

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
«ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ» ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА**

На правах рукописи

САБИНИНА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕРАПИИ КРИТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ
(МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА)**

3.1.22. Инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., доцент Мелехина Е.В.

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Мультивоспалительный синдром – критическая форма новой коронавирусной инфекции у детей	14
1.2. Современные представления о патогенезе мультисистемного воспалительного синдрома у детей.....	18
1.3. Современные представления о клинических и лабораторных особенностях мультисистемного воспалительного синдрома у детей.....	20
1.4. Изучение эндотелиальной дисфункции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.....	24
1.5. Методы терапии мультисистемного воспалительного синдрома, плазмаферез в лечении новой коронавирусной инфекции.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
ГЛАВА 3. ЧАСТОТА РЕГИСТРАЦИИ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРИОДА ПАНДЕМИИ COVID-19.....	50
3.1 Частота регистрации случаев мультисистемного воспалительного синдрома у детей	50
3.2 Клинические характеристики пациентов с новой коронавирусной инфекцией, включая его критическую форму – мультисистемный воспалительный синдром	52
3.3 Особенности поражения различных органов и систем у детей с мультисистемным воспалительным синдромом	62
3.4. Дебютные клинические формы мультисистемного воспалительного синдрома у детей.....	74
3.5 Характеристика лабораторных показателей у детей с мультисистемным воспалительным синдромом в зависимости от периода пандемии новой коронавирусной инфекции	77
ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ СИНДРОМОМ.....	83

ГЛАВА 5. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОГО МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ.....	93
5.1 Оценка риска развития крайне тяжелого мультисистемного воспалительного синдрома при помощи прогностических показателей	97
5.2 Клинический пример использования прогностических показателей.....	101
ГЛАВА 6. ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С КРИТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ – МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ	106
6.1 Оценка применяемых терапевтических подходов при мультисистемном воспалительном синдроме у детей.....	106
6.2 Обоснование алгоритма терапевтической тактики детей с мультисистемным воспалительным синдромом.....	121
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	126
ВЫВОДЫ	154
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	156
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	157
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	158
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	159

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 затронула весь мир, унесла 6,8 млн жизней к апрелю 2023 года [15]. Дети болеют легче, чем взрослые, за счет большого количества бессимптомных и легких форм. Вариантом критической формы COVID-19 у детей является мультисистемный воспалительный синдром (МВС) – тяжелое состояние, требующее госпитализации в реанимационное отделение в большинстве случаев [12]. Для диагностики МВС первоначально применялись критерии ВОЗ, опубликованные в мае 2020 года [138]. Позднее Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США) предложили собственные диагностические критерии, которые оказались более узкими по сравнению с прежними [141].

Мультисистемный воспалительный синдром (МВС) у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2, является новой патологией. Первые публикации, описывающие данную патологию, начали появляться в международной литературе начиная с марта 2020 года. Частота выявления случаев среди детей варьирует в зависимости от доминирующего в популяции штамма SARS-CoV-2 [97].

Патогенез МВС, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией, в настоящий момент связывают с иммунной дисрегуляцией и гиперергическим иммунным ответом на инфекционный агент [94]. У пациентов развивается синдром системного воспалительного ответа, аналог «цитокинового шторма» взрослых при COVID-19, с одновременным поражением нескольких систем и органов. Кроме того, есть схожесть клинических проявлений МВС с болезнью Кавасаки у детей, известной до пандемии COVID-19 [1]. Однако факторы риска и патогенетические механизмы развития данного состояния в настоящее время остаются не до конца изученными.

Дисфункция эндотелия в поддержании воспаления и иммунной дисрегуляции определена как одно из ключевых патогенетических звеньев и предикторов длительных нарушений и летальности при COVID-19 у взрослых, а также болезни Кавасаки у детей [71, 73].

В терапии МВС у детей используют введение глюкокортикостероидов (от дексаметазона 0,2-0,4 мг/кг/сут в 1-2 введения с последующим постепенным снижением дозы до терапии метилпреднизолоном 1-2 мг/кг каждые 8 часов), введение

внутривенно иммуноглобулинов в высоких дозах (1-2 г/кг) [5]. Тем не менее, каждый из указанных подходов имеет определённые ограничения и может сопровождаться осложнениями. Отдалённые эффекты системной гормонотерапии у детей с МВС, связанным с SARS-CoV-2, пока остаются недостаточно изученными, однако можно предположить возможные изменения иммунного ответа на острые инфекции в будущем.

В зарубежной практике накоплен опыт применения биологической терапии, в частности, использования моноклональных антител к провоспалительным цитокинам (ИЛ-1, ИЛ-6) [39]. Однако этот метод также имеет множество нежелательных и побочных эффектов и не показал преимуществ по сравнению с глюкокортикостероидами и внутривенным иммуноглобулином [6].

