

Карпович Глеб Сергеевич

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

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Куимова Ирина Валентиновна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Тихонова Елена Петровна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО, заведующий кафедрой)

доктор медицинских наук, профессор

Анохин Владимир Алексеевич

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских инфекций, заведующий кафедрой)

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека» (г. Москва)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 года в «_____» часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <https://new.ngmu.ru/dissers/get-file/4651>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

И. В. Куимова

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. 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 масштабной в новейшей истории пандемии (Livingston E. et al., 2020; World Health Organization, 2020). Помимо колоссальной нагрузки на систему здравоохранения по количеству новых случаев заболевания, пандемия COVID-19 характеризовалась большим количеством пациентов с органным поражением, требовавших высокотехнологичной медицинской помощи и интенсивной терапии. Частота встречаемости SARS-CoV-2 у детей, по данным различных источников, составляет от 2 до 5 % (Ding Y et al., 2020; Guo C. X. et al., 2020). Первые сообщения о заболевании детей с клиническими проявлениями, похожими на болезнь Kawasaki (СК) и признаками токсического шока, появились в апреле 2020 года в Соединенном Королевстве (Riphagen S. et al., 2020). С тех пор постоянно увеличивается количество сведений о детях с подобным синдромом в различных регионах мира (Lima-Setta F. et al., 2020; Константинова Ю. Е. и др., 2023; Хацук А. С. и др., 2022). 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 (Consiglio C. et al., 2020; Лобзин Ю. В. и др., 2021).

MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, рассматривается как тяжелое проявление или осложнение COVID-19 у детей (Colomba C et al., 2018; Cuomo A. M. et al., 2020). Данный синдром характеризуется развитием полиорганного повреждения, приводящего к развитию дисфункции различных органов и систем. В целом при MIS-C отмечается благоприятный прогноз, но в 0,5–1,0 % случаев возможен тяжелый вариант с летальным исходом (Кораблева Н. Н. и др., 2023; Кантемирова М. Г., и др., 2020; Cheung E. W. et al., 2020). Патогенез MIS-C в настоящее время недостаточно изучен. Данные относительно причин мультиорганного повреждения после перенесенной COVID-19 инфекции разрознены и противоречивы, подходы к терапии до настоящего времени полностью не определены и дискуссионны. 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 с MIS-C

постоянно обновляются. Отсутствует единая база данных относительно пациентов с указанной нозологией. Проблема MIS-C носит мультидисциплинарный характер (Jacobs J. P. et al., 2021; Schiffrin E. L. et al., 2020). Критерии для определения показаний к назначению разных схем терапии пациентов с MIS-C до настоящего момента не разработаны (Moraleda C. et al., 2020; Wiersinga W. J. et al., 2020).

Многие вопросы, касающиеся патогенеза клинических проявлений и течения MIS-C, до настоящего времени изучены недостаточно, не отработаны четкие критерии диагностики, тактика ведения и лечения указанного патологического состояния.

Цель исследования. Установить клиничко-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 γ , TNF- α , 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 клиничко-лабораторные особенности детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 инфекцией в Новосибирской области. Впервые проведена комплексная оценка цитокиновой variability 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 гипervоспалительных 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 γ , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10), что не соответствует цитокиновому профилю при реализации

«цитокинового шторма».

Степень достоверности результатов исследования. 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, из них 3 статьи в журналах категории К1, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, 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. Отбор участников исследования, анализ эпидемиологических, клинических и лабораторных параметров, создание электронной базы данных, взятие материала от больных на исследования, анализ, обобщение и статистическая обработка собственных результатов проведены автором самостоятельно. Диссертант участвовал во всех этапах обсуждения полученных результатов и их опубликования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Больные находились на лечении в инфекционных отделениях ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 3» г. Новосибирска (главный врач – канд. мед. наук Комиссарова Т. В.). От официальных представителей всех пациентов 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 утверждена на заседании локального этического комитета НГМУ, 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.

