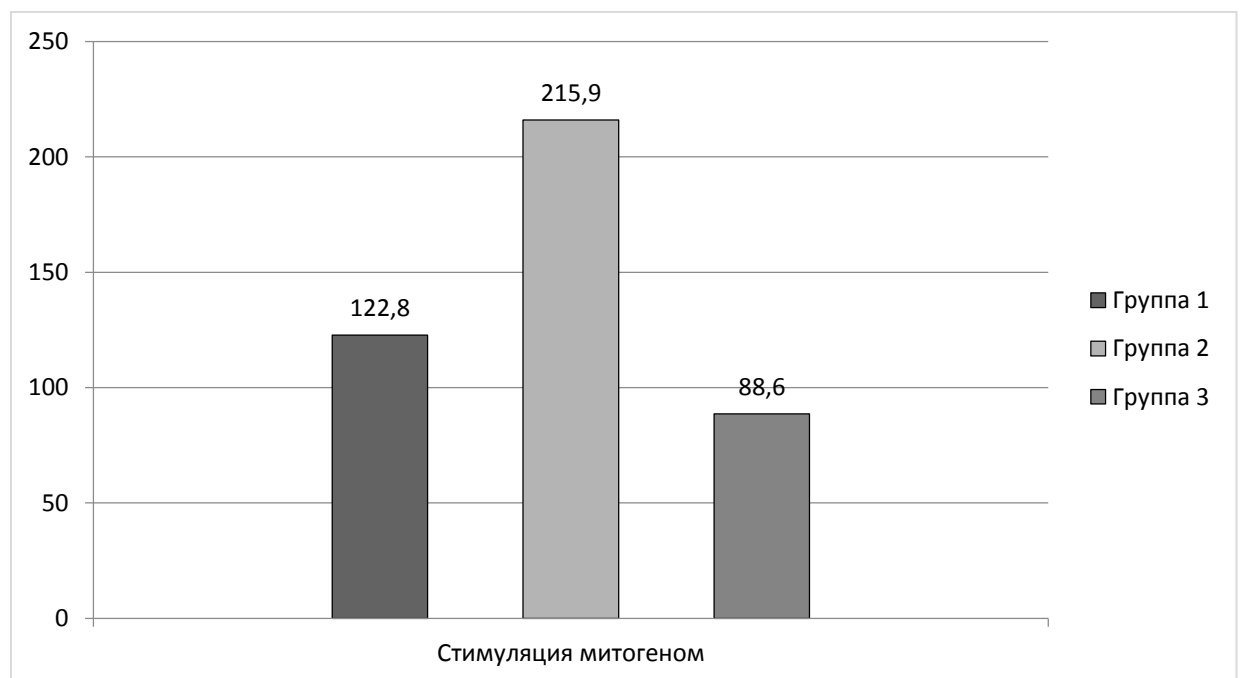


Рисунок 10 – Стимулированная митогеном продукция IFN $\gamma$  у пациентов исследуемых групп

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) – растворимый цитокин, который в основном вырабатывается моноцитами и макрофагами [31]. TNF- $\alpha$  обладает способностью взаимодействовать с другими цитокинами и стимулировать секрецию интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8), интерферона  $\gamma$ , хемокинов, при инфекциях активирует лейкоциты, усиливает продукцию других цитокинов [43]. При одних патологических состояниях может являться провоспалительным цитокином, в ряде других – противовоспалительным [125]. Этот фактор участвует в патогенезе как острых, так и хронических воспалительных заболеваний, особенно у пожилых, за что получил название «медиатор воспаления». Его секреция усиливается при развитии практически любой вирус-ассоциированной патологии, при этом он вызывает деструкцию клеток со следами вирусной контаминации [140]. По некоторым данным именно TNF- $\alpha$  играет главную роль в развитии критической формы COVID-19 и «цитокинового шторма» у взрослых [26, 41, 55]. Данные сравнения продукции TNF- $\alpha$  у пациентов исследуемых групп представлены в Таблице 6, на Рисунках 11 и 12.

Таблица 6 – Данные продукции TNF- $\alpha$  у пациентов исследуемых групп

| Исследуемые группы       | Параметры                          | Спонтанная         | Стимуляция S-белком    | Стимуляция N-белком     | Стимуляция митогеном           |
|--------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| Группа 1<br>(n = 52)     | Me (25; 75)                        | 4,15<br>(3,2; 6,7) | 10,86<br>(7,4; 18,7)   | 32,29<br>(15,4; 93,7)   | 1 008,37<br>(622,8; 1 624,6)   |
| Группа 2<br>(n = 15)     |                                    | 3,36<br>(2,2; 8,2) | 266,9<br>(60,4; 673,2) | 176,58<br>(77,9; 618,9) | 2 386,95<br>(1 232,4; 2 892,1) |
| Группа 3<br>(n = 23)     |                                    | 2,50<br>(1,5; 6,4) | 118,0<br>(42,2; 31,1)  | 320,52<br>(93,7; 610,3) | 1 606,46<br>(1 342,5; 3 366,9) |
| (Группа 1/<br>Группа 2)  | p<br>(U-критерий<br>Манна – Уитни) | 0,13               | 0,0000→                | 0,0000→                 | 0,0011                         |
| (Группа 1 /<br>Группа 3) |                                    | 0,075              | 0,0000→                | 0,00001                 | 0,00065                        |
| (Группа 2/<br>Группа 3)  |                                    | 0,76               | 0,59                   | 0,67                    | 0,96                           |

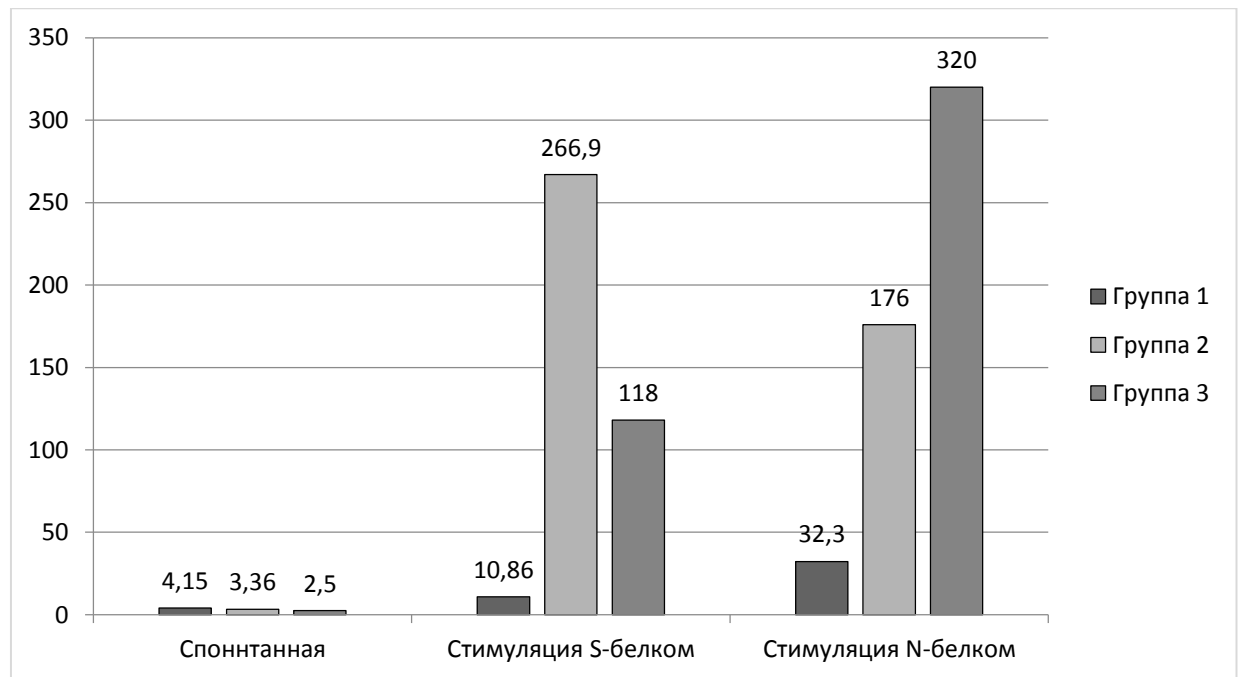


Рисунок 11 – Спонтанная и стимулированная белками SARS-CoV-2 продукция TNF-α у пациентов исследуемых групп

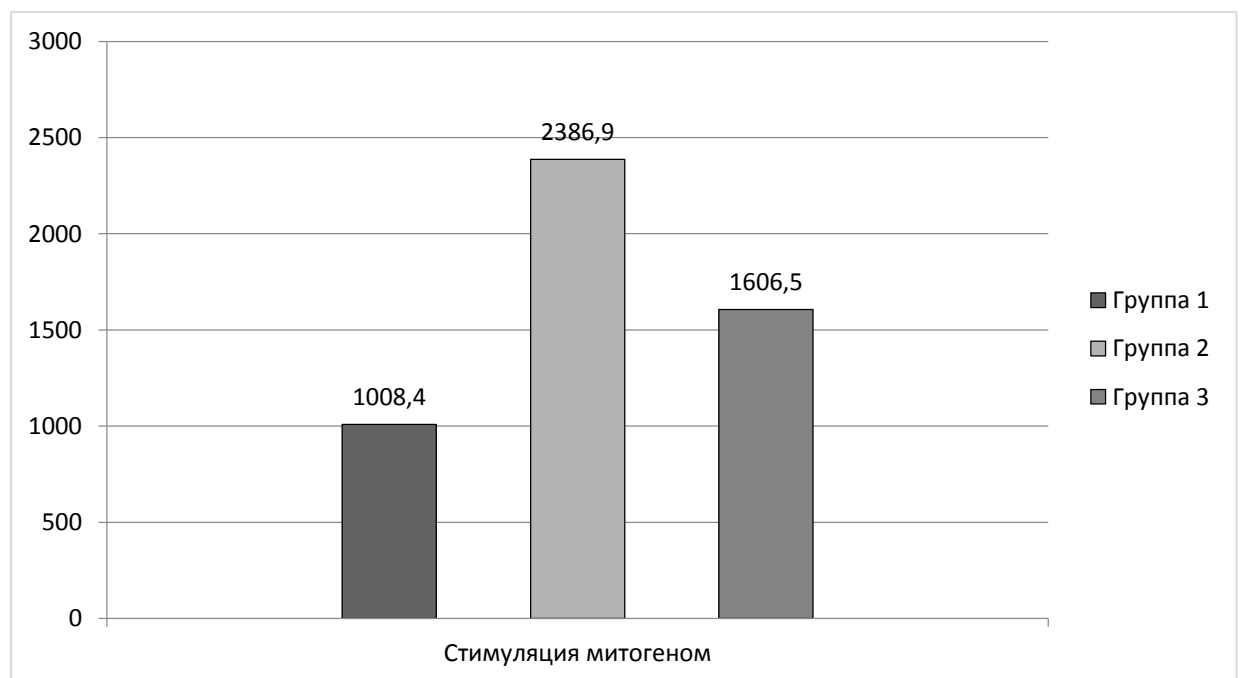


Рисунок 12 – Стимулированная митогеном продукция TNF-α у пациентов исследуемых групп

Интерлейкин 6 (IL-6) – провоспалительный цитокин, синтезирующийся активированными макрофагами и Т-клетками. Особенно его роль велика при травматическом поражении ткани, ожогах и других повреждениях, ведущих к воспалению [43]. IL-6 является базовой регуляторной молекулой таких процессов как: иммунный ответ, острофазный ответ, воспаление, онкогенез и гемопоэз. Было обнаружено, что инфекция, вызванная SARS-CoV-2, способна приводить к излишнему нерегулируемому иммунному ответу в организме хозяина, что является одним из основных факторов тяжести течения заболевания и смертности у больных COVID-19. В ряде работ, посвященных острому COVID-19, IL-6, наряду с TNF- $\alpha$ , отводится ведущая роль в генезе развития гиперовоспалительного поражения легких [99]. Данные сравнения продукции IL-6 у пациентов исследуемых групп представлены в Таблице 7, на Рисунках 13 и 14.

Таблица 7 – Данные продукции IL-6 у пациентов исследуемых групп

| Исследуемые группы       | Параметры                          | Спонтанная           | Стимуляция S-белком          | Стимуляция N-белком            | Стимуляция митогеном              |
|--------------------------|------------------------------------|----------------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Группа 1<br>(n = 52)     | Me (25; 75)                        | 22,49<br>(5,6; 49,5) | 151,17<br>(41,1; 267,4)      | 479,29<br>(112,1; 182,9)       | 1 6247,95<br>(11 968,5 25 701,8)  |
| Группа 2<br>(n = 15)     |                                    | 21,18<br>(9,0; 89,5) | 3 206,99<br>(456,1; 9 373,1) | 6 667,99<br>(2 129,7; 3 054,4) | 22 886,84<br>(14 164,7; 32 758,6) |
| Группа 3<br>(n = 23)     |                                    | 23,62<br>(3,6; 86,6) | 3 315,4<br>(729,7; 1 245,9)  | 1 645,66<br>(604,5; 886,4)     | 20 433,30<br>(13 881,1; 25 903,1) |
| (Группа 1/<br>Группа 2)  | p<br>(U-критерий<br>Манна – Уитни) | 0,61                 | 0,0000→                      | 0,066                          | 0,43                              |
| (Группа 1 /<br>Группа 3) |                                    | 0,98                 | 0,0000→                      | 0,00001                        | 0,17                              |
| (Группа 2/<br>Группа 3)  |                                    | 0,68                 | 0,72                         | 0,014                          | 0,53                              |

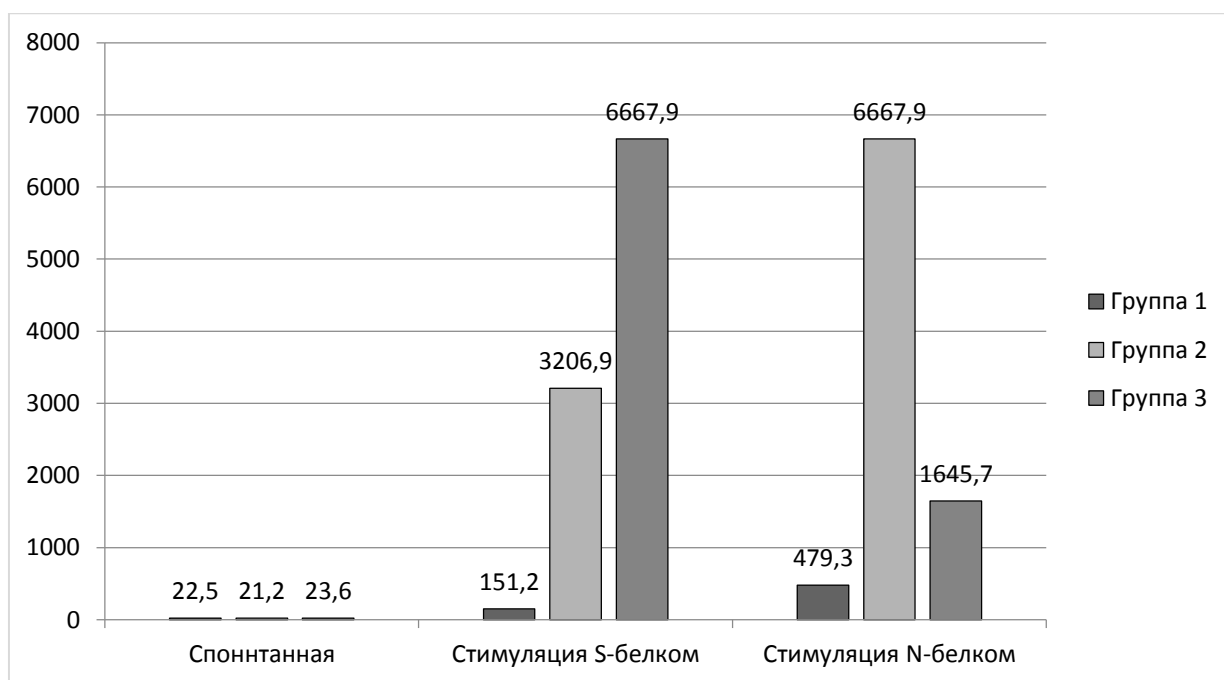


Рисунок 13 – Спонтанная и стимулированная белками SARS-CoV-2 продукция IL-6 у пациентов исследуемых групп