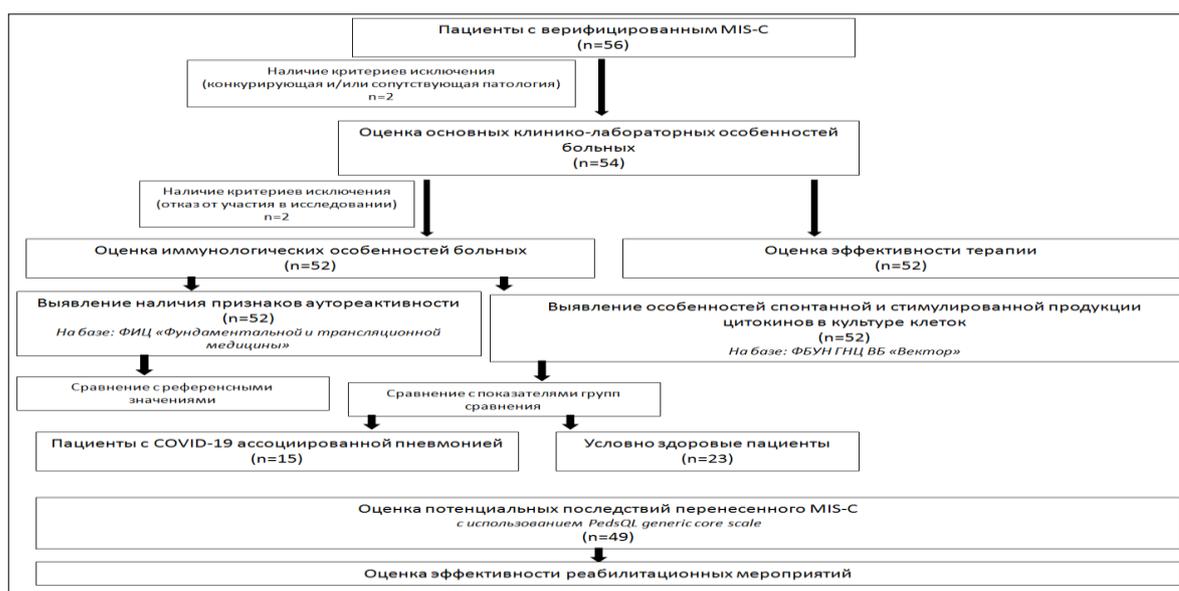


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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. 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, изучались потенциальные последствия перенесенного MIS-C. Выявление потенциальных последствий перенесенного MIS-C осуществлялось путем клинического осмотра и анкетирования пациентов в интервале 4–6 недель после перенесенного заболевания. Для верификации постинфекционных нарушений 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, 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 по вышеуказанным методам.

Общеклинические методы. Обследование больных включало:

- 1) сбор жалоб;
- 2) сбор анамнеза болезни;
- 3) сбор анамнеза жизни с учетом 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.

Методы стандартной лабораторной диагностики. Исследование общего развернутого анализа крови осуществлялось на гематологическом автоматическом анализаторе D*4500, производитель *Beckman 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.

Методы иммунологической диагностики. COVID-19 ассоциированный генез состояния

верифицировали при помощи определения специфических 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 иммуно-ферментного 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».

Осуществлялось 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 М, 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 М NaCl; 1 mM MgCl₂; 5 mM меркаптоэтанол-2; 5 % глицерин); 3 – стандартный митоген.

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. Описательная статистика: для количественных переменных определяли медиану и квартили, данные представлены в виде – Me (25; 75). Для качественных – определяли доли, данные представлены в процентах. Достоверность различий определяли с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни (*U*-критерий) и Пирсона (χ^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 $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Манифестация MIS-C отмечалась, как правило, на 2–4 неделе (реже на 7–8 неделе) после упоминания в анамнезе о случае верифицированного COVID-19 и/или респираторной инфекции, клинически похожей на инфекцию, вызываемую SARS-CoV-2. Большинство пациентов с MIS-C (78 % случаев) имели семейный очаг COVID-19, в 22 % установить источник инфицирования не удалось. Острая инфекция COVID-19 протекала в легкой форме, либо отсутствовали какие-либо симптомы заболевания, и детектировалась лишь по положительным результатам

молекулярно-генетического тестирования (ПЦР на РНК SARS-CoV-2).

Половой состав характеризовался равновероятной встречаемостью как женского, так и мужского пола (25 девочек (45 %), 29 мальчиков (55 %)). По данным мировой литературы в структуре заболеваемости MIS-C наблюдается значительное преобладание мужского пола (Dufort E. M. et al.). Указанный факт может объясняться гендерными региональными особенностями территории проводимого исследования. Средний возраст же составил 6 (2; 11) лет, что соответствует общемировым показателям (Feldstein L. R. et al.). Клиническая картина у пациентов с MIS-C характеризовалась проявлениями полиорганного повреждения. Основным синдромом при MIS-C являлся выраженный интоксикационный со стойкой лихорадкой пиретического уровня. Средние показатели лихорадки составили 39,6 °C (38,9 °C; 40,0 °C). Длительность лихорадочного периода составляла 6 (4; 9) дней.

Слизисто-кожный синдром характеризовался токсическо-воспалительной направленностью. Отмечались «летучие» проявления эритемы (у 45 пациентов; 83,3 %), инфраорбитальная пастозность (у 43 больных; 79,6 %), отеки дистальных отделов конечностей (у 37; 68,5 %), склерит (у 51; 94,4 %) и конъюнктивит (у 49; 90,7 %), «сосочковость» языка (у 48; 88,8 %). У всех больных имелись кожные проявления в виде обильных высыпаний пятнистого, либо уртикарного характера по всей поверхности кожных покровов, без четко выраженной локализации. У 3 пациентов (5,6 %) зафиксированы явления локального эпидермолиза. Длительность кожных проявлений зависела от сроков назначения комплексной терапии, в среднем составляла 5 (3; 8) дней.

Выявлена высокая частота развития повреждения органов желудочно-кишечного тракта при MIS-C, что соотносится с общемировыми данными и свидетельствует о высокой потенциальной роли ЖКТ в патогенезе MIS-C (Kaushik A. et al., Lu X., Zhang L. et al., Новикова Ю. Ю. и др.) Развитие диареи регистрировалось у 38 пациентов (70,4 %), признаки панкреатита и/или реактивные изменения поджелудочной железы – у 32 пациентов (59,3 %). Одним из наиболее частых проявлений MIS-C являлся неспецифический мезаденит – у 50 пациентов (92,5 %), у 48 детей (89,2 %) – острый болевой абдоминальный синдром, длительность которого варьировала от 1 до 3 суток. Изменения в легких носили классический характер альвеолярной патологии в виде реактивных инфильтративных изменений. Последние чаще регистрировались в базальных отделах легких, что демонстрирует вазоассоциированный генез подобных изменений. У 8 пациентов (14,8 %) имелись признаки дыхательной недостаточности, 5 пациентам (9,3 %) требовалась респираторная поддержка, в большинстве случаев (у 46 пациентов; 85,2 %) дыхательная недостаточность не отмечалась.

Патология почек 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 и развития острого почечного повреждения у пациентов при MIS-C не зафиксировано.

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

Неврологические проявления у пациентов проявлялись эмоциональной сглаженностью, сонливостью, апатичностью. Механизм указанных нарушений, вероятно, обусловлен общетоксическим воздействием на ткань головного мозга продуктов гипервоспаления, а также реализацию комплексного проявления системного васкулита в виде неспецифического поражения церебральных сосудов (церебральный васкулит).

Отмечен относительно низкий процент вовлечения в патологический процесс MIS-C сердца (30,4 %). Поражения сердца, как правило, характеризовались развитием перикардиальных изменений с умеренным выпотом в полость перикарда (у 16 пациентов; 29,6 %), снижением фракции выброса ниже 55 % (у 1 ребенка; 1,8 %). Не выявлено грубой патологии со стороны сердца, развития коронаритов и 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 (Alsaied T, et al.; Mc Crindle B. W. et al., Sperotto F.) Указанный факт позволяет высказать определенные сомнения в истинном вазодеструктивном процессе при MIS-C, аналогичном БК. Выявленные клинические синдромы отвечают концепции мультисистемного воспаления.

Лабораторные проявления MIS-C носили яркую воспалительную направленность. В общем анализе крови 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 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. Значения, связанные с эритроцитарным ростом, редко давали существенные изменения.

В биохимическом анализе крови выявлены признаки высокой гуморальной активности по экстремально высоким показателям СРБ (средние значения составили 128 (64; 398).