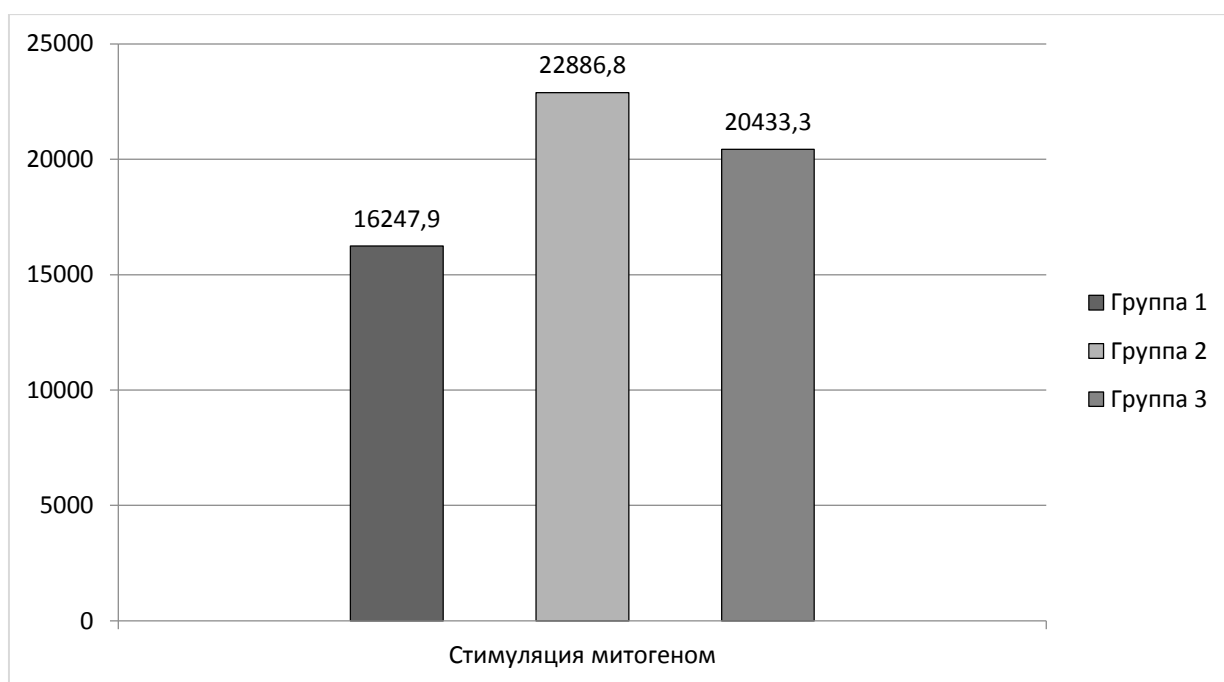


Рисунок 14 – Стимулированная митогеном продукция IL-6 у пациентов исследуемых групп

Интерлейкин 8 (IL-8) – является одним из основных хемокинов, стимулирующим миграцию нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов в очаг воспаления [44] и тесно связан с продукцией TNF- $\alpha$ . IL-8 стимулирует миграцию нейтрофилов и усиливает их функциональную активность посредством воздействия на специфические рецепторы – CXCR1 и CXCR2 [73]. Рецепторы к IL-8 также высоко экспрессируются на макрофагах [74]. Данные сравнения продукции IL-8 у пациентов исследуемых групп представлены в Таблице 8, на рисунках 15 и 16.

Таблица 8 – Данные продукции IL-8 у пациентов исследуемых групп

| Исследуемые группы      | Параметры                          | Спонтанная               | Стимуляция S-белком               | Стимуляция N-белком              | Стимуляция митогеном              |
|-------------------------|------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Группа 1<br>(n = 52)    | Me (25; 75)                        | 191,42<br>(69,9; 794,8)  | 621,37<br>(248,1; 1 840,4)        | 1 161,78<br>(338,2; 2 588,6)     | 40 010,8<br>(19 698,1; 64 812,1)  |
| Группа 2<br>(n = 15)    |                                    | 286,91<br>(205,9; 709,7) | 24 562,50<br>(12 082,5; 35 312,5) | 1 584,92<br>(10 391,1; 19 284,9) | 26 951,73<br>(17 561,8; 32 139,9) |
| Группа 3<br>(n = 23)    |                                    | 266,78<br>(80,9; 344,3)  | 17 474,86<br>(7 526,4; 98 437,5)  | 20 562,6<br>(17 929,2; 26 658,6) | 26 584,36<br>(19 381,9; 41 687,2) |
| (Группа 1/<br>Группа 2) | p<br>(U-критерий<br>Манна – Уитни) | 0,35                     | 0,0000→                           | 0,0000→                          | 0,099                             |
| (Группа 1/<br>Группа 3) |                                    | 0,81                     | 0,0000→                           | 0,0000→                          | 0,25                              |
| (Группа 2/<br>Группа 3) |                                    | 0,31                     | 0,44                              | 0,51                             | 0,44                              |

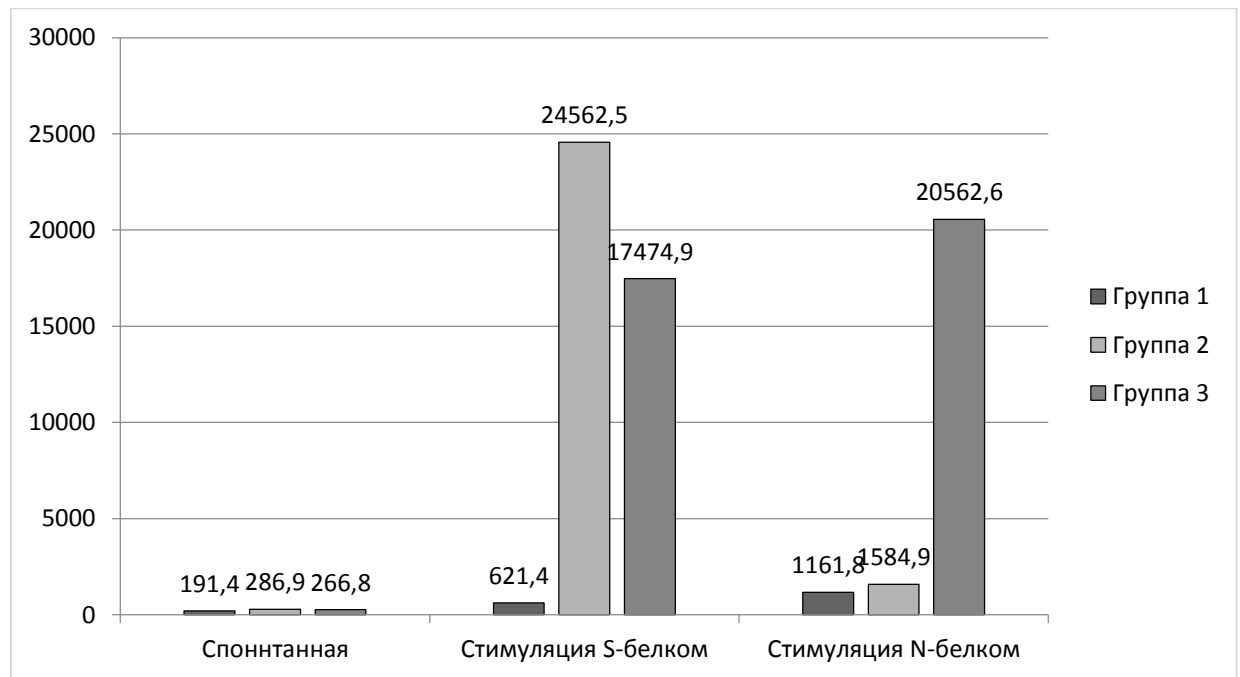


Рисунок 15 – Спонтанная и стимулированная белками SARS-CoV-2 продукция IL-8 у пациентов исследуемых групп

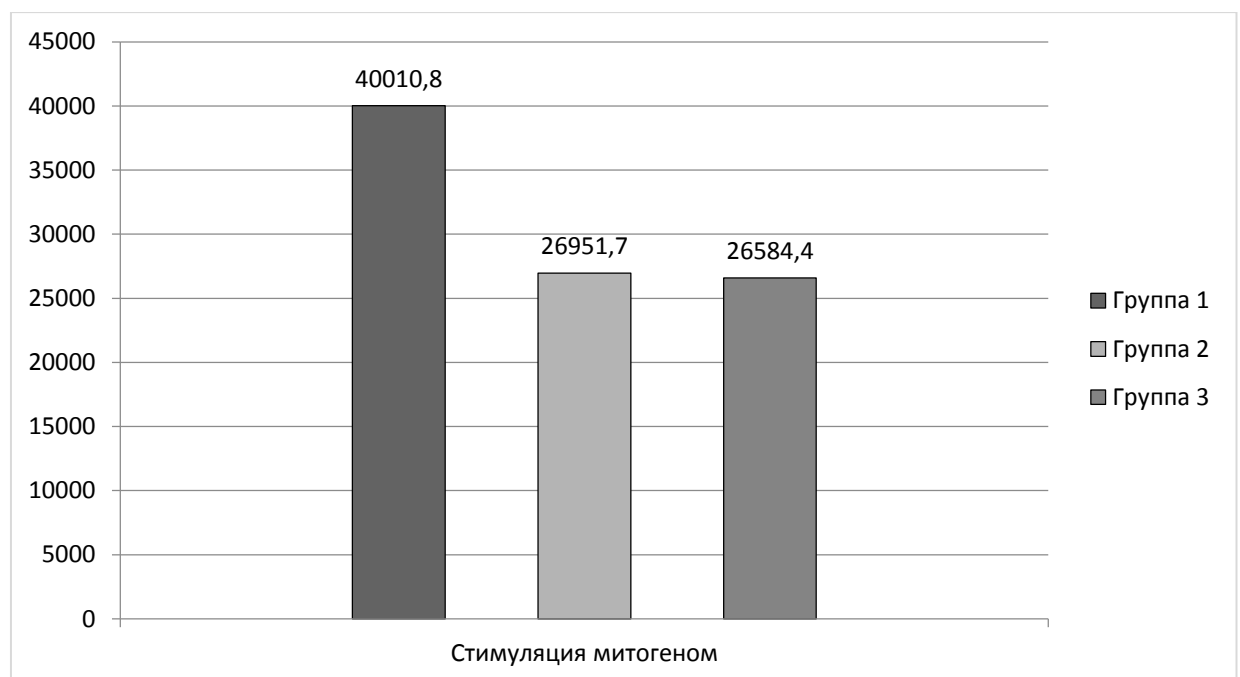


Рисунок 16 – Стимулированная митогеном продукция IL-8 у пациентов исследуемых групп

Интерлейкин 10 (IL-10) – противовоспалительный цитокин, продукт гена человека IL-10 [141]. Является белковым продуктом димерной структуры, относится ко 2-му классу цитокинов [157]. Обладает множественными плеiotропными воздействиями на иммунорегуляцию и воспаление. Ключевые функции – снижение экспрессии цитокинов Th1, антигенов МНС класса II и ко-стимулирующих молекул на макрофагах, увеличение выживаемость В-клеток, их пролиферации и продукции антител [113]. Данные сравнения продукции IL-10 у пациентов исследуемых групп представлены в Таблице 9, на Рисунках 17 и 18.

Таблица 9 – Данные продукции IL-10 у пациентов исследуемых групп

| Исследуемые группы      | Параметры                          | Спонтанная         | Стимуляция S-белком   | Стимуляция N-белком    | Стимуляция митогеном      |
|-------------------------|------------------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|---------------------------|
| Группа 1<br>(n = 52)    | Me (25; 75)                        | 3,75<br>(2,7; 6,1) | 5,58<br>(3,9; 8,5)    | 13,01<br>(5,2; 34,9)   | 777,56<br>(553,9; 975,3)  |
| Группа 2<br>(n = 15)    |                                    | 2,89<br>(1,5; 6,9) | 33,39<br>(15,2; 80,1) | 32,26<br>(9,4; 56,6)   | 578,4<br>(310,5; 862,8)   |
| Группа 3<br>(n = 23)    |                                    | 2,88<br>(2,1; 6,1) | 26,22<br>(13,9; 80,9) | 63,91<br>(30,5; 103,6) | 545,09<br>(1306,6; 627,5) |
| (Группа 1/<br>Группа 2) | p<br>(U-критерий<br>Манна – Уитни) | 0,37               | 0,0000→               | 0,09                   | 0,08                      |
| (Группа 1/<br>Группа 3) |                                    | 0,57               | 0,0000→               | 0,0000→                | 0,0014                    |
| (Группа 2/<br>Группа 3) |                                    | 0,57               | 0,82                  | 0,048                  | 0,54                      |

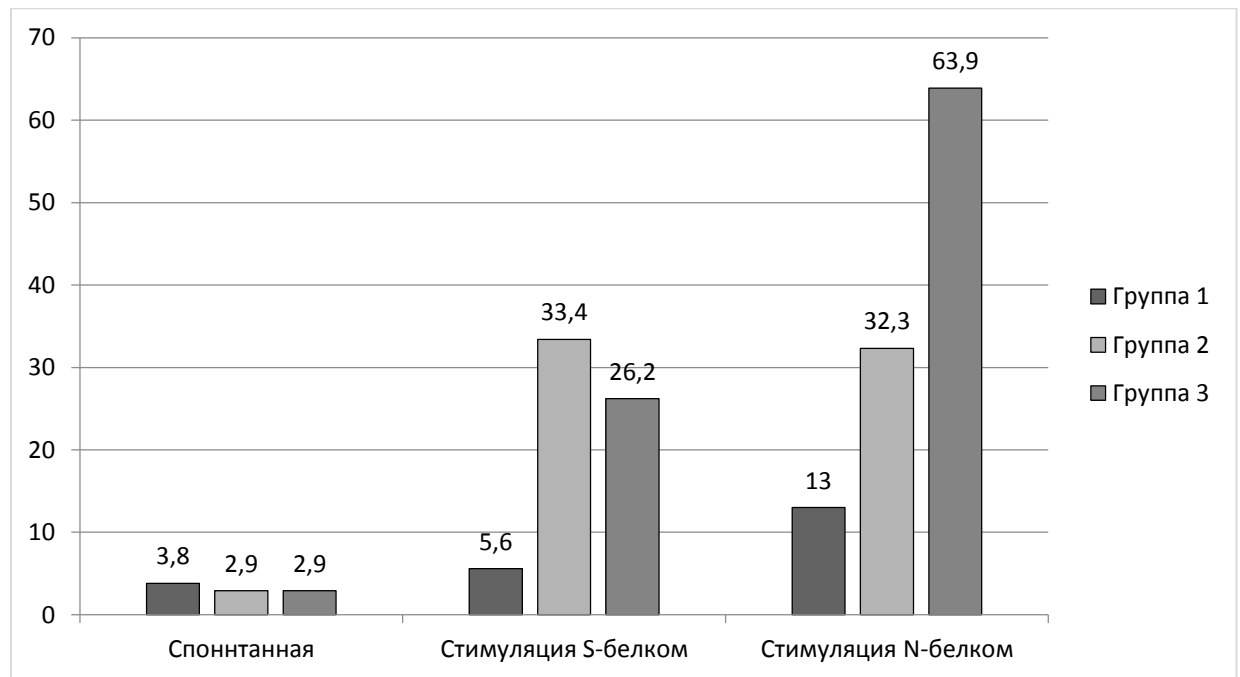


Рисунок 17 – Спонтанная и стимулированная белками SARS-CoV-2 продукция IL-10 у пациентов исследуемых групп

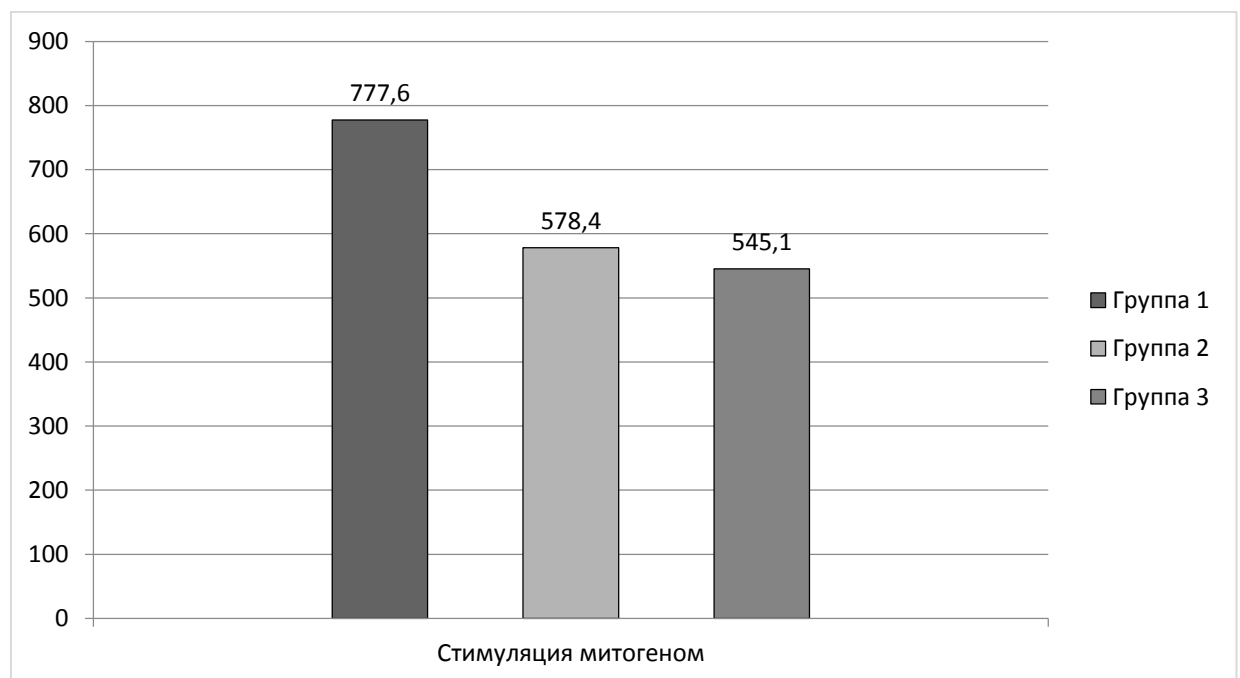


Рисунок 18 – Стимулированная митогеном продукция IL-10 у пациентов исследуемых групп

Моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) – цитокин, относится к группе СС-хемокинов ( $\beta$ -хемокинов). Является наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов в организме млекопитающих, осуществляет контроль за эгрессом клеток из кроветворных органов, их трафиком к фокусам воспаления. MCP-1 продуцируется различными типами клеток либо конститутивно, либо после индукции окислительным стрессом, цитокинами или факторами роста [50]. Данные сравнения продукции MCP-1 у пациентов исследуемых групп представлены в Таблице 10, на Рисунках 19 и 20.