Отмечалось проявление умеренного цитолитического синдрома, низкий уровень общего белка, преимущественно за счет альбуминовой фракции. В 35 % случаев зафиксирован высокий уровень прокальцитонина (более 2 нг/мл). Указанный биомаркер в последнее время рассматривается в качестве основного лабораторного маркера септических состояний (Cavounidis A. et al., 2020; Hoerpel W. et al., 2020). Учитывая тот факт, что повышение уровня прокальцитонина выявляется и у пациентов с MIS-C, в том числе и у пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19, на фоне развития полиорганного поражения, создаются определенные трудности дифференциальной диагностики указанных выше состояний.

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, что 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. Изучение механизмов иммунной дисрегуляции в патогенезе MIS-C производилось выявлением 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). Все пациенты группы 1 имели высокие уровни IgG антител к SARS-CoV-2. Средние показатели коэффициента позитивности составили – 16,7 (12,4; 19,8). Статистически значимые различия у пациентов исследуемых групп были зафиксированы по продукции моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1). Цитокин относится к группе CC-хемокинов (β -хемокинов), является наиболее значимым 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 (Cavounidis A. et al., 2020). Данные сравнения продукции MCP-1 представлены в Таблице 1, на Рисунках 2 и 3.

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

Группы	Параметры	Спонтанная	Стимуляция S-белком	Стимуляция N-белком	Стимуляция митогеном
1	2	3	4	5	6
Группа 1 (n = 52)	Me (25; 75)	40 010,82 (19 698,1; 64 812,1)	3 734,94 (2 018,3; 6 775,5)	7 672,22 (4 357,5; 16 560,6)	2 423,7 (1 461,8; 4 474,2)

Продолжение Таблицы 1

1	2	3	4	5	6
Группа 2 (n = 15)	Me (25; 75)	643,7 (214,6; 1 695,4)	14 909,53 (11 133,9; 19 300,4)	6 708,13 (4 433,6; 9 803,8)	2 519,23 (1 654,1; 5 412,6)
Группа 3 (n = 23)		622,7 (214,6; 1 068,1)	17 382,39 (10 253,3; 35 098,3)	18 350,31 (11 639,5; 30 233,5)	3 805,39 (2 500,0; 6 011,8)
(Группа 1/ Группа 2)	p (U-критерий Манна – Уитни)	0,0000→	0,0000→	0,45	0,85
(Группа 1/ Группа 3)		0,0000→	0,0000→	0,00048	0,073
(Группа 2/ Группа 3)		0,48	0,23	0,0000→	0,31

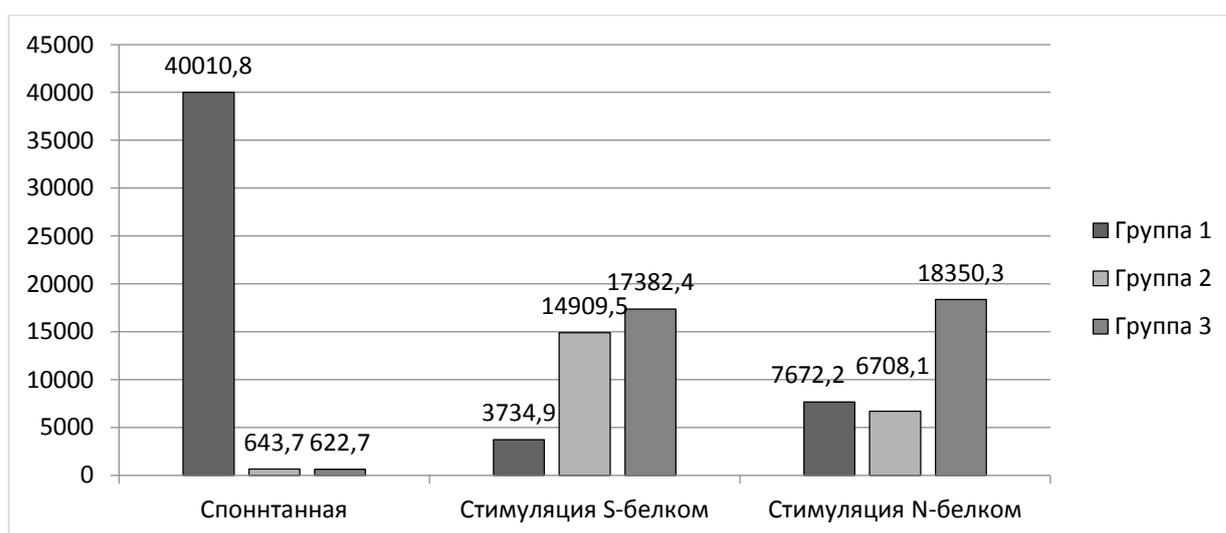


Рисунок 2 – Спонтанная и стимулированная белками SARS-CoV-2 продукция MCP-1 у пациентов исследуемых групп

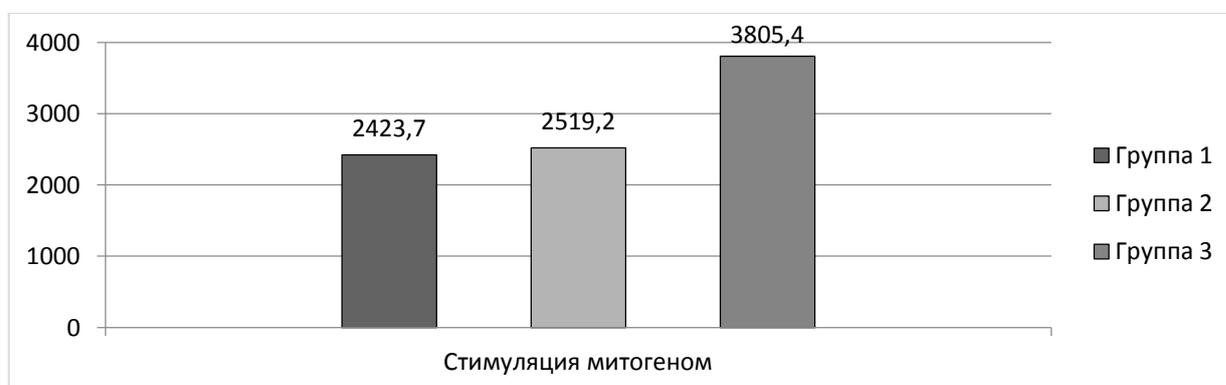


Рисунок 3 – Стимулированная митогеном продукция MCP-1 у пациентов исследуемых групп

Полученные в результате исследования данные, существенно отличаются от ожидаемых. У пациентов с MIS-C не зафиксировано ожидаемой гиперпродукции основных провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- α и др.), что ставит под сомнение потенциальную теорию о развитии иммунопатологических нарушений («цитокиновый шторм»), схожих с острой тяжелой COVID-19 инфекцией.

Зарегистрированы статистически значимые различия ($p \rightarrow 0$) между пациентами исследуемых групп по спонтанной продукции MCP-1. Данный цитокин является одним из самых активных хемоаттрактантов, играет значительную роль в модуляции врожденного неспецифического иммунитета. Помимо рекрутирования и направления фагоцитарного звена, ряд доказательств указывают на то, что MCP-1 может влиять на Т-клеточный иммунитет. Во-первых, экспрессия MCP-1 связана с развитием поляризованных ответов Th2 (Rowley A. H., 2020; Rowley A. H. et al., 2020), и определяется влиянием, усиливающим секрецию IL-4 Т-клетками (Sallusto F. et al., 1998). Во-вторых, при Th2-иммуноопосредованных заболеваниях, таких как астма, MCP-1 экспрессируется на высоких уровнях, и его нейтрализация на животных моделях облегчает течение болезни (Gonzalo J. A. et al., 1998). В отличие от других хемокинов семейства CC, которые запускают фенотип Th1 при взаимодействии с CCR5 на Т-хелперных клетках (Verdoni L. et al., 2020), 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 клеток. Похоже, что MCP-1 также может напрямую активировать промотор IL-4, т. к. продукция IL-4 увеличивается в клетках в присутствии MCP-1. Более высокий уровень MCP-1 усиливает ответ Th2 типа (Cheung E. W. et al., 2018). Взаимное ингибирование между цитокинами Th1 и Th2, такими как IL-4, является основным фактором, который управляет дифференцировкой Th2 и ингибирует развитие клеток, секретирующих IFN- γ (Dong Y. et al., 2020), что может быть важно для эффективной регуляции иммунного ответа в целом.