Таблица 10 – Данные продукции MCP-1 у пациентов исследуемых групп

| Группы                  | Параметры                          | Спонтанная                        | Стимуляция<br>S-белком            | Стимуляция<br>N-белком            | Стимуляция<br>митогеном        |
|-------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Группа 1<br>(n = 52)    | Me (25; 75)                        | 40 010,82<br>(19 698,1; 64 812,1) | 3 734,94<br>(2 018,3; 6 775,5)    | 7 672,22<br>(4 357,5; 16 560,6)   | 2 423,7<br>(1 461,8; 4 474,2)  |
| Группа 2<br>(n = 15)    |                                    | 643,7<br>(214,6; 1 695,4)         | 14 909,53<br>(11 133,9; 19 300,4) | 6 708,13<br>(4 433,6; 9 803,8)    | 2 519,23<br>(1 654,1; 5 412,6) |
| Группа 3<br>(n = 23)    |                                    | 622,7<br>(214,6; 1 068,1)         | 17 382,39<br>(10 253,3; 35 098,3) | 18 350,31<br>(11 639,5; 30 233,5) | 3 805,39<br>(2 500,0; 6 011,8) |
| (Группа 1/<br>Группа 2) | p<br>(U-критерий<br>Манна – Уитни) | 0,0000→                           | 0,0000→                           | 0,45                              | 0,85                           |
| (Группа 1/<br>Группа 3) |                                    | 0,0000→                           | 0,0000→                           | 0,00048                           | 0,073                          |
| (Группа 2/<br>Группа 3) |                                    | 0,48                              | 0,23                              | 0,0000→                           | 0,31                           |

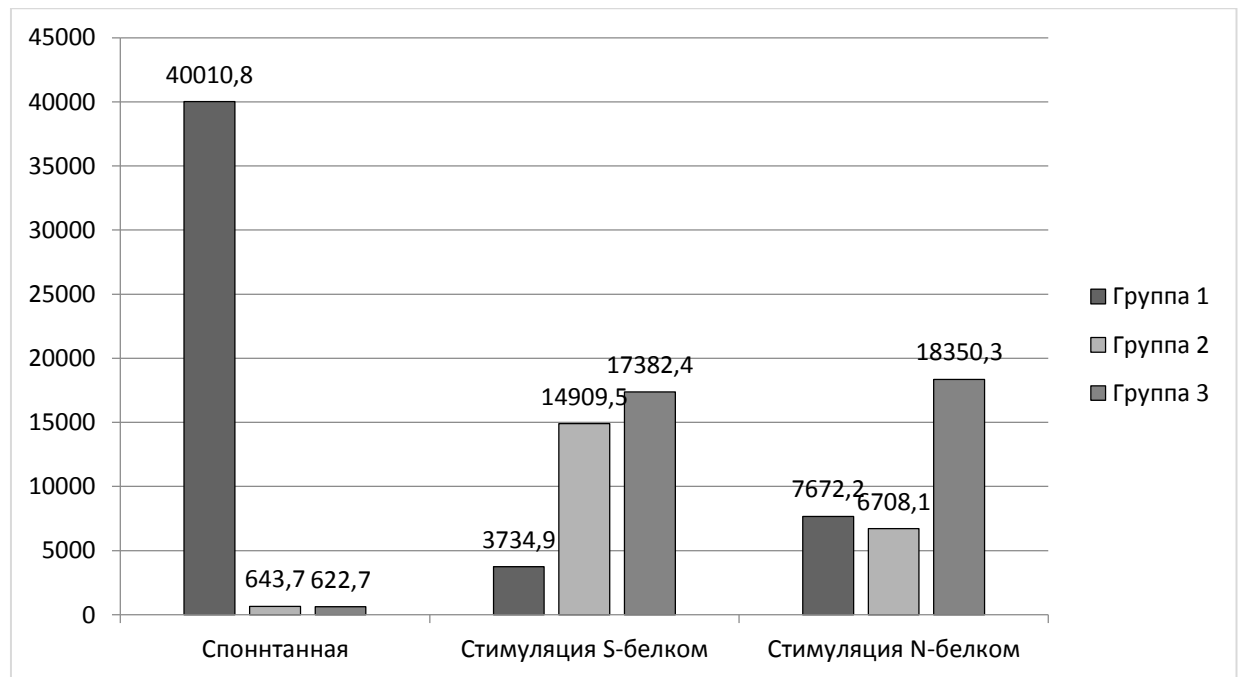


Рисунок 19 – Спонтанная и стимулированная белками SARS-CoV-2 продукция МСР-1 у пациентов исследуемых групп

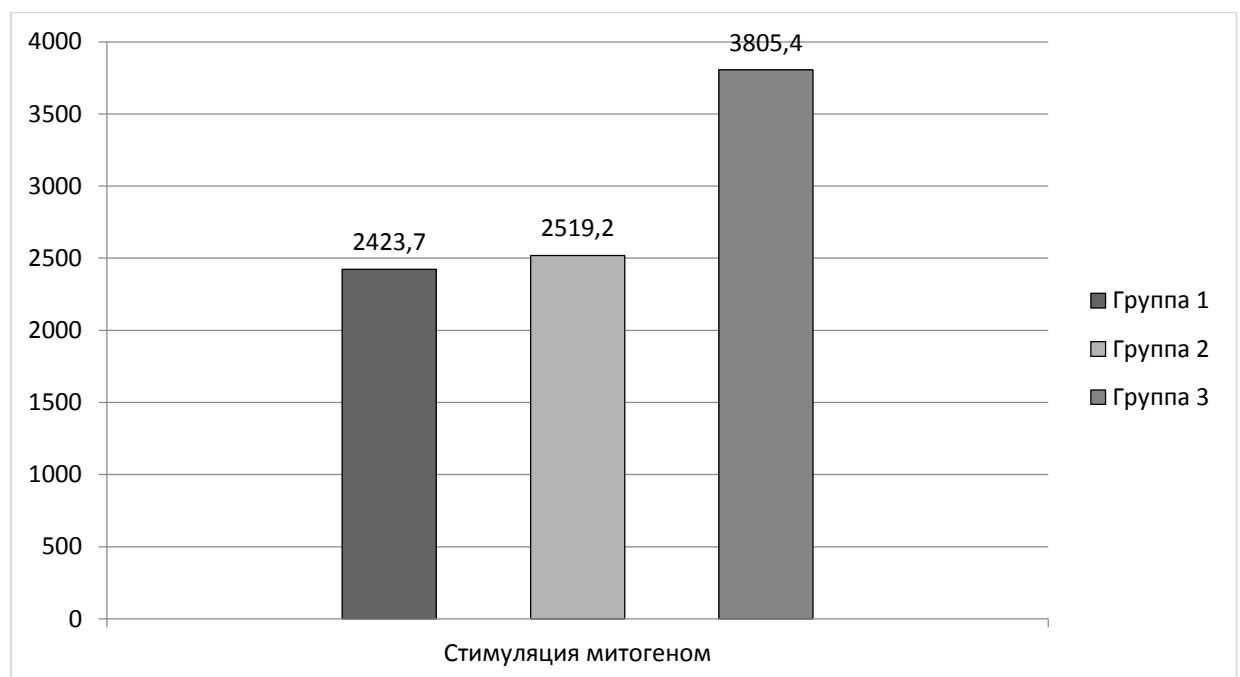


Рисунок 20 – Стимулированная митогеном продукция МСР-1 у пациентов исследуемых групп

Полученные в результате исследования данные существенно отличаются от ожидаемых. Фактически у пациентов с MIS-C не было зафиксировано ожидаемой гиперпродукции основных провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  и др.). Таким образом, потенциальная теория о развитии схожих с острой тяжелой COVID-19 инфекцией иммунопатологических нарушений («цитокиновый шторм») при MIS-C вызывает сомнения. Были зафиксированы определенные различия в цитокиновом профиле пациентов группы 2 и группы 3, однако анализ указанных различий не является целью проведения данного исследования.

Были зафиксированы значительные различия (статистически значимые,  $p \rightarrow 0$ ) между пациентами исследуемых групп по спонтанной продукции MCP-1. Указанный цитокин является одним из мощнейших хемоаттрактанов, играет значительную роль в модуляции врожденного неспецифического иммунитета. Помимо рекрутирования и направления фагоцитарного звена, несколько доказательств указывают на то, что MCP-1 может влиять на Т-клеточный иммунитет. Во-первых, экспрессия MCP-1 связана с развитием поляризованных ответов Th2 [144, 145], кроме того, определяется влияние, усиливающее секрецию IL-4 Т-клетками [87]. Во-вторых, при Th2-иммуноопосредованных заболеваниях, таких как астма, MCP-1 экспрессируется на высоких уровнях, и его нейтрализация на животных моделях облегчает течение болезни [159]. В отличие от других хемокинов семейства CC, которые запускают фенотип Th1 при взаимодействии с CCR5 на Т-хелперных клетках [166], MCP-1 действует как мощный фактор поляризации клеток Th0 в сторону Th-хелперов 2-го типа. Возможно, MCP-1 играет прямую роль в дифференцировке Th2 клетки. Похоже, что MCP-1, также может напрямую активировать промотор IL-4, поскольку продукция IL-4 увеличивается в клетках, в присутствии MCP-1. Более высокий уровень MCP-1 усиливает ответ Th2 типа. [128]. Взаимное ингибирование между цитокинами Th1 и Th2, такими как IL-4, является основным фактором, который управляет дифференцировкой Th2 и ингибирует развитие клеток, секретирующих IFN- $\gamma$  [86]. Это может быть важно для эффективной регуляции иммунного ответа в целом.

Выраженная продукция МСР-1 является одним из основных компонентов Th2 ассоциированного ответа, который традиционно рассматривался в основном как система противопаразитарного иммунитета. Нарушение иммунного ответа по этому типу лежит в основе ряда аллергических заболеваний, в частности атопического дерматита, бронхиальной астмы, аллергического ринита и прочих. Исследования, проводимые в этом направлении в последнее время, привели к серьезным изменениям в понимании указанного иммунопатологического процесса. За последние годы появились сведения о том, что регуляция процессов, обуславливающих Th2-воспаление, может осуществляться не только Th2-лимфоцитами, но и другими клетками врожденной иммунной системы, включая врожденные лимфоидные клетки 2-го типа [13, 157]. Поэтому данный патологический иммуноопосредованный процесс на настоящий момент корректно называть не Th2-воспаление, а иммунный ответ 2-го типа. Учитывая, что развитие иммунопатологии при иммунном ответе 2-го типа часто ассоциировано с развитием системного воспаления [78], складываются предпосылки для рассмотрения абсолютно нового патогенеза развития MIS-C. Указанный факт требует дальнейшего детального изучения.

Кроме того, следует отметить, что существенные различия в продукции МСР-1 были зафиксированы при спонтанной продукции. Указанный факт по всей видимости объясняется генетически обусловленными детерминантами. Вероятность наличия у детей развивших MIS-C генетических факторов, предрасполагающих к реализации определенной иммунологической дисфункции, в том числе реализованной через иммунный ответ 2-го типа, представляется потенциально возможной, и, вероятно, может объяснить развитие MIS-C только у определенного числа пациентов детского возраста после перенесенной острой COVID-19 инфекции.

Исследование уровня основных аутоантител у пациентов группы 1 не выявило значимого увеличения маркеров аутореакции.

Данные представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Уровни аутоантител у пациентов группы 1 (MIS-C)

| Показатели                           | Группа 1<br>(n = 52) | Референтные значения |
|--------------------------------------|----------------------|----------------------|
|                                      | Me (25; 75)          |                      |
| Антитела к односпиральной ДНК, Ед/мл | 34,6 (8,3; 1 671,3)  | менее 20             |
| Антитела к двуспиральной ДНК, Ед/мл  | 30,7 (14,9; 634,8)   | менее 20             |

Наличие указанных антител, как правило, реализуется при системных заболеваниях соединительной ткани. Учитывая наличие клинической картины при MIS-C, в определенных моментах напоминающей системное аутоиммунное заболевание, вероятный аутоиммунный генез нарушений представлялся потенциально возможным. Однако, полученная незначимая циркуляция базовых маркеров аутоагрессии в нашем исследовании позволяет считать эту теорию сомнительной.

## **ГЛАВА 5 ОПЫТ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С COVID-19**

COVID-19 ассоциированный детский мультисистемный воспалительный синдром стал настоящим вызовом современному здравоохранению. Развитие абсолютно нового состояния, потребовало от работников практического здравоохранения работы с максимальной концентрацией. В лечении такой тяжелой мультиорганной патологии, с неизвестным патогенезом, отсутствием разработанных подходов к терапии, врачам приходилось ориентироваться лишь на свой клинический опыт и знания, комиссионно назначать терапию, с зачастую неизвестным и непрогнозируемым результатом. В основе данной работы, в том числе, лежит ежедневный труд коллектива ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3», ставшего главным и единственным профильным стационаром оказания медицинской помощи пациентам с MIS-C. За время работы произошло кумулирование знаний, оптимизация подходов к терапии и диагностике указанного патологического состояния.

Следует отметить, что выводы, построенные на опыте ведения пациентов с указанным диагнозом, в значительной мере отличаются от общемировых подходов. Однако, клинический успех ведения MIS-C, отсутствие летальности и формирования стойкой утраты трудоспособности в исходе MIS-C, позволяет рассматривать указанную терапевтическую тактику конкурентной современным международным консенсусам.

Все мировые протоколы терапии MIS-C, реализованные до настоящего времени, по сути, представляют собой экстраполяцию подходов к терапии БК на пациентов с MIS-C. Однако, на сегодняшний момент, очевидно, что указанные состояния не являются тождественными, несмотря на определенную схожесть клинической и параклинической картины.

Кроме того, в нашем исследовании имелись существенные различия в клинической картине MIS-C, по сравнению с общемировой статистикой. В

частности, фактически отсутствовало развитие тяжелого поражения сердца (развитие значимого снижения фракции выброса лишь в 2 % случаев), а также не было зафиксировано случаев поражения коронарных артерий и развития аневризм. У порядка 80 % пациентов наблюдалась стойкая тенденция к артериальной гипотонии, однако ни один из пациентов не требовал назначения вазопрессоров и/или инотропов, а указанная гипотония корректировалась посредством волемической коррекции, методом инфузионной терапии (кристаллоиды), а также поддержанием онкотического давления путем дотации белковых субстратов (инфузия альбумина).

Также, следует отметить, что у исследуемой когорты пациентов не было зафиксировано ни одного случая тромботических осложнений, а маркеры тромбогенной готовности и гиперкоагуляции носили транзиторный характер и приходили в пределы референсных значений по мере купирования основных клинических симптомов.

Современный международный терапевтический консенсус лечения MIS-C представлен в Таблице 12 [163]. Начальное лечение MIS-C включает как иммуномодулирующую, так и анти тромботическую терапию.