Выраженная продукция MCP-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. В последнее время отмечаются серьезные изменения в понимании указанного иммунопатологического процесса. 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 (Кузубова Н. А. и др., 2020; Namita A. et al., 2016). 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 (Licari A. et al., 2020), складываются предпосылки для рассмотрения абсолютно нового патогенеза развития MIS-C. Указанный факт требует дальнейшего детального изучения.

Существенные различия в продукции MCP-1 зафиксированы при спонтанной продукции, что вероятно объясняется генетически обусловленными детерминантами. Наличие 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 объясняет 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 2.

Таблица 2 – Уровни аутоантител у пациентов группы 1 (MIS-C)

Показатели	Группа 1 (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, аутоиммунный генез нарушений представлялся потенциально возможным. Полученная незначимая циркуляция базовых маркеров аутоагрессии в нашем исследовании не подтвердила эту теорию.

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.

Протоколы терапии MIS-C, реализованные до настоящего времени, по сути представляют собой экстраполяцию подходов к терапии БК на пациентов с MIS-C. Однако, очевидно, что указанные состояния не являются тождественными при определенной схожести клинической и параклинической картины. Кроме того, в нашем исследовании имелись существенные различия в клинической картине MIS-C, по сравнению с общемировой статистикой: фактически отсутствовало развитие тяжелого поражения сердца (значимое

снижении фракции выброса лишь в 2 % случаев), поражение коронарных артерий и развитие аневризм. У 80 % пациентов наблюдалась стойкая тенденция к артериальной гипотонии, но ни один из пациентов не требовал назначения вазопрессоров и/или инотропов, а указанная гипотония корректировалась посредством волемической коррекции, методом инфузионной терапии (кристаллоиды) и поддержанием онкотического давления путем дотации белковых субстратов (инфузия альбумина).

Следует отметить, что у исследуемой когорты пациентов не зафиксировано ни одного случая тромботических осложнений, а маркеры тромбогенной готовности и гиперкоагуляции носили транзиторный характер и приходили в пределы референсных значений при купировании основных клинических симптомов.

Наш опыт ведения пациентов с MIS-C демонстрировал выраженный положительный ответ на применение системных глюкокортикостероидов 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 было оправдано. Стратификация риска при применении такой терапии позволяет значительно снизить частоту нежелательных реакций, которые облигатно фиксируются при проведении пульс-терапии и/или применении высокодозных иммуноглобулинов.

Гипервоспалительный процесс с развитием полиорганного поражения при манифестировании MIS-C не может оставлять состояние здоровья пациентов интактным. При проведении катамнестического наблюдения за детьми, перенесшими MIS-C, через 1,5–2,0 месяца после завершения базового курса лечения выявлены признаки отсроченного влияния перенесенного заболевания в виде остаточных нарушений функционального состояния желудочно-кишечного тракта, системы органов дыхания, системы иммунного реагирования. Были отмечены такие клинические симптомы, как: 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. Микробиота вносит жизненно важный вклад в энергетический гомеостаз, обмен веществ, состояние кишечного эпителия, иммунологическую активность организма, включая его реагирование на инфекционные заболевания. Частота вовлечения органов ЖКТ в патологический процесс при MIS-C диктует необходимость разработки методов коррекции постинфекционных нарушений. Современные

исследования, апробированные на практике, свидетельствуют о том, что изменения функции ЖКТ влияют на микробиоту человека и отражают качество жизни пациентов (Рябиченко Т. И. и др., 2019; Тихонова Е. П. и др., 2022). В связи с выявленными постинфекционными нарушениями разработана терапевтическая программа с включением средств лечебного питания: назначение пробиотической активной добавки к пище «БИОВЕСТИН» штамма *Bifidobacterium longum* МС-42, официального препарата – биологически активной добавки к пище «Кудесан», официального препарата «Янтарная кислота». В Таблице 3 представлены данные по продолжительности и интенсивности остаточных клинических симптомов до и после проведения комплексной терапии по заявленному способу.

Таблица 3 – Данные по продолжительности и интенсивности остаточных клинических симптомов у пациентов, перенесших MIS-C, до и после проведения комплексных реабилитационных мероприятий

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)	$\leq 0,0001$

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). Данные представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – 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)	р (парный двусторонний критерий Уилкоксона)
Физическое функционирование	62,5 (56,3; 75)	84,4 (70,0; 90,6)	≤ 0,0001
Эмоциональное функционирование	60 (50; 70)	75 (65; 85)	≤ 0,0001
Социальное функционирование	93,8 (85; 100)	100 (90; 100)	0,0003
Учебное функционирование	60 (50; 70)	80 (70,0; 90,0)	≤ 0,0001
Психологическое функционирование	70 (65,0; 78,3)	81,7 (76,7; 88,3)	≤ 0,0001
Качество жизни (общая оценка)	69,6 (63,0; 73,9)	82,6 (77,2; 88)	≤ 0,0001

После проведенного курса комплексной реабилитационной терапии отмечено значительное и статистически значимое улучшение различных типов функционирования и улучшения общего качества жизни как интегрального показателя.

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 Kawasaki 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 гиперовоспалительных 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; 1 671,3) для антител к односпиральной (денатурированной) ДНК и 30,7 (14,9; 634,8) для антител к нативной (двуспиральной) 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп / Е. И. Краснова, Г. С. Карпович, Т. В. Комиссарова [и др.] // **Педиатрия им.**

Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 6. – С. 141–147.

2. Поражения желудочно-кишечного тракта при различных вариантах течения COVID-19 у детей / **Г. С. Карпович**, И. В. Куимова, А. Е. Шестаков [и др.] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2021. – Т. 190, № 6. – С. 18–28.

3. Клинико-иммунологические параллели у детей, больных COVID-19 / О. О. Обухова, **Г. С. Карпович**, Т. И. Рябиченко [и др.] // **Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.** – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 25–31.

4. Особенности лабораторных показателей у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, связанным с SARS-CoV-2 / О. О. Обухова, Т. И. Рябиченко, **Г. С. Карпович** [и др.] // **Сибирский научный медицинский журнал.** – 2022. – Т. 42, № 5. – С. 61–68.

5. 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.

6. **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. Актуальные вопросы.** – 2022. – № 1. – С. 93–100.

7. Определение спонтанной и стимулированной продукции цитокинов в культуре клеток у пациентов с COVID-19 ассоциированным мультисистемным воспалительным синдромом / **Г. С. Карпович**, И. В. Куимова, Т. И. Рябиченко [и др.] // **Детские инфекции.** – 2024. – Т. 23, № 4. – С. 29–34.

8. Исследование маркеров аутоиммунизации у пациентов с COVID-19 ассоциированным мультисистемным воспалительным синдромом / **Г. С. Карпович**, И. В. Куимова, Т. И. Рябиченко [и др.] // **Сибирский медицинский вестник.** – 2024. – Т. 8, № 3. – С. 39–44.

9. **Патент № 2793833 С1** Российская Федерация, МПК А61К 35/745, А61К 31/122, А61К 31/194. Способ комплексной терапии пациентов детского возраста с вирусной инфекцией с использованием продуктов пробиотического питания : № 2021134977 : заявл. 29.11.2021 : опубл. 06.04.2023 / Рябиченко Т. И., Обухова О. О., Скосырева Г. А., [и др., включая **Карпович Г. С.**] ; заявитель и патентообладатель Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ) – 20 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БК	–	болезнь Кавасаки
ВВИГ	–	препарат иммуноглобулинов человека для внутривенного введения
ДНК	–	дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА	–	иммуноферментный анализ
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РФ	–	Российская Федерация
РНК	–	рибонуклеиновая кислота
MIS-C	–	детский мультисистемный COVID-19 ассоциированный синдром
COVID-19	–	новая коронавирусная инфекция
ОРДС	–	острый респираторный дистресс-синдром
TNF- α	–	фактор некроза опухоли альфа
IFN γ	–	интерферон гамма
IL-6	–	интерлекин 6
IL-8	–	интерликин 8
IL-10	–	интерлейкин 10
MCP-1	–	моноцитарный хемотаксический белок-1
БАД	–	биологически активная добавка