Таблица 12 – Терапевтический консенсус лечения MIS-C

| Терапия MIS-C:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;">Иммуномодулирующая терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ВВИГ 2 г/кг (до максимальной общей дозы 100 г) внутривенно плюс метилпреднизолон в низкой или средней дозе (1–2 мг/кг/день) внутривенно или другой глюкокортикоид в эквивалентной дозе<sup>1</sup>;</li> <li>– монотерапия глюкокортикоидами, только если ВВИГ недоступен или противопоказан;</li> <li>– монотерапия ВВИГ, только если глюкокортикоиды противопоказаны.</li> </ul> <p>Интенсивная терапия рекомендуется детям с рефрактерным MIS-C, у которых не наступает улучшение в течение 24 часов после получения начальной иммуномодулирующей терапии<sup>2</sup></p> |

## Продолжение Таблицы 12

| Терапия MIS-C:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Интенсивная иммуномодулирующая терапия:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– высокие дозы антагониста IL-1 (5–10 мг/кг внутривенно)<sup>3</sup>;</li> <li>– ингибитор с TNF-α (5–10 мг/кг внутривенно на 1 дозу)<sup>4</sup>;</li> <li>– антитромбатическая терапия: <ul style="list-style-type: none"> <li>– низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (3–5 мг/кг/день, до максимальной дозы 81 мг/день) перорально всем пациентам без факторов риска кровотечений;</li> <li>– антикоагулянты для пациентов, которые подпадают под один из следующих клинических сценариев: <ul style="list-style-type: none"> <li>- терапевтическая антикоагулянтная терапия для пациентов с большими аневризмами коронарных артерий, в соответствии с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации по БК;</li> <li>- терапевтическая антикоагулянтная терапия у пациентов с умеренной и тяжелой дисфункцией левого желудочка, у которых нет факторов риска кровотечений;</li> <li>- пациентам с MIS-C, у которых нет больших аневризм коронарных артерий или умеренной или тяжелой дисфункции левого желудочка, следует рассмотреть профилактическую или терапевтическую антикоагулянтную терапию в индивидуальном порядке, принимая во внимание факторы риска тромбоза и кровотечения.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> |
| <p>Примечание: <sup>1</sup> – продолжительность терапии может варьироваться; <sup>2</sup> – у некоторых пациентов с тяжелым заболеванием интенсифицирующая терапия может включать двойную терапию с более высокими дозами глюкокортикоидов; <sup>3</sup> – не следует совместно назначать высокие дозы антагониста IL-1 и ингибитор с TNF-α; <sup>4</sup> – не следует назначать с ингибитор TNF-α при синдроме активации макрофагов.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Согласно данному консенсусу, стартовым препаратом для лечения MIS-C является ВВИГ в высоких дозировках. Указанная схема с успехом реализуется для терапии пациентов с БК, с классическими проявлениями в виде вазодеструкции и образования коронарных аневризм. Для MIS-C предлагается сочетать указанную схему с протоколами пульс-терапии системными глюкокортикостероидами. Учитывая, что в наших наблюдениях не было

зафиксировано ни одного случая формирования аневризм, данный подход к терапии MIS-C на территории Новосибирска не является рациональным. Применения высоких доз ВВИГ является крайне затратными для практического здравоохранения, кроме того, такая терапия несет риск развития серьезных осложнений в виде развития синдрома перегрузки или же системной воспалительной реакции [139].

Наш опыт ведения пациентов с MIS-C демонстрировал выраженный положительный ответ на применение системных глюкокортикостероидов, причем в обычных иммуносупрессивных дозировках – 2 мг/кг по преднизолону. В качестве ведущего препарата использовался дексаметазон с учетом его тканевой активности. Таким образом, широкое использование ВВИГ в качестве первой линии терапии пациентов с MIS-C в Новосибирске не является оправданной, учитывая выраженную положительную динамику клинического состояния и положительных терапевтических исходов во всей исследуемой когорте пациентов при применении стандартных невысоких доз системных глюкокортикостероидов. Стратификация риска при применении такой терапии позволяет значительно снизить частоту нежелательных реакций, которые облигатно фиксируются при проведении пульс-терапии и/или применении высокодозных иммуноглобулинов.

Учитывая эффективное лечение пациентов с MIS-C на стандартных дозах системных глюкокортикостероидов, ни одному пациенту с MIS-C в Новосибирске не проводилась биологическая терапия с использованием ингибиторов цитокинов или их рецепторов. Кроме того, учитывая полученные иммунологические данные у пациентов с MIS-C в Новосибирске, продемонстрировавшие отсутствие высокой продукции провоспалительных цитокинов, необходимость широкого применения специфической биологической терапии вызывает определенные сомнения.

Вопрос антитромботической терапии при MIS-C также является дискуссионным. Активное применение препаратов ацетилсалициловой кислоты базируется, прежде всего, на экстраполяции опыта применения этого препарата у пациентов с БК. Однако, как уже было указано ранее, у пациентов исследуемой

когорты с MIS-C в Новосибирске отсутствовали признаки развития поражения коронарных артерий и формирования аневризм. Кроме того, в последние время все чаще появляются сообщения о развитии синдрома Рея у пациентов с MIS-C [49]. Указанный факт напрямую связан с применением ацетилсалициловой кислоты. Синдром Рея тяжелое ургентное состояние, которое в сочетании с MIS-C оказывает существенное отрицательное влияние на прогнозы для конкретного пациента в каждом отдельно взятом случае. Развитие синдрома Рея чаще было зафиксировано при применении ацетилсалициловой кислоты у пациентов детского возраста с инфекционными заболеваниями, то есть с проявлениями воспалительной активности. Вполне справедливо, что MIS-C, в патогенезе которого как раз и лежит системное воспаление, может являться активным триггером развития Рея-подобных изменений при применении ацетилсалициловой кислоты. Учитывая указанные факты, в том числе отсутствие тромботических осложнений и клинических проявлений деструктивного васкулита, требуется осторожность широкого применения препаратов ацетилсалициловой кислоты при развитии MIS-C. Назначение указанных препаратов в комплексе с антикоагулянтной терапией может быть рекомендовано при соотношении рисков пациентам с признаками протромбогенной готовности (тромбоцитоз, маркеры гиперкоагуляции).

Таким образом, по всей видимости, существуют широкие региональные особенности MIS-C, требуется дальнейшее изучение подходов к терапии указанного патологического состояния с целью выработки наиболее эффективного терапевтического подхода.

В рамках демонстрации опыта ведения пациентов с MIS-C будет приведено клиническое наблюдение.

### Клинический пример 3

Пациент А. (мальчик), 7 лет.

*Анамнез заболевания.* Заболел остро, с повышения Т тела до пиретических значений (39,5 °C), слабости, снижения аппетита. На вторые сутки заболевания отмечалось сохранение лихорадки, появление симптомов склерита, сыпи по типу

«летучих» эритем, развитие пастозности дистальных отделов конечностей, пациент стал заторможенным, была вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациент был доставлен в приемный покой ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3».

*Анамнез жизни.* Перенесенные заболевания – ветряная оспа. Хронические патологии – отрицают. Вакцинирован согласно национальному календарю профилактических прививок. Аллергоанмнез не отягощен. Семейную и наследственную патологию отрицают.

*Эпидемиологический анамнез.* Около 3 недель назад – семейный очаг коронавирусной инфекции (отец ребенка – положительная ПЦР на РНК SARS-CoV-2, мать ребенка – симптоматика острой респираторной инфекции, специфическая диагностика не проводилась), пациент находился в прямом контакте, изоляции не подвергался. Специфическую диагностику не проходил, симптоматики респираторной вирусной инфекции в указанный период времени зафиксировано не было.

*Данные объективного статуса.* Общее состояние тяжелое. Сознание – легкое оглушение. В месте, времени ориентирован, на вопросы отвечает односложно, быстро истощается. Активность резко снижена, предпочитает лежать. Кожный покров – определяется обильная, фактически диффузная эритематозная сыпь, ярко розового цвета, несколько бледнеющая при растяжении. Выраженная инфраорбитальная пастозность. Яркие проявления хелита, склерита, конъюнктивита с двусторонним субконъюнктивальным кровоизлиянием. Дистальные отделы конечностей индурированы, пастозны, определяется мелкопластинчатое дистальное шелушение. Зев – яркая гиперемия небных дужек и миндалин. Единичные афтозные элементы на слизистых щек. Одышка при физической нагрузке по смешанному типу. Аускультативно – выраженные зоны ослабления дыхательных шумов по нижним отделам обоих легких, единичные мелкопузырчатые хрипы в соответствующих отделах. Тоны сердца несколько приглушены, шумов не выслушивается. Живот при пальпации мягкий, болезненный параумбиликально и диффузно при глубокой пальпации. Печень

увеличена – 3,5 см из-под края реберной дуги, селезенка увеличена – 2,5 см из-под края реберной дуги. Диурез с тенденцией к снижению, порядка 0,9 мл/кг/ч за прошедшие сутки, моча светлая. Менингеальный синдром – отрицателен. Мышечный тонус достаточный. Мышечная сила не изменена в верхних и нижних конечностях. Тенденция к артериальной гипотонии – 84/52 мм рт. ст., SaO<sub>2</sub> – 94 %, ЧДД – 24, ЧСС – 118.

*Данные диагностики.* В общем анализе крови определялась выраженная воспалительная активность: WBC –  $25,8 \times 10^9$ , СОЭ – 38 мм/ч, формула – 74 % нейтрофилы, сдвиг до миелоцитов, Тг –  $412 \times 10^9$ , показатели эритроцитарного ряда – интактны. В общем анализе мочи определялись проявления нефрита – белок 1,2 г/л, Ег – 25 в п/з, WBC – 10–12 в п/з. По результатам биохимического анализа крови – СРБ 314 мг/л; общий белок – 41 г/л; альбумины – 24 г/л; мочевины – 8,4 ммоль/л; креатинин – 112 мкмоль/л, АЛТ – 841 Ме/л, АСТ – 714 Ме/л; прокальцитонин – 14 нг/мл. Параметры гемостаза: фибриноген – 5,4 г/л; ПТИ – 84 %; ТВ – 19,4 сек; АПТВ – 29,7 сек; D-димер – 3 400 нг/мл; МНО – 1,1 безразмерных ед. По данным МСКТ ОГК – признаки наличия двусторонней инфильтрации в нижних отделах обоих легких, проявления двустороннего малого гидроторакса; МСТК ОБП – признаки выраженной мезентериальной лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, наличие свободной жидкости в брюшной полости. Данные ЭхоКГ: фракция выброса – 64 %, признаки незначительного количества жидкости в перикарде. ИФА крови на антитела к SARS-CoV-2 – IgG обнаружены (КП 19,4).

*Проводимая терапия.* Комбинированная а/б терапия: цефалоспорины 3-го поколения в комбинации с аминогликозидами; Системные глюкокортикостероиды – дексаметазон в рабочей дозе 2 мг/кг по преднизолону в течение 7 дней со ступенчатым снижением дозы с последующей полной отменой; антикоагулянтная терапия – фракционированные гепарины в возрастных дозировках до нормализации показателей D-димеров; инфузионная терапия растворами кристаллоидов и глюкозы с учетом формального гидробаланса; инфузия альбумина с замещающей целью; симптоматическая терапия.

*Динамика состояния.* На фоне проводимой комплексной терапии наблюдалась выраженная положительная динамика. К 3-м суткам госпитализации купирована лихорадочная реакция, к 7-м суткам отмечалась выраженная положительная динамика по клиническим и параклиническим данным. К 10-м суткам – состояние удовлетворительное, активных жалоб нет. К 12-м суткам – полное обратное развитие патологических изменений, зафиксированных по данным инструментальных методов обследования. На 13-е сутки – пациент выписан в удовлетворительном состоянии под дальнейшее наблюдение в амбулаторном звене.

*Заключительный диагноз.* В33.8 Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 (ИФА крови на антитела к SARS-CoV-2 – IgG обнаружены (КП 19,4) тяжелой степени тяжести: двусторонняя полисегментарная пневмония, осложненная малым гидротораксом, конъюнктивит, склерит, хейлит, слизисто-кожный синдром, гепатит умеренной степени биохимической активности, мезентериальный лимфаденит, нефрит, острый экссудативный малый перикардит, системный васкулит.

## **ГЛАВА 6 ПОСЛЕДСТВИЯ ПЕРЕНЕСЕННОГО ДЕТСКОГО МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С COVID-19, И ПОДХОДЫ К РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ СРЕДСТВ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ**

Мощнейший воспалительный процесс, с развитием полиорганного поражения у пациентов с MIS-C, безусловно, не может оставлять состояния здоровья указанных пациентов интактным. При проведении катamnестического наблюдения за пациентами, перенесшими MIS-C, через 1,5–2,0 месяца после завершения базового курса лечения при амбулаторном осмотре выявлены пациенты с признаками отсроченного влияния перенесенного заболевания, которое проявлялось в виде остаточных нарушений функционального состояния желудочно-кишечного тракта, системы органов дыхания, системы иммунного реагирования. К остаточным клиническим симптомам после перенесенного MIS-C относились: снижение аппетита, тошнота, нарушение стула, абдоминальные боли, сухость и боль в горле, физическая слабость, головная боль, резь и боль в глазах, заложенность носа, нарушение сна, нарушение памяти, вялость, раздражительность, гепатоспленомегалия по результатам УЗИ, боли в мышцах, боли в суставах.

Известно, что микробиота желудочно-кишечного тракта коммуницирует напрямую и опосредованно со всеми органами и системами человека, являясь одним из главных интегрирующих механизмов установления гомеостаза организма [42]. Микробиота вносит жизненно важный вклад в энергетический гомеостаз, обмен веществ, состояние кишечного эпителия, иммунологическую активность организма, включая его реагирование на инфекционные заболевания. Высокий процент вовлечения органов желудочно-кишечного тракта в патологический процесс при MIS-C, диктует необходимость разработки методов коррекции постинфекционных нарушений. Все современные исследования, проводимые в науке и апробированные на практике, свидетельствуют о том, что изменение функции желудочно-кишечного тракта значительно нарушает качество

жизни пациента как одного из показателей эффективности здравоохранения. Изучение качества жизни является высокоинформативным экономичным методом оценки состояния здоровья отдельных социальных групп населения. Исследования качества жизни детей становятся одним из приоритетных научных направлений. Качество жизни детей по оценке многих специалистов является одним из важных критериев оценки здоровья ребенка, эффективности различных видов лечебных программ [1]. Для формирования микрофлоры кишечника необходимы пробиотики – живые микроорганизмы, обитающие в кишечнике здорового человека, при применении которых в адекватных количествах происходит восстановление структуры нормальной микробиоты с последующей стабилизацией всего организма в целом.

В связи со спектром выявленных постинфекционных нарушений, была разработана терапевтическая программа с применением средств комплексной терапии, которая включала назначение пробиотической добавки – биологически активной добавки к пище «Биовестин» штамма *Bifidobacterium longum* MC-42, официального препарата – биологически активной добавки к пище «Кудесан», официального препарата «Янтарная кислота».

Биологически активная добавка к пище «Биовестин» микробного происхождения. Получена путем культивирования основных симбионтов человека – бифидобактерий. Бактерии культивируются в биореакторах в специальной среде на основе коровьего молока. «Биовестин» разработан и производится Новосибирской научно-производственной фирмой ООО «Био-Веста» (резидент Биотехнопарка, пос. Кольцово, НСО). Производство ведется с 1995 года. Доминирующий вид продукции – концентраты бифидобактерий в формате БАД. Продукт «Биовестин» назначается в качестве дополнительного источника бифидобактерий, физиологичных для человека и благотворно влияющих на организм. Оздоровительный эффект БАД «Биовестин» определяют содержащиеся в нем в живой активной форме бифидобактерии *Bifidobacterium longum* MC-42. Этот штамм бифидобактерий отличается высокой скоростью роста, кислотообразующей способностью и высокой

антагонистической активностью к целому ряду условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, таких как *Staph. aureus* 209 p (золотистый стафилококк), *Sh. Flexneri* 170, *Sh. flexneri* 337, *Sh. sonnei* 174 b, *Proteusvulgaris* F-30, *Proteusmirabilis* F-196, *E. coli* 0-147 [22].

Использование официального препарата биологически активной добавки к пище «Кудесан» демонстрирует положительный эффект ее действующего вещества коэнзима Q10 (убихинона) на энергетический обмен при нарушениях моторики желудочно-кишечного тракта, его хорошую переносимость пациентами, в том числе детьми. При применении препарата отсутствуют побочные эффекты. Руководствуясь этим, «Кудесан» включен в комплексную терапию по заявленному способу, так как у детей были отмечены функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта и других органов и систем [18].

В терапевтический комплекс также включен фармакопейный препарат «Янтарная кислота». Янтарная кислота является универсальным внутриклеточным метаболитом организма человека. Янтарная кислота применяется при коррекции метаболических нарушений различного генеза, используется в составе лечебных средств в клинической практике в комплексном лечении заболеваний сердца, мозга, дыхательной, иммунной и эндокринной систем, является патогенетически обоснованным и эффективным средством как при монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами, потенцируя их действия. Феномен активного окисления янтарной кислотой сукцинатдегидрогеназой получил название «монополизации дыхательной цепи», биологическое значение которого заключается в быстром ресинтезе адезинтрифосфорной кислоты (АТФ) клетками и повышении их антиоксидантной активности [28]. Легкая окисляемость янтарной кислоты, массивный поток восстановительных эквивалентов от янтарной кислоты в дыхательную цепь митохондрий, возможность дополнительных путей «подтока» янтарной кислоты в цикл трикарбоновых кислот и шунтирование цикла в сторону образования янтарной кислоты, ее способность монополизовать дыхательную цепь делают этот субстрат незаменимым при энергетическом обеспечении организма.

В Таблице 13 представлены данные по дозировке пробиотической добавки

«Биовестин», назначаемой при функциональных нарушениях средней степени тяжести и при тяжелых формах.

Таблица 13 – Данные по дозировке пробиотической добавки «Биовестин», назначаемой при функциональных нарушениях средней и тяжелой степени тяжести

| Возраст и доза в мл. |          | Функциональные нарушения средней степени тяжести |          | Функциональные нарушения тяжелой степени тяжести |          |
|----------------------|----------|--------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------|----------|
| 3–6 лет              | 7–14 лет | 3–6 лет                                          | 7–14 лет | 3–6 лет                                          | 7–14 лет |
| 3 мл                 | 6 мл     | 6 мл                                             | 12 мл    | 12 мл                                            | 24 мл    |

Официальный препарат – биологически активную добавку к пище «Кудесан» назначали 1 раз в сутки во время еды, в первой половине дня, предварительно растворив в небольшом количестве жидкости согласно дозировкам, представленным в Таблице 14.

Таблица 14 – Дозировка официального препарата биологически активная добавка к пище «Кудесан» в зависимости от возраста

| Возраст  | Доза в каплях | Эквивалентное содержание коэнзима Q10, мг |
|----------|---------------|-------------------------------------------|
| 1–3 года | 4–10          | 6–15                                      |
| 3–7 лет  | 10–16         | 15–24                                     |
| 7–12 лет | 16–20         | 24–30                                     |

Официальный препарат «Янтарная кислота» в чистом виде без наполнителей назначали курсовым лечением длительностью 25–30 суток в таблетированной форме 1 раз в сутки в возрастной дозировке: в возрасте 3–6 лет – по 50–60 мг, 5–7 лет – по 70–80 мг, 9–12 лет – по 90–100 мг.

В Таблице 15 представлены данные по продолжительности и интенсивности остаточных клинических симптомов до и после проведения комплексной терапии по заявленному способу.

Таблица 15 – Данные по продолжительности и интенсивности остаточных клинических симптомов у пациентов, перенесших MIS-C, до и после проведения комплексной реабилитационной терапии

| Остаточные клинические симптомы          | До проведения комплексной терапии, n ( %) | После проведения комплексной терапии, n ( %) | p (точный критерий Фишера, односторонний вариант) |
|------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Снижение аппетита                        | 46 (93,9)                                 | 5 (10,2)                                     | $\leq 0,0001$                                     |
| Тошнота                                  | 25 (51,0)                                 | 3 (6,1)                                      | $\leq 0,0001$                                     |
| Нарушения стула                          | 47 (95,9)                                 | 4 (8,2)                                      | $\leq 0,0001$                                     |
| Абдоминальные боли                       | 17 (34,7)                                 | 1 (2,0)                                      | $\leq 0,0001$                                     |
| Сухость и боль в горле                   | 35 (71,4)                                 | 2 (4,1)                                      | $\leq 0,0001$                                     |
| Физическая слабость                      | 37 (77,5)                                 | 8 (16,3)                                     | $\leq 0,0001$                                     |
| Головная боль                            | 15 (30,6)                                 | 4 (8,2)                                      | $\leq 0,0001$                                     |
| Резь и боль в глазах                     | 44 (89,8)                                 | 46 (12,2)                                    | $\leq 0,0001$                                     |
| Заложенность носа                        | 17 (34,7)                                 | 4 (8,2)                                      | $\leq 0,0001$                                     |
| Нарушение сна                            | 33 (67,3)                                 | 8 (16,3)                                     | $\leq 0,0001$                                     |
| Нарушение памяти                         | 47 (95,9)                                 | 9 (18,4)                                     | $\leq 0,0001$                                     |
| Вялость                                  | 37 (77,5)                                 | 9 (18,4)                                     | $\leq 0,0001$                                     |
| Раздражительность                        | 24 (48,9)                                 | 8 (16,3)                                     | $\leq 0,0001$                                     |
| Гепатоспленомегалия (по результатам УЗИ) | 35 (71,4)                                 | 2 (4,1)                                      | $\leq 0,0001$                                     |
| Боли в мышцах                            | 17 (37,7)                                 | 8 (16,3)                                     | $\leq 0,0001$                                     |
| Боли в суставах                          | 47 (95,9)                                 | 9 (18,4)                                     | $\leq 0,0001$                                     |

Таким образом, проведение реабилитационных мероприятий пациентам, перенесшим MIS-C по предложенной терапевтической программе, проводимой с момента выявления отсроченного влияния перенесенного заболевания, позволяет существенно снизить продолжительность и интенсивность остаточных клинических симптомов в период выявления отсроченного влияния перенесенного заболевания, что свидетельствует об улучшении качества жизни пациентов.

Было проведено дополнительное исследование качества жизни детей, включающее физическое, эмоциональное, социальное, учебное, психологическое функционирование; снижение интенсивности лечебного воздействия. Для оценки качества жизни использовалась русифицированная адаптированная версия опросника качества жизни (PedsQL Generic Core Scale). Элементы четырех шкал (физическое функционирование, социальное и ролевое функционирование – жизнь в детском саду и школе) сгруппированы вместе по фактической анкете. Значения шкал оценивались в баллах. Для создания шкалы среднее вычислялось как сумма элементов по количеству ответов на вопросы. Набранные баллы суммировались, затем проводилось деление на количество элементов в шкале. Данные приведены в таблицах, сформированных по возрастным категориям детей, перенесших MIS-C (Таблицы 16, 17, 18 и 19).

Таблица 16 – Изменение показателей функционирования и качества жизни у пациентов, перенесших MIS-C, в объединенной выборке (n = 49)

| Типы функционирования            | До проведения комплексной терапии, Me (25; 75) | После проведения комплексной терапии, Me (25; 75) | p (парный двусторонний критерий Уилкоксона) |
|----------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Физическое функционирование      | 62,5 (56,3; 75)                                | 84,4 (70,0; 90,6)                                 | $\leq 0,0001$                               |
| Эмоциональное функционирование   | 60 (50; 70)                                    | 75 (65; 85)                                       | $\leq 0,0001$                               |
| Социальное функционирование      | 93,8 (85; 100)                                 | 100 (90; 100)                                     | 0,0003                                      |
| Учебное функционирование         | 60 (50; 70)                                    | 80 (70,0; 90,0)                                   | $\leq 0,0001$                               |
| Психологическое функционирование | 70 (65,0; 78,3)                                | 81,7 (76,7; 88,3)                                 | $\leq 0,0001$                               |
| Качество жизни (общая оценка)    | 69,6 (63,0; 73,9)                              | 82,6 (77,2; 88)                                   | $\leq 0,0001$                               |

Таблица 17 – Изменение показателей функционирования и качества жизни у пациентов, перенесших MIS-C, возрасте 2–4 лет (n = 10)

| Типы функционирования            | До проведения комплексной терапии, Me (25; 75) | После проведения комплексной терапии, Me (25; 75) | p (парный двусторонний критерий Уилкоксона) |
|----------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Физическое функционирование      | 78,1 (62,5; 81,3)                              | 90,6 (87,5; 93,8)                                 | 0,0077                                      |
| Эмоциональное функционирование   | 60,0 (50; 65)                                  | 80,0 (75; 85)                                     | 0,0117                                      |
| Социальное функционирование      | 100 (90; 100)                                  | 100 (90; 100)                                     | 1                                           |
| Учебное функционирование         | 66,7 (66,7; 75,0)                              | 83,3 (83,3; 91,7)                                 | 0,0180                                      |
| Психологическое функционирование | 76,9 (73,1; 78,9)                              | 88,5 (84,6; 90,4)                                 | 0,0077                                      |
| Качество жизни (общая оценка)    | 75,0 (72,6; 79,8)                              | 88,1 (86,9; 90,5)                                 | 0,0077                                      |

Таблица 18 – Изменение показателей функционирования и качества жизни у пациентов, перенесших MIS-C, возрасте 5–7 лет (n = 22)

| Типы функционирования            | До проведения комплексной терапии, Me (25; 75) | После проведения комплексной терапии, Me (25; 75) | p (парный двусторонний критерий Уилкоксона) |
|----------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Физическое функционирование      | 62,5 (56,3; 68,8)                              | 81,3 (75,0; 87,5)                                 | 0,0003                                      |
| Эмоциональное функционирование   | 60 (40; 70)                                    | 70 (60; 90)                                       | 0,0022                                      |
| Социальное функционирование      | 90 (83,8; 100,0)                               | 80 (73,3; 86,7)                                   | 0,0302                                      |
| Учебное функционирование         | 60 (50; 70)                                    | 82,6 (73,9; 87)                                   | 0,0011                                      |
| Психологическое функционирование | 66,7 (60; 70)                                  | 88,5 (84,6; 90,4)                                 | 0,0007                                      |
| Качество жизни (общая оценка)    | 65,2 (58,7; 69,6)                              | 88,1 (86,9; 90,5)                                 | 0,0003                                      |

Таблица 19 – Изменение показателей функционирования и качества жизни у пациентов, перенесших MIS-C, возрасте 8–12 лет (n = 17)

| Типы функционирования            | До проведения комплексной терапии, Me (25; 75) | После проведения комплексной терапии, Me (25; 75) | p (парный двусторонний критерий Уилкоксона) |
|----------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Физическое функционирование      | 62,5 (53,1; 75,0)                              | 81,3 (75,0; 87,5)                                 | $\leq 0,0001$                               |
| Эмоциональное функционирование   | 65 (50; 75)                                    | 75 (65; 80)                                       | 0,0003                                      |
| Социальное функционирование      | 80 (70; 90)                                    | 90 (80; 100)                                      | 0,0015                                      |
| Учебное функционирование         | 60 (45; 70)                                    | 75 (65; 80)                                       | 0,0002                                      |
| Психологическое функционирование | 70 (66,7; 67,8)                                | 80 (76,7; 86,7)                                   | $\leq 0,0001$                               |
| Качество жизни (общая оценка)    | 69,6 (63,0; 77,2)                              | 79,2 (77,3; 85,9)                                 | $\leq 0,0001$                               |

Как видно из представленных данных, практически все типы функционирования и качество жизни пациентов после проведения комплексной реабилитационной терапии по предложенному методу статистически значительно улучшились. Проведенный анализ изменения показателей функционирования по всем типам и качества жизни по общей оценке в разных возрастных группах после проведения комплексной терапии дает возможность сделать заключение, что фактор возраста анкетироваемых пациентов имеет существенное значение при проведении исследований. Это подтверждается различием качества ответов, получаемых от детей и от их родителей в ходе анкетирования. Кроме того, значительно повышается субъективность оценки динамики различных типов функционирования детей. В группе 5–7 лет, и, в особенности, 8–12 лет, на вопросы анкеты отвечали сами дети, которые оценивали собственное состояние по различным формам функционирования.

На рисунке 16 даны характеристики качества жизни пациента в возрасте 2–4 лет, демонстрирующие в цифрах от 0 до 100 баллов изменения общего состояния пациента перед проведением комплексной терапии (синими линиями) и

после проведения (оранжевыми линиями). Аналогичные данные для пациентов в возрастных группах 5–7 лет, а также 8–12 лет представлены на Рисунках 21 и 22.

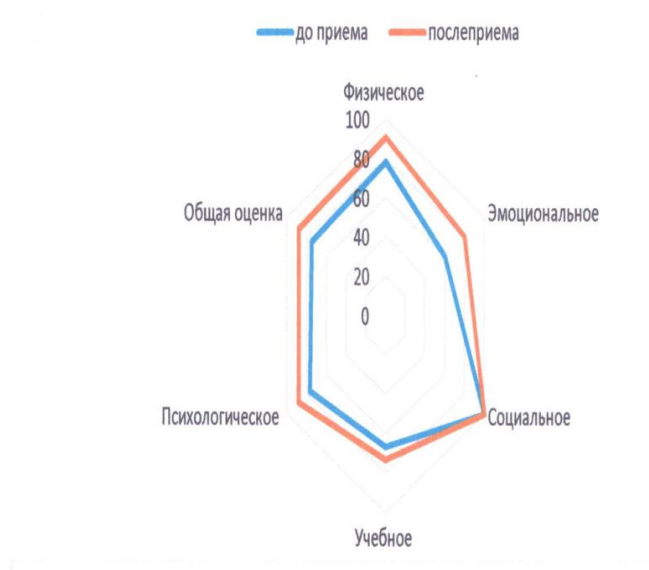


Рисунок 21 – Характеристика качества жизни пациентов, перенесших MIS-C в возрасте 2–4 лет до и после проведения комплексной терапии

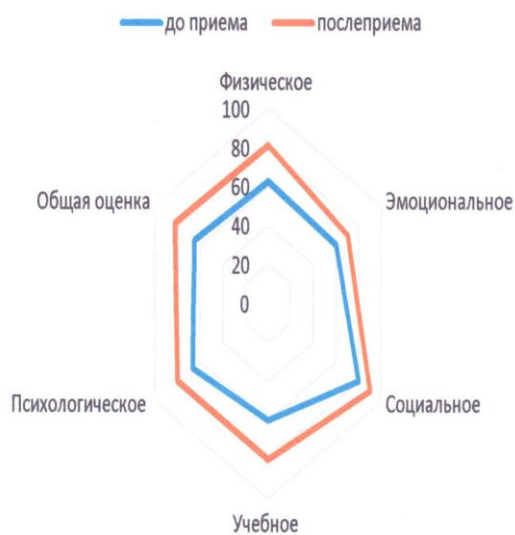


Рисунок 22 – Характеристика качества жизни пациентов, перенесших MIS-C в возрасте 5–7 лет до и после проведения комплексной терапии

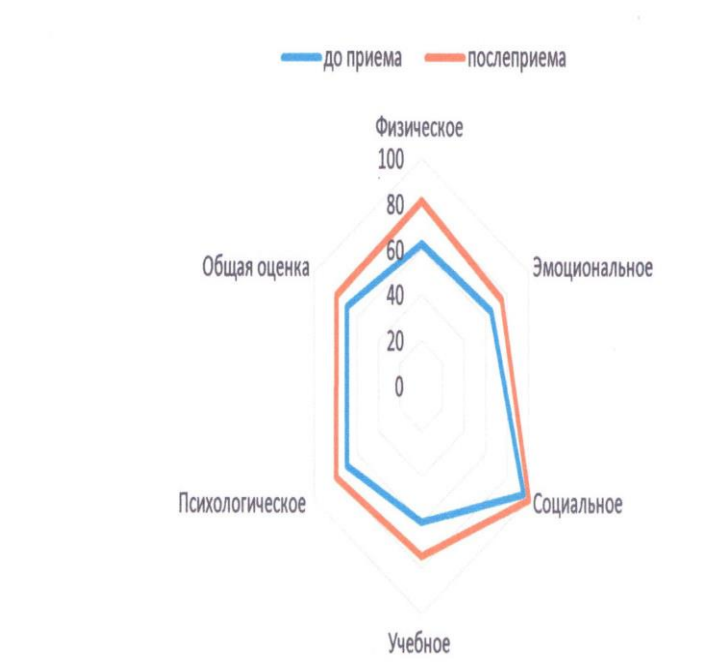


Рисунок 23 – Характеристика качества жизни пациентов, перенесших MIS-C в возрасте 8–12 лет до и после проведения комплексной терапии

Таким образом, после проведенного курса комплексной терапии, согласно проведенному обследованию, определяется значительное и статистически значимое улучшение, как различных типов функционирования, так и общего качества жизни как интегрального показателя. На основании проведенной работы был получен патент на изобретение RU 2793833 C1 от 06.04.2023.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, (MIS-C) – представляет собой актуальную проблему современной медицины. Новая патология с широким полиморфизмом клинических проявлений, высокой частотой формирования органного поражения, отсутствием понимания патогенетических механизмов требует детального глубокого изучения. Накопление знаний об указанной патологии ляжет в основу разработки эффективных программ коррекции данного состояния.

В качестве основных органных поражений у пациентов с MIS-C фигурировали: мезаденит (91,3 %), нефрит (73,9 %), поражения нервной системы (63 %), поражения сердца (30,4 %), пневмонит (60,9 %), гепатит (56,5 %), поражения желудочно-кишечного тракта (73,9 %), нефрит (73,9 %) и полисерозит (39,1 %). Особенности лабораторной картины заключались в формировании гипервоспалительных результатов, так средние показатели составили: WBC – 18,9 (12,4; 51,3); СРБ – 128 (64; 398). В 35 % случаев был зафиксирован уровень прокальцитонина выше 2 нг/мл. Ряд параметров описывал протромбогенную активность (средние показатели D-димеров составили 1 238 (684; 7 840); Тг – 598 (157; 1 112).

Выявлены потенциальные клинические особенности MIS-C, в частности редкость и относительная легкость поражения сердечно-сосудистой системы, отсутствие проявлений в виде необратимого поражения коронарных сосудов – появления аневризм. Указанные факты значительно отличают MIS-C от БК и свидетельствуют о различном патогенезе указанных состояний, что влечет за собой необходимость формирования адекватного дифференцированного терапевтического подхода.

Ряд гипервоспалительных параклинических параметров (в частности высокий уровень СРБ, прокальцитонина) накладывает существенные ограничения проведения дифференциальной диагностики с рядом других системных процессов (сепсис, септический шок), что важно учитывать в реальной клинической практике.

Иммунологические особенности пациентов с MIS-C главным образом характеризуются статистически более значимой экспрессией спонтанной активности MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1). Указанный факт позволяет предполагать основную роль неспецифической макрофагальной активности и возможной дисрегуляции иммунного ответа 2-го типа в реализации иммунного ответа при MIS-C.

Отсутствие гиперпродукции базовых провоспалительных цитокинов (IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8) цитокинов позволяет поставить под сомнение теорию отсроченного «цитокинового шторма» в качестве ведущей теории патогенеза MIS-C. Кроме того, полученное отсутствие значимого обнаружения основных аутоантител не подтверждает «аутоиммунную» теорию развития MIS-C.

Учитывая особенности иммунологического ответа, а именно отсутствие гиперпродукции у пациентов с MIS-C TNF- $\alpha$  (показатель спонтанной продукции составил 4,15 (3,2; 6,7), IL-6 (показатель спонтанной продукции составил 22,49 (5,6; 49,5), возникает сомнение в необходимости широкого применения биологической терапии в виде ингибиторов интерлейкинов и/или их рецепторов. Базируясь на собственном клиническом опыте, а также на реализации успешной терапии пациентов с MIS-C в Новосибирске, наиболее рациональным подходом в терапии указанных нарушений следует считать применение системных глюкокортикостероидов в базовой иммуносупрессивной дозе (2 мг/кг по преднизолону) в силу широкого и неспецифического воздействия на звенья иммунного ответа. Указанная терапевтическая эффективность, в комплексе с территориальными особенностями здравоохранения в Новосибирске, позволяет считать именно глюкокортикостероиды, а не ВВИГ базовой терапией MIS-C.

Отсутствие тромботических осложнений, а также признаков тяжелого поражения коронарных сосудов сердца, эквивалентного БК, в сочетании с потенциальным риском развития серьезных осложнений при применении антитромботической терапии, позволяет рекомендовать использование антиагрегантов для пациентов с MIS-C лишь после анализа соотношении пользы и риска для каждого конкретного пациента, при наличии признаков тромбогенной активности. Применение антикоагулянтов также возможно, при анализе факторов

риска в сочетании с маркерами гиперкоагуляции. Анализ полученных данных позволил оптимизировать подходы к терапии пациентов с детским мультисистемным воспалительным синдромом и лег в основу написания локального клинического протокола ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3» по оказанию медицинской помощи детям с MIS-C.

Было установлено, что перенесенный MIS-C, как тяжелая патология, приводит к развитию определенных нарушений в периоде реконвалесценции, в частности к снижению качества жизни, а также формированию ряда постинфекционных синдромов. К постинфекционным нарушениям после перенесенного MIS-C относились: снижение аппетита, тошнота, нарушение стула, абдоминальные боли, сухость и боль в горле, физическая слабость, головная боль, резь и боль в глазах, заложенность носа, нарушение сна, нарушение памяти, вялость, раздражительность, гепатоспленомегалия по результатам УЗИ, боли в мышцах, боли в суставах. Проведенное исследование выявило наличие снижения качества жизни пациентов, перенесших MIS-C. В качестве средства объективизации была использована русифицированная версия опросника PedsQL Generic Core Scale. В связи с характером постинфекционных нарушений, была составлена терапевтическая программа с применением средств комплексной терапии, которая включала: назначение пробиотической добавки биологически активная добавка к пище «Биовестин» штамма *Bifidobacterium longum* MC-42, официального препарата – биологически активная добавка к пище «Кудесан», официального препарата «Янтарная кислота». Применение указанной терапевтической схемы позволило существенно снизить продолжительность и интенсивность остаточных клинических симптомов в период выявления отсроченного влияния перенесенного заболевания. Было также зафиксировано статистически значимое улучшение практически всех типов функционирования и качества жизни пациентов после проведения комплексной реабилитационной терапии по предложенному методу. Указанный способ комплексной реабилитации пациентов, перенесших MIS-C защищен патентным правом Российской Федерации.

## ВЫВОДЫ

1. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, представляет собой состояние, в основе которого лежат проявления системного воспаления. В клинической картине заболевания доминируют симптомы органного повреждения: мезаденит (91,3 %), нефрит (73,9 %), поражения нервной системы (63 %), поражения сердца (30,4 %), пневмонит (60,9 %), гепатит (56,5 %), поражения желудочно-кишечного тракта (73,9 %), нефрит (73,9 %) и полисерозит (39,1 %). Существуют территориальные особенности детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, в Новосибирске, проявляющиеся отсутствием тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы, в виде формирования коронариитов и аневризм. Указанный факт существенно отличает детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, от болезни Кавасаки и позволяет постулировать необходимость дифференцированного подхода к указанным двум нозологическим единицам.

2. Параклиническая картина детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, базируется на реализации гипервоспалительных показателей. Средние показатели составили: WBC – 18,9 (12,4; 51,3); СРБ – 128 (64; 398). В 35 % случаев был зафиксирован уровень прокальцитонина выше 2 нг/мл. Ряд параметров описывал протромбогенную активность (средние показатели D-димеров составили 1 238 (684; 7 840); Tr – 598 (157; 1 112). Указанный факт характеризует неспецифическое вовлечение сосудистого звена в воспалительный процесс. Выявленные особенности делают менее специфичными ряд показателей, что важно учитывать в дифференциальной диагностике детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, и других заболеваний с признаками системного воспаления.

3. Иммунологические особенности пациентов с детским мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19,

характеризуются статистически более значимой экспрессией спонтанной активности MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1). Данный показатель составил 40 010,8 (19 698,1; 64 812,1) при показателях 643,7 (214,6; 1 695,4) и 622,7 (214,6; 1 068,1) в группах контроля соответственно. Указанный факт позволяет предполагать определенную роль неспецифической макрофагальной активности и дисрегуляции иммунного ответа 2-го типа в реализации иммунного ответа при детском мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с COVID-19. Отсутствие гиперпродукции основных базовых провоспалительных цитокинов противоречит теории отсроченного «цитокинового шторма» в качестве ведущей теории патогенеза детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19.

4. У обследованных больных с детским мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19, не выявлен значимый уровень основных аутоантител (средние показатели составили 34,6 (8,3; 1671,3) для антител к односпиральной (денатурированной) ДНК и 30,7 (14,9; 634,8) для антител к нативной (двухспиральной) ДНК, при референсных значениях менее 20 Ед/мл), что не подтверждает «аутоиммунную» теорию развития детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19.

5. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, как тяжелая патология, приводит к развитию определенных нарушений в периоде реконвалесценции, в частности к снижению качества жизни, а также к формированию ряда постинфекционных синдромов. Применение комплексного подхода к реабилитации с применением пробиотической добавки «Биовестин» штамма *Bifidobacterium longum* MC-42 в жидкой форме в дозе, приемлемой и достаточной, зависящей от возраста пациента и степени тяжести перенесенного вирусного заболевания, а также официального препарата Биологически активная добавка к пище «Кудесан» и официального препарата «Янтарная кислота» позволяет компенсировать возникающие нарушения и может рассматриваться в качестве эффективного способа реабилитации пациентов, перенесших детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении пациентов с клиникой полиорганного повреждения и параклинической картиной гипервоспаления рационально включать детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, в дифференциальный диагностический круг. Указанные пациенты подлежат обязательному тестированию на наличие антител к SARS-CoV-2.

2. В качестве стартовой терапии пациентов с детским мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19, рационально использовать системные глюкокортикостероиды в базовых иммуносупрессивных дозировках (2 мг/кг по преднизолону). Указанная схема на территории Новосибирска продемонстрировала конкурентоспособность применению препарата иммуноглобулинов человека для внутривенного введения и пульс-терапии системными глюкокортикоидами.

3. Требуется осторожность в назначении биологических препаратов пациентам с детским мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19. Применение указанных схем терапии является потенциально возможным при наличии верификации гиперпродукции предполагаемых цитокинов у каждого конкретного пациента.

4. Антитромботическая терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты при детском мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с COVID-19, возможна по показаниям, однако требуется тщательный анализ потенциального риска. Отсутствие тромботических осложнений, а также тяжелого поражения сосудов сердца при детском мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с COVID-19, противопоставляет указанное состоянию болезни Kawasaki.

5. Рационально применение терапевтической схемы с применением пробиотической добавки «Биовестин» штамма *Bifidobacterium longum* MC-42 в жидкой форме, также официального препарата Биологически активная добавка к пище «Кудесан» и официального препарата «Янтарная кислота» с целью

реабилитации пациентов после перенесенного детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, и улучшения качества жизни указанных пациентов.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Дальнейшая работа в указанном направлении является перспективной. Требуется мониторинг случаев MIS-C, формирование единой базы данных по указанным пациентам. В рамках дальнейшего выявления причин развития MIS-C, а также установления истинного иммунопатогенеза этого состояния, представляется рациональным исследование генетических полиморфизмов у пациентов с MIS-C. Требуется длительное катamnестическое наблюдение за пациентами с детским мультисистемным COVID-19 ассоциированным синдромом, с целью выявления отсроченных влияний указанной патологии на состояния здоровья конкретного пациента, а также популяции в целом.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

|               |                                                                                                  |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| БАД           | биологически активная добавка                                                                    |
| БК            | болезнь Кавасаки                                                                                 |
| ВВИГ          | препарат иммуноглобулинов человека для внутривенного введения                                    |
| ГБУЗ НСО      | государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области                       |
| ДНК           | дезоксирибонуклеиновая кислота                                                                   |
| ИФА           | иммуноферментный анализ                                                                          |
| ОРДС          | острый респираторный дистресс-синдром                                                            |
| ПЦР           | полимеразная цепная реакция                                                                      |
| РНК           | рибонуклеиновая кислота                                                                          |
| РФ            | Российская Федерация                                                                             |
| ФБУН ГНЦ ВБ   | федеральное бюджетное учреждение науки государственный научный центр вирусологии и биотехнологии |
| ФГБОУ ВО      | федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования             |
| ФИЦ           | федеральный исследовательский центр                                                              |
| COVID-19      | новая коронавирусная инфекция                                                                    |
| IFN $\gamma$  | интерферон гамма                                                                                 |
| IL-10         | интерлейкин 10                                                                                   |
| IL-6          | интерлекин 6                                                                                     |
| IL-8          | интерликин 8                                                                                     |
| MCP-1         | моноцитарный хемотаксический белок-1                                                             |
| MIS-C         | детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19                       |
| TNF- $\alpha$ | фактор некроза опухоли альфа                                                                     |

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов, Д. Ю. Качество жизни, связанное со здоровьем детей: обзор литературы / Д. Ю. Белоусов // Качественная клиническая практика. – 2008. – № 2. – С. 28–38.
2. Болевич, С. Б. Комплексный механизм развития COVID-19 / С. Б. Болевич, С. С. Болевич // Сеченовский вестник. – 2020. – Т. 2, № 11. – С. 50–61.
3. Влияние этиотропной терапии на формирование иммунных нарушений у пациентов с COVID-19 / Е. П. Тихонова, А. А. Савченко, Т. А. Елистратова [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 61–68.
4. Горелов, А. В. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации / А. В. Горелов, С. В. Николаева, В. Г. Акимкин // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 6, № 99. – С. 57–62.
5. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение / М. Г. Кантемирова, Ю. Ю. Новикова, Д. Ю. Овсянников [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 219–229.
6. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: результаты многоцентрового исследования / Ю. Ю. Новикова, Д. Ю. Овсянников, А. А. Глазырина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2021. – № 6. – С. 23–31.
7. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): клинимоρφологические сопоставления. / Д. Ю. Овсянников, Ю. Ю. Новикова, Д. С. Абрамов [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – № 6.

– С. 119–126.

8. Иммунопатогенез мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с COVID-19, у детей / И. М. Османов, И. М. Хегай, И. И. Трунина [и др.] // Иммунология. – 2022. – Т. 43, № 1. – С. 217–223.

9. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) / М. Ю. Щелканов, А. Ю. Попова, В. Г. Дедков [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 221–246.

10. Карпович, Г. С. COVID-19 как вероятный триггерный фактор аутоиммунных заболеваний у детей / Г. С. Карпович, И. В. Куимова, Ю. С. Серова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2022. – № 1. – С. 93–100.

11. Клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика, течение и терапия детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 / Ю. Ю. Новикова, Д. Ю. Овсянников, А. А. Глазырина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 6. – С. 73–83.

12. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии / М. И. Каледа, И. П. Никишина, Е. С. Федоров, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2020. – Т. 5, № 58. – С. 469–479.

13. Кузубова, Н. А. Т2-ассоциированные заболевания: в фокусе коморбидный пациент / Н. А. Кузубова, О. Н. Титова // Медицинский совет. – 2020. – № 17. – С. 57–64.

14. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 : [Утверждено Министерством здравоохранения Российской Федерации 03 июля 2020 года]. – Москва, 2020. – Доступ из справочно-правовой системы КонсультантПлюс.

15. Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-COV-2: дифференциальный диагноз в реальной клинической практике / Н. В. Скрипченко, А. А. Вильниц, М. К. Бехтерева [и др.]

др.] // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 5. – С. 97–102.

16. Мультисистемный воспалительный синдром у подростков, временно ассоциированный с COVID-19: Клинические и лабораторные особенности / К. К. Орынбасарова, С. К. Саларбеков, Н. О. Асанова, У. А. Ускенбаева // Журнал Казахстанско-российского университета. – 2022. – № 1 (35). – С. 70–74.

17. Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 у детей, как исход легких форм заболевания / Е. В. Мелехина, А. Д. Музыка, С. В. Николаева [и др.]. – DOI:10.21055/preprints-3111890. – Текст : электронный // COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU. – 2020. – 9 с. – URL: <https://covid19-preprints.microbe.ru/files/228> (дата обращения: 25.04.2024).

18. Нарушения клеточного энергообмена и их коррекция при заболеваниях органов пищеварения у детей / Е. И. Каламбет, И. М. Османов, В. С. Сухоруков, [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 69–72.

19. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в практике неонатолога: методическое пособие для врачей-педиатров, врачей-неонатологов / В. А. Анохин, Д. И. Садыкова, А. И. Зиятдинов [и др.] – Казань : Медицина, 2020. – 47 с.

20. Особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп / Е. И. Краснова, Г. С. Карпович, Т. В. Комиссарова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 6. – С. 141–147.

21. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей / Г. С. Карпович, И. В. Куимова, А. Е. Шестаков [и др.] // Сибирский медицинский вестник. – 2022. – Т. 6, № 1. – С. 18–22.

22. Оценка результатов использования продуктов пробиотического питания у детей, посещающих детские дошкольные учреждения / Т. И. Рябиченко, В. А. Чаукина, Г. А. Скосырева [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 33–39.

23. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы / Ю. В. Лобзин, А. А. Вильниц, М. М. Костик [и др.] // Журнал инфектологии. –

2021. – Т. 13, № 1. – С. 13–20.

24. Постковидный синдром у детей / С. В. Халиуллина, В. А. Анохин, Д. И. Садыкова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 5. – С. 188–193.

25. Ретроспективный анализ случаев мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с инфекцией COVID-19, у детей в Республике Коми / Н. Н. Кораблева, О. Р. Паюсова, Е. В. Берестнев [и др.] // Современная ревматология. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 22–29.

26. COVID-19-ассоциированный вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синдром «цитокинового шторма») / Е. И. Алексеева, Р. Ф. Тепаев, И. Ю. Шилькрот [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук – 2021. – Т. 1, № 76. – С. 51–66.

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

28. Смирнов, А. В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть 1. Янтарная кислота: метаболит и регулятор метаболизма организма человека // А. В. Смирнов, О. Б. Нестерова, Р. В. Голубев // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 33–42.

29. 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 [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2023. – № 3. – С. 14–22.

30. Тамразова, О. Б. Поражение кожи у детей при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / О. Б. Тамразова, А. С. Стадникова, Е. В. Рудикова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2021. – № 1. – С. 16–24.

31. Тополянская, С. В. Фактор некроза опухоли альфа и возрастассоциированная патология / С. В. Тополянская // Архив внутренней медицины. – 2020. – Т. 10, № 6. – С. 414–421.

32. 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 // Журн. мед.-биол. исследований. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 373–381.

33. A novel pediatric multisystem inflammatory syndrome during the COVID-19 pandemic / G. Del Greco, K. Brady, B. Clark, H. Park // *Pediatr Emerg Care.* – 2020. – Vol. 36 (10). – P. 500–505.

34. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection / A. Kaushik, S. Gupta, M. Sood [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2020. – Vol. 39 (11). – P. e340–e346. DOI: 10.1097/INF.0000000000002888.

35. Addition of corticosteroids to immunoglobulins is associated with recovery of cardiac function in multi-inflammatory syndrome in children / Z. Belhadjer, J. Auriau, M. Méot [et al.] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 142 (23). – P. 2282–2284.

36. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. / LA Henderson, SW Canna, KG Friedman [et al.] // *Arthritis & Rheumatology.* – 2022. – Vol. 74 (4). – P. e1–e20. DOI: 10.1002/art.42062.

37. 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 [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395 (10239). – P. 1771–1778.

38. Anakinra for treatment-resistant Kawasaki disease: evidence from a literature review / G. Ferrara, T. Giani, M. C. Caparello [et al.] // *Paediatr Drugs.* – 2020. – Vol. 22 (6). – P. 645–652.

39. Anti-SARS-CoV-2 IgG from severely ill COVID-19 patients promotes macrophage hyper-inflammatory responses / W. Hoepel, H.-J. Chen, S. Allahverdiyeva [et al.] // *BioRxiv.* – 2020. – Vol. 13 (596). – P. 1–16.

40. Bassareo, P. P. Coronavirus disease 2019, Kawasaki disease, and

multisystem inflammatory syndrome in children / P. P. Bassareo, G. Calcaterra, V. Fanos // J. Pediatr. – 2020. – Vol. 224. – P. 184.

41. Beeching, N. J. Coronavirus disease 2019 COVID-19 : BMJ Best Practices / N. J. Beeching, T. E. Fletcher, R. Fowler. – BMJ Publishing Group, 2020. – 128 p.

42. Belkaid, Y. Homeostatic Immunity and the Microbiota / Y. Belkaid, O. Harrison // Immunity. – 2017. – Vol. 46 (4). – P. 562–576.

43. Brandt, C. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases / C. Brandt, B. K. Pedersen // J Biomed Biotechnol journal. – 2010. – Vol. 2010. – P. 520258.

44. Brat, D. J. The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis / D. J. Brat, A. C. Bellail, E. G. Van Meir // Neurooncol. – 2005. – Vol. 7 (2). – P. 122–133.

45. Brown, M. A. Functions of IL-4 and control of its expression / M. A. Brown, J. Hural // Crit Rev Immunol. – 1997. – Vol. 17. – P. 1–32.

46. Bukulmez, H. Current understanding of multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) following COVID-19 and its distinction from Kawasaki disease / H. Bukulmez // Curr Rheumatol Rep. – 2021. – Vol. 23 (8). – P. 58.

47. Buonsenso, D. Pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally related with SARS-CoV-2: immunological similarities with acute rheumatic fever and toxic shock syndrome / D. Buonsenso, F. Riitano, P. Valentini // Front Pediatr. – 2020. – Vol. 8. – P. 574.

48. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach / F. Sperotto, K. G. Friedman, M. B. F. Son [et al.] // Eur J Pediatr. – 2021. – Vol. 180. – P. 307–322.

49. Case Report: MIS-C temporarily associated with COVID-19 complicated by Reye's syndrome / F. S. Pessoa, C. B. Lacerda, V. C. Gonçalves, B. N. Tanaka // Front Pediatr. – 2021. – Vol. 16 (9). – P. 650697.

50. Cavounidis, A. Multisystem inflammatory syndrome in children: getting to the heart of the matter / A. Cavounidis, J. Alderson, M. Quastel // Nat Rev Immunol.

– 2020. – Vol. 20 (9). – Vol. 520.

51. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature / G. Aggarwal, G. Lippi, B. M. Henry // *Int J Stroke*. – 2020. – Vol. 15 (4). – P. 385–389.

52. Chang, R. K. The incidence of Kawasaki disease in the United States did not increase between 1988 and 1997 / R K. Chang // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 111. – P. 1124–1125.

53. 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 [et al.] // *Int J Infect Dis*. – 2021. – Vol. 102. – P. 319–326.

54. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome of childhood associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection / C. A. Capone, A. Subramony, T. Sweberg [et al.] // *The Journal of pediatrics*. – 2020. – Vol. 224. – P. 141–145.

55. Chen, X.-Y. TNF $\alpha$  Inhibitor may be effective for severe COVID-19: learning from toxic epidermal Necrolysis / X.-Y. Chen, B.-X. Yan, X.-Y. Man // *Ther Adv Respir Dis*. – 2020. – Vol. 14. – P. 1753466620926800. DOI: 10.1177/1753466620926800.

56. Chest CT Findings in patients with corona virus disease 2019 and its relationship with clinical features / J. Wu, X. Wu, W. Zeng [et al.] // *Invest Radiol*. – 2020. – Vol. 55 (5). – P. 257–261.

57. Children and COVID-19: State-Level Data Report / American Academy of Pediatrics [website]. – URL: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report> (date of access : 26.07.2022). – Text: electronic.

58. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 infection in children / X. Lu, L. Zhang, H. Du [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382 (17). – P. 1663–1665.

59. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease

2019: Retrospective study / T. Chen, D. Wu, H. Chen [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 26. – P. 368.

60. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 / E. Whittaker, A. Bamford, J. Kenny [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324. – P. 259–269.

61. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W. Guan, Z. Ni, Y. Hu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 1708–1720.

62. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review / J. Yasuhara, T. Kuno, H. Takagi, N. Sumitomo // *Pediatr. Pulmonol.* – 2020. – Vol. 55 (10). – P. 2565–2575.

63. Clinical features of patient infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *China Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 497–506.

64. Coronary-artery aneurysm in tocilizumab-treated children with Kawasaki's disease / T. Nozawa, T. Imagawa, S. Ito [et al.] // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 377 (19). – P. 1894–1896.

65. COVID-19 and Kawasaki disease: Novel virus and novel case / V. G. Jones, M. Mills, D. Suarez [et al.] // *Hosp Pediatr*. – 2020. – Vol. 10. – P. 537–540.

66. COVID-19 and kidney failure in the acute care setting: our experience from Seattle / R. Durvasula, T. Wellington, E. McNamara [et al.] // *Am J Kidney Dis*. – 2020. – Vol. 76 (1). – P. 4–6.

67. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents / L. Jiang, K. Tang, M. Levin [et al.] // *Lancet Infect Dis*. – 2020. – Vol. 20 (11). – P. 276–288.

68. COVID-19 Dashboard / Johns Hopkins University of Medicine. Coronavirus Resource Center [website]. – URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (date of access: 23.06.2022). – Text: electronic.

69. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children-United States, March-July 2020 / S. Godfred-Cato, B. Bryant, J. Leung [et al.] // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2020. – Vol. 69 (32). – P. 1074.

70. Cuomo, A. M. Health advisory: pediatric multi-system inflammatory

syndrome potentially associated with coronavirus disease (COVID-19) children / A. M. Cuomo, H. A. Zucker, S. Dreslin // New York State of Opportunity. Department of Health. – 2020. – Vol. 226 (1). – P. 45–54.

71. Davies, P. Addressing fundamental questions on MIS-C / P. Davies // Lancet Child Adolesc Health. – 2021. – Vol. 5 (5). – P. 310–311.

72. De Berge, M. P. Soluble, but not transmembrane, TNF- $\alpha$  is required during influenza Infection to Limit the Magnitude of immune Responses and the Extent of Immunopathology / M. P. De Berge, K. H. Ely, R. I. Enelow // J Immunol. – 2014. – Vol. 92 (12). – P. 5839–5851.

73. De Oliveira, S. Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse / S. de Oliveira, E. E. Rosowski, A. Huttenlocher // Nat. Rev. Immunol. – 2016. – Vol. 16 (6). – P. 378–391.

74. Deficiency of CXCR2, but not other chemokine receptors, attenuates autoantibody-mediated arthritis in a murine model / J. P. Jacobs, A. Ortiz-Lopez, J. J. Campbell [et al.] // Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 62 (7). – P. 1921–1932.

75. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention / B. W. Mc Crindle, A. H. Rowley, J. W. Newburger [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135 (17). – P. 927–999.

76. Differential CC chemokine-induced enhancement of T helper cell cytokine production / W. J. Karpus, N. W. Lukacs, K. J. Kennedy [et al.] // J Immunol. – 1997. – Vol. 158. – P. 4129–4136.

77. Ding, Y. Clinical Characteristics of Children with COVID-19: A Meta-Analysis / Y. Ding, H. Yan, W. Guo // Front Pediatr. – 2020. – Vol. 8. – P. 426–431.

78. Dupilumab to treat type 2 inflammatory diseases in children and adolescents / A. Licari, R. Castagnoli, A. Marseglia [et al.] // Paediatric Drugs. – 2020.

– T. 22 (3). – C. 295–310.

79. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol. 71. – P. 762–768.

80. Early combined treatment with steroid and immunoglobulin is effective for serious Kawasaki disease complicated by myocarditis and encephalopathy / K. Suga, M. Inoue, A. Ono [et al.] // *J Med Invest.* – 2016. – Vol. 63 (1–2). – P. 140–143.

81. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-infected pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382 (13). – P. 1199–1207.

82. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group / C. Salvarani, G. Dolci, M. Massari [et al.] // *JAMA Intern Med.* – 2021. – Vol. 181 (1). – P. 24–31.

83. 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 [et al.] // *Lancet Child Adolesc Health.* – 2020. – Vol. 4. – P. 662–668.

84. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19 / C. X. Guo, L. He, J. Y. Yin [et al.] // *BMC Med.* – 2020. – Vol. 18 (1). – P. 19–25.

85. Epidemiological and clinical profile of pediatric inflammatory multisystem syndrome – temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in Indian children / K. Hanalakshmi, A. Venkataraman, S. Balasubramanian [et al.] // *Indian Pediatr.* – 2020. – Vol. 357. – P. 1010–1014.

86. Epidemiology of COVID-19 among children in China / Y. Dong, X. Mo, Y. Hu [et al.] // *Pediatrics.* – 2020. – Vol. 145 (6). – P. e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702.

87. Flexible programs of chemokine receptor expression on human polarized T helper 1 and 2 lymphocytes / F. Sallusto, D. Lenig C. R. Mackay, A. Lanzavecchia // *J Exp Med.* – 1998. – Vol. 187. – P. 875–883.

88. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients /

M. Zheng, Y. Gao, G. Wang [et al.] // *Cell Mol Immunol.* – 2020. – Vol. 17 (5). – P. 533–535.

89. Gray, P. W. Structure of the human immune interferon gene / P. W. Gray, D. V. Goeddel // *Nature.* – 1982. – Vol. 298 (5877). – P. 859–863.

90. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. – London 2020 May 01. – Text: electronic // Royal College of Paediatric and Child Health : [website]. – URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatricmultisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associatedcovid-19>. (date of access: 07.04.2021).

91. Han, S. B. Macrophage activation syndrome in children with Kawasaki disease: diagnostic and therapeutic approaches / S. B. Han, S. Y. Lee // *World J Pediatr.* – 2020. – Vol. 16. – P. 566–574.

92. Handel, T. M. Heteronuclear (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N) NMR assignments and solution structure of the monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) dimer / T. M. Handel, P. J. Domaille // *Biochemistry.* – 1996. – Vol. 35. – P. 6569–6584.

93. Handel, T. M. Monocyte chemotactic protein expression during schistosome egg granuloma formation. Sequence of production, localization, contribution, and regulation / T. M. Handel, P. J. Domaille // *Am J Pathol.* – 1995. – Vol. 146. – P. 130–138.

94. Health Department-reported cases of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the United States. 2022. – Centers for Disease Control and Prevention : [website]. – URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/106439> (date of access: 25.01.2022). – Text: electronic.

95. High-resolution CT features of 17 cases of corona virus disease 2019 in Sichuan province, China / S. Zhang, H. Li, S. Huang [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 55 (4). – P. 2000334.

96. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic / S. Riphagen, X. Gomez, C. Gonzalez-Martinez [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395 (10237). – P. 1607–1608.

97. Hypertension and COVID-19 / E. L. Schiffrin, J. Flack, S. Ito [et al.] //

Am J Hypertens. – 2020. – Vol. 33 (5). – P. 373–374.

98. Immune Profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19 / L. A. Vella, J. R. Giles, A. E. Baxter [et al.] // Deep Science immunology. – 2021. – Vol. 6 (57). – P. 7570.

99. Immunological assessment of pediatric multisystem inflammatory syndrome related to coronavirus disease 2019 / S. Grazioli., F. Tavaglione, G. Torriani [et. al.] // G. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. – 2021. – Vol. 10 (6). – P. 706–713.

100. Induction of autonomous memory alveolar macrophages requires t cell help and is critical to trained immunity (November 2018) / Y. Yao, M. Jeyanathan, S. Haddadi [et al.] // Cell. – Vol. 175 (6). – P. 1634–1650.

101. Inflammatory serum biomarkers in colorectal cancer in kazakhstan population / L. Akhmaltdinova, V. Sirota, V. Zhumaliyeva [et al.] // Int J Inflam. – 2020. – Vol. 2020. – P. 9476326. DOI: 10.1155/2020/9476326.

102. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus / Z. Qian, E. A. Travanty, L. Oko [et al.] // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2013. – Vol. 48 (6). – P. 742–748.

103. Insight into the pediatric and adult dicho tomy of COVID-19: Age-related differences in the immune response to SARS-CoV-2 infection / A. Fialkowski, Y. Gernez, P. Arya [et al.] // Pediatr Pulmonol. – 2020.– Vol. 55 (10). – P. 2556–2564.

104. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study / G. Cavalli, G. De Luca, C. Campochiaro [et al.] // Lancet Rheumatol. – 2020. – Vol. 2 (6). – P. 325–331.

105. Interleukin-10 and related cytokines and receptors / S. Pestka, C. D. Krause, D. Sarkar [et al.] // Annual Review of Immunology. – 2004. – Vol. 22 (1). – P. 929–979.

106. Intestinal involvement in Kawasaki disease / C. Colomba, S. La Placa, L. Saporito [et al.] // J Pediatr. – 2018. – Vol. 202. – P. 186–193.

107. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the

Covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study / C. Poirault, A. Corsia, F. Bajolle [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369. – P. 2094.

108. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the Covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study / J. Toubiana, C. Poirault, A. Corsia [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369. – P. 2094.

109. Kone-Paut, I. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic / I. Kone-Paut, R. Cimaz // *RMD Open*. – 2020. – Vol. 6 (2). – P. 10.

110. Kwak, J. H. Significance of differential characteristics in infantile Kawasaki disease / J. H. Kwak, J. Lee, K. S. Ha // *Korean Circ J*. – 2019. – Vol. 49. – P. 755–765.

111. Lazear, H. M. Interferon- $\lambda$ : immune functions at barrier surfaces and beyond / H. M. Lazear, T. J. Nice, M. S. Diamond // *Immunity : journal*. – 2015. – Vol. 43 (1). – P. 15–28.

112. Levi, H. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A systematic review / H. Levi, R. V. Paemel, H. Filomeen // *European journal of pediatrics*. – 2021. – Vol. 180 (7). – P. 2019–2034.

113. Livingston, E. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy / E. Livingston, K. Bucher // *JAMA* – 2020. – Vol. 323 (14). – P. 1335.

114. Loomba, R. S. COVID-19 and hyperinflammatory syndrome in children: Kawasaki disease with macrophage activation syndrome in disguise? / R. S. Loomba, E. G. Villarreal, S. Flores // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12. – P. e951.

115. Management of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: a survey from the International Kawasaki Disease Registry / M. D. Elias, B. W. McCrindle, G. Larios [et al.] // *CJC Open*. – 2020. – Vol. 2 (6). – P. 632–640.

116. Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5' flanking sequence / J. Eskdale, D. Kube, H. Tesch, G. Gallagher // *Immunogenetics : journal*. – 1997. – Vol. 46 (2). – P. 120–128.

117. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview / S. L. Eshmane, S. Kremlev, S. Amini, B. E. Sawaya // J Interferon Cytokine Res. – 2009. – Vol. 29 (6). – P. 313–326.

118. Multi-inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2 in Spain / C. Moraleda, M. Serna-Pascual, A. Soriano-Arandes [et al.] // Clin Infect Dis. – 2021. – Vol. 72. – P. e397–e401. DOI: 10.1093/cid/ciaa1042.

119. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation / T. Radia, N. Williams, P. Agrawal [et al.] // Paediatr. Respir. Rev. – 2021. – Vol. 38 (35). – P. 51–57.

120. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) 2021. – Center for Disease Control and Prevention : [website]. – URL: <https://www.cdc.gov/mis/about/index.html> (date of access: 15.09.2024). – Text: electronic.

121. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study / F. Lima-Setta, M. C. Magalhães-Barbosa, G. Rodrigues-Santos [et al.] // J Pediatr (Rio J). – 2020. – Vol. 97 (3). – P. 354–361.

122. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management / N. A. Nakra, D. A. Blumberg, A. Herrera-Guerra, S. Lakshminrusimha // Children (Basel). – 2020. – Vol. 7 (7). – P. 69.

123. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), a post-viral myocarditis and systemic vasculitis – a critical review of its pathogenesis and treatment / J. C. Mc Murray, J. W. May, M. W. Cunningham, O. Y. Jones // Front Pediatr. – 2020. – Vol. 16 (8). – P. 626182.

124. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State / E. M. Dufort, E. H. Koumans, E. J. Chow [et al.] // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383 (4). – P. 347–358.

125. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review / M. Ahmed, S. Advani, A. Moreira [et al.] // E Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 26. –

P. 100527.

126. Multisystem inflammatory syndrome in children: an international survey / C. Bautista-Rodriguez, J. Sanchez-de-Toledo, B. C. Clark [et al.] // *Pediatrics*. – 2021. – Vol. 147 (2). – P. e2020024554.

127. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents / L. R. Feldstein, E. B. Rose, S. M. Horwitz [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383 (4). – P. 334–346.

128. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City / E. W. Cheung, P. Zachariah, M. Gorelik [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324 (3). – P. 294–296.

129. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report10 (30 January 2020). – World Health Organization : [website]. – URL: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480\\_2\(29.02.2020\)](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2(29.02.2020)). – Text: electronic.

130. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review / W. J. Wiersinga, A. Rhodes, A. C. Cheng [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324 (8). – P. 782–793.

131. Pediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. – Text: electronic // Royal College of Pediatrics and Child Health Guidance [website]. – URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatricmultisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associatedcovid-19> (date of access : 26.06.2022).

132. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection / M. J. Carter, M. Fish, A. Jennings [et al.] // *Nat Med*. – 2020. – Vol. 26 (11). – P. 1701–1707.

133. Presentation, treatment response and short-term outcomes in paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) / S. Felsenstein, E. Willis, H. Lythgoe [et al.] // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9. – P. 3293.

134. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased

prevalence / J. Poissy, J. Goutay, M. Caplan [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142 (2). – P. 184–186.

135. Receptor recognition by nov-el coronavirus from Wuhan: an Analysis based on decade-long structural studies of SARS / Y. Wan, J. Shang, R. Graham [et al.] // *J Virol*. – 2020. – Vol. 94 (7). – P. e00127–20.

136. Redox biology of respiratory viral infections / O. A. Khomich, S. N. Kochetkov, B. Bartosch [et al.] // *Viruses*. – 2018. – Vol. 10 (8). – P. 392.

137. Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics / J. B. Steinman, F. M. Lum, H. P. Pui-Kay [et al.] // *Proc Nat Acad Sci*. – 2020. – Vol. 117 (40). – P. 12358.

138. Review of cardiac involvement in multisystem inflammatory syndrome in children / T. Alsaied, A. H. Tremoulet, J. C. Burns [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143. – P. 78–88.

139. Richardson, S. Northwell COVID-19 research consortium. presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson, J. S. Hirsch, M. Narasimhan // *The JAMA*. – 2020. – Vol. 323 (20). – P. 2052–2059.

140. Role of host cytokine responses in the pathogenesis of avian H5N1 influenza viruses in mice / K. J. Szretter, S. Gangappa, X. Lu [et al.] // *J Virol*. – 2007. – Vol. 81 (6). – P. 2736–2744.

141. Role of procalcitonin use in the management of sepsis / C. Gregoriano, E. Heilmann, A. Molitor, P. Schuetz // *J Thorac Dis*. – 2020. – Vol. 12 (Suppl 1). – P. 5–15.

142. Ronco, C. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies / C. Ronco, T. Reis // *Nat Rev Nephrol*. – 2020. – Vol. 16 (6). – P. 308–310.

143. Rosas, I. O. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia / I. O. Rosas, N. Bräu, M. Waters // *Engl N. J Med*. – 2021. – Vol. 384 (16). – P. 1503–1516.

144. Rowley, A. H. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children / A. H. Rowley, S. T. Shulman, M. Arditi // *The Journal of clinical investigation*. – 2020. – Vol. 130 (11). – P. 5619–5621.

145. Rowley, A. H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children / A. H. Rowley // *Nat Rev Immunol*. – 2020. – Vol. 20. – P. 453–454.

146. SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment / N. Abdel-Haq, B. I. Asmar, M. P. Deza Leon [et al.] // *Eur J Pediatr*. – 2021. – Vol. 180 (5). – P. 1581–1591.

147. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020 / A. Belot, D. Antona, S. Renolleau [et al.] // *Euro Surveill*. – 2020. – Vol. 25. – P. 2001010.

148. Schoenborn, J. R. Regulation of interferon-  $\gamma$  during innate and adaptive immune responses / J. R. Schoenborn, C. B. Wilson // *Advances in Immunology*. – 2007. – Vol. 96. – P. 41–101.

149. Schroder, K. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions / K. Schroder, P. J. Hertzog, T. Ravasi // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2004. – Vol. 75 (2). – P. 163–189.

150. Sekul, E. A. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors / E. A. Sekul, E. J. Cupler, M. C. Dalakas // *Ann. Intern. Med*. – 1994. – Vol. 121. – P. 259–260.

151. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like protease induced apoptosis / C. W. Lin, K. H. Lin, T. H. Hsieh [et al.] // *FEMS Immunol Med Microbiol*. – 2006. – Vol. 46 (3). – P. 375–380.

152. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management / J. Kabeerdoss, R. K. Pilania, R. Karkhele [et al.] // *Rheumatology international*. – 2020. – Vol. 41 (1). – P. 19–32.

153. Shulman, S. T. Pediatric coronavirus disease-2019-associated multisystem

inflammatory syndrome. / S. T. Shulman // J Pediatric Infect Dis Soc. – 2020. – Vol. 9 (3). – P. 285–286.

154. Similarities and differences between the immunopathogenesis of COVID-19-related pediatric multisystem inflammatory syndrome and Kawasaki disease / A. Esteve-Sole, J. Anton, R. M. Pino-Ramirez [et al.] // J Clin Invest. – 2021. – Vol. 131. – P. e144554. doi: 10.1172/JCI144554.

155. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV / Y. Chen, Y. Guo, Y. Pan [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2020. – Vol. 525 (1). – P. 135–140.

156. Superantigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation / M. H. Cheng, S. Zhang, R. A. Porritt [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2020. – Vol. 117 (41). – P.25254-62.

157. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease / A. N. Gandhi, L. B. Bennett, M. H. N. Graham [et al.] // Nature Reviews Drug Discovery. – 2016. – Vol. 15 (1). – P. 35–50.

158. Tezer, H. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children / H. Tezer, T. Bedir // Turk. J. Med. Sci. – 2020. – Vol. 50 (SI-1). – P. 592–603.

159. The coordinated action of CC chemokines in the lung orchestrates allergic inflammation and airway hyper1-responsiveness / JA.Gonzalo CM.Lloyd D.Wen [et al.] // J Exp Med. – 1998. – Vol. 188. – P. 157–167.

160. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 / C. Consiglio, N. Cotugno, F. Sardh [et al.] // Cell press. – 2020. – Vol. 183 (4). – P. 968–981.

161. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases COVID-19-China // CCDC Weekly. – 2020. – Vol. 2. – P. 1–10.

162. The pathology and pathogenesis of experimental severe acute respiratory syndrome and influenza in animal models / J. M. A. van den Brand, B. L. Haagmans, D. van Riel [et al.] // J Comp Pathol. – 2014. – Vol. 151 (1). – P. 83–112.

163. Therapeutic Management of Hospitalized Children With MIS-C, Plus a Discussion on MIS-A / Semantic Scholar: A free, AI-powered research tool for scientific literature : [website]. – URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Therapeutic-Management-of-Hospitalized-Children-a/aab426d8d081254ff9a4324e1d4a5e00a40d1cea>. – Text: electronic.
164. Time to change the paradigm of computed tomography Pulmonary embolism in patients with COVID-19 / D. C. Rotzinger, C. Beigelman-Aubry, C. von Garnier, S. D. Qanadli // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 190. – P. 58–59.
165. Tissue-specific macrophage responses to remote injury impact the outcome of subsequent local immune challenge (November 2019) / F. F. Hoyer, K. Naxerova, M. J. Schloss [et al.] // *Immunity.* – Vol. 51 (5). – P. 899–914.
166. Van Coillie, E. The MCP/eotaxin subfamily of CC chemokines / E. Van Coillie, J. Van Damme, G. Opdenakker // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 1999. – Vol. 10. – P. 61–86.
167. Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea / W. B. Park, N. J. Kwon, S. J. Choi [et al.] // *J. Korean Med. Sci.* – 2020. – Vol. 35 (7). – P. 84.
168. Wilson, M. E. Travelers give wings to novel coronavirus (2019-nCoV) / M. E. Wilson, L. H. Chen // *J. Travel. Med.* – 2020. – Vol. 27 (2). DOI: 10.1093/jtm/taaa015.
169. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. / Z. Wu, J. M. McGoogan // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323 (13). – P. 1239–1242.
170. Xiao, L. The key molecule for un-derstanding the pathophysiology of severe and critical conditions of COVID-19: Demon or Angel? / L. Xiao, H. Sakagami, N. Miwa // *ACE2: Viruses.* – 2020. – Vol. 12 (5). – P. 491.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

|     |                                                                                                                         |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1.  | Рисунок 1 – Дизайн исследования. ....                                                                                   | С. 29 |
| 2.  | Рисунок 2 – Синдромальная характеристика пациентов с MIS-C (данные представлены в %). ....                              | С. 36 |
| 3.  | Рисунок 3 – Слизисто-кожный синдром при MIS-C. ....                                                                     | С. 37 |
| 4.  | Рисунок 4 – Слизисто-кожный синдром при MIS-C. ....                                                                     | С. 38 |
| 5.  | Рисунок 5 – Слизисто-кожный синдром при MIS-C. ....                                                                     | С. 38 |
| 6.  | Рисунок 6 – Слизисто-кожный синдром при MIS-C. ....                                                                     | С. 39 |
| 7.  | Рисунок 7 – Слизисто-кожный синдром при MIS-C. ....                                                                     | С. 39 |
| 8.  | Рисунок 8 – Поражения органов и систем при MIS-C (данные представлены в %). ....                                        | С. 40 |
| 9.  | Рисунок 9 – Спонтанная и стимулированная белками SARS-CoV-2 продукция IFN $\gamma$ у пациентов исследуемых групп. ....  | С. 54 |
| 10. | Рисунок 10 – Стимулированная митогеном продукция IFN $\gamma$ у пациентов исследуемых групп 5. ....                     | С. 54 |
| 11. | Рисунок 11 – Спонтанная и стимулированная белками SARS-CoV-2 продукция TNF- $\alpha$ у пациентов исследуемых групп. ... | С. 56 |
| 12. | Рисунок 12 – Стимулированная митогеном продукция TNF- $\alpha$ у пациентов исследуемых групп. ....                      | С. 56 |
| 13. | Рисунок 13 – Спонтанная и стимулированная белками SARS-CoV-2 продукция IL-6 у пациентов исследуемых групп. ....         | С. 58 |
| 14. | Рисунок 14 – Стимулированная митогеном продукция IL-6 у пациентов исследуемых групп. ....                               | С. 58 |
| 15. | Рисунок 15 – Спонтанная и стимулированная белками SARS-CoV-2 продукция IL-8 у пациентов исследуемых групп. ....         | С. 60 |
| 16. | Рисунок 16 – Стимулированная митогеном продукция IL-8 у пациентов исследуемых групп. ....                               | С. 60 |
| 17. | Рисунок 17 – Спонтанная и стимулированная белками SARS-CoV-2 продукция IL-10 у пациентов исследуемых групп. ...         | С. 62 |

18. Рисунок 18 – Стимулированная митогеном продукция IL-10 у пациентов исследуемых групп. . . . . С. 62
19. Рисунок 19 – Спонтанная и стимулированная белками SARS-CoV-2 продукция MCP-1 у пациентов исследуемых групп. . . С. 64
20. Рисунок 20 – Стимулированная митогеном продукция MCP-1 у пациентов исследуемых групп. . . . . С. 64
21. Рисунок 21 – Характеристика качества жизни пациентов, перенесших MIS-C в возрасте 2–4 лет до и после проведения комплексной терапии. . . . . С. 84
22. Рисунок 22 – Характеристика качества жизни пациентов, перенесших MIS-C в возрасте 5–7 лет до и после проведения комплексной терапии. . . . . С. 84
23. Рисунок 23 – Характеристика качества жизни пациентов, перенесших MIS-C в возрасте 8–12 лет до и после проведения комплексной терапии. . . . . С. 85
24. Таблица 1 – Основные показатели общего анализа крови у пациентов с MIS-C. . . . . С. 43
25. Таблица 2 – Основные биохимические показатели сыворотки крови пациентов с MIS-C. . . . . С. 43
26. Таблица 3 – Основные показатели общего анализа мочи пациентов с MIS-C. . . . . С. 44
27. Таблица 4 – Основные показатели коагулограммы у пациентов с MIS-C. . . . . С. 45
28. Таблица 5 – Данные продукции IFN $\gamma$  у пациентов исследуемых групп. . . . . С. 53
29. Таблица 6 – Данные продукции TNF- $\alpha$  у пациентов исследуемых групп. . . . . С. 55
30. Таблица 7 – Данные продукции IL-6 у пациентов исследуемых групп. . . . . С. 57
31. Таблица 8 – Данные продукции IL-8 у пациентов исследуемых

|     |                                                                                                                                                                                           |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|     | групп. ....                                                                                                                                                                               | С. 59 |
| 32. | Таблица 9 – Данные продукции IL-10 у пациентов исследуемых групп. ....                                                                                                                    | С. 61 |
| 33. | Таблица 10 – Данные продукции MCP-1 у пациентов исследуемых групп. ....                                                                                                                   | С. 63 |
| 34. | Таблица 11 – Уровни аутоантител у пациентов группы 1 (MIS-C)..                                                                                                                            | С. 67 |
| 35. | Таблица 12 – Терапевтический консенсус лечения MIS-C. ....                                                                                                                                | С. 12 |
| 36. | Таблица 13 – Данные по дозировке пробиотической добавки «Биовестин», назначаемой при функциональных нарушениях средней и тяжелой степени тяжести. ....                                    | С. 79 |
| 37. | Таблица 14 – Дозировка официального препарата биологически активная добавка к пище «Кудесан» в зависимости от возраста. ...                                                               | С. 79 |
| 38. | Таблица 15 – Данные по продолжительности и интенсивности остаточных клинических симптомов у пациентов, перенесших MIS-C, до и после проведения комплексной реабилитационной терапии. .... | С. 80 |
| 39. | Таблица 16 – Изменение показателей функционирования и качества жизни у пациентов, перенесших MIS-C, в объединенной выборке (n = 49). ....                                                 | С. 81 |
| 40. | Таблица 17 – Изменение показателей функционирования и качества жизни у пациентов, перенесших MIS-C, возрасте 2–4 лет (n = 10). ....                                                       | С. 82 |
| 41. | Таблица 18 – Изменение показателей функционирования и качества жизни у пациентов, перенесших MIS-C, возрасте 5–7 лет (n = 22). ....                                                       | С. 82 |
| 42. | Таблица 19 – Изменение показателей функционирования и качества жизни у пациентов, перенесших MIS-C, возрасте 8–12 лет (n = 17). ....                                                      | С. 83 |