Методика проведения терапевтического плазмафереза (ТП) при синдроме системного воспалительного ответа, поражениях печени, иммунных и неврологических заболеваниях, а также при ряде других состояний известна уже давно и получила широкое распространение в мировой практике [30]. При ТП неселективно удаляются токсины, средние молекулы, включая цитокины, иммуноглобулины, а также крупные иммунные комплексы (ЦИК) и другие крупные молекулы. Использование ТП нивелирует необходимость применения как внутривенных иммуноглобулинов, так и моноклональных антител. Это снижает стоимость лечения и уменьшает лекарственную нагрузку.

Альтернативные методы лечения – селективная плазмафильтрация, дорогостоящий метод, требующий специального оборудования, описан как эффективный метод терапии тяжелых форм COVID-19 у взрослых [123].

Несмотря на полученный положительный терапевтический эффект от плазмофильтрации, к настоящему времени отсутствует иммунопатогенетическое обоснование данного вида терапии. Опыта применения терапевтического плазмафереза при МВС в мировой литературе не описано.

Исходя из вышесказанного, вопросы оптимизации тактики ведения детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, становятся актуальными и в значительной мере определяют сроки лечения, развитие осложнений, и, в конечном счете, выживаемость тяжелых пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения данного исследования послужили актуальность и значимость нового тяжелого заболевания, связанного с новой коронавирусной инфекцией – МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2, у детей. Критерии диагностики сформулированы Всемирной организацией здравоохранения [156].

Существует ряд теорий развития, патогенеза и этиологических факторов МВС, представленных в работах P.Y. Lee (2020), J. Chou (2021), S.K. Sethi (2021), C. Sharma (2021), R.M. Noval (2023), S. Patnaik (2023), M. Root-Bernstein (2023). Вопросы диагностики и терапии МВС изучались Е.В. Мелехиной (2020), Е.А. Бесединой (2023), J.Y. Abrams 2020, R.O. Bonow (2020), S.K. Sethi (2021), C. Sharma (2021). В то же время факторы риска развития МВС в полной мере до сих пор не раскрыты.

Факторы риска развития крайне тяжелого МВС, требующего госпитализации в ОРИТ, описаны нашими соотечественниками И.С. Аврусиным и соавт. (2023), Ю.А. Лобзиным и соавт. (2021), а также G. Sik (2023). Однако они акцентировали внимание на лабораторные изменения у пациентов с МВС без дифференциации тяжести их состояния, не выделены предикторы неблагоприятного течения заболевания [28, 104].

Особенности течения клинических симптомов в различные периоды пандемии представлены в работах Д.В. Савицкого (2022), Khemiri (2022), тогда как динамика лабораторных показателей и данные инструментального обследования пациентов в зависимости от доминирующего геноварианта SARS-CoV-2 описаны фрагментарно Т. Carzaniga (2025).

Предложена терапия МВС на основании схожести клинической картины заболевания с болезнью Кавасаки (Д.Ю. Овсянников (2020), В. Abdeladim (2023), О. Basaran (2023)). Рекомендованы высокие дозы иммуноглобулина, гормонотерапия, биологическая терапия, плазмообмен (Z.A. Memish (2021), S. Channon-Wells (2023), F. Licciardi (2023)). Однако плазмаферез как метод лечения крайне тяжелого МВС недостаточно изучен и применялся в единичных случаях.

Учитывая вышеизложенное, было инициировано проведение настоящего исследования.

Цель исследования

Оптимизация тактики ведения детей с критической формой новой коронавирусной инфекции – мультисистемным воспалительным синдромом - на основании изучения его клинико-лабораторных и патогенетических особенностей.

Задачи исследования

1. Определить частоту регистрации и клинико-лабораторные особенности мультисистемного воспалительного синдрома как критической формы COVID-19 у детей в зависимости от периода пандемии.
2. Оценить состояние системы гемостаза у детей с мультисистемным воспалительным синдромом.
3. Установить факторы риска развития крайне тяжелого мультисистемного воспалительного синдрома.
4. Разработать и обосновать дифференциальный подход к тактике ведения детей с мультисистемным воспалительным синдромом, включая проведение экстракорпоральной терапии.

Научная новизна исследования

Установлены частота регистрации и клинико-лабораторные особенности МВС, как критической формы COVID-19, в зависимости от периода наблюдения (циркуляции различных геновариантов возбудителя).

Полученные новые сведения о развитии эндотелиальной дисфункции дополняют знания о патогенезе COVID-19 и механизмах формирования ее критической формы у детей (МВС).

Определены клинические и фенотипические особенности пациентов, развивших мультисистемный воспалительный синдром, свидетельствующие о том, что возраст старше 5 лет, высокий рост и вес при нормальном индексе массы тела, группа крови А(II) по системе АВ0 являются факторами риска развития заболевания.

Описана вариативность изменения маркеров системного воспаления у детей с COVID-19 в зависимости от формы (включая мультисистемный воспалительный синдром) и циркулирующего геноварианта SARS-CoV-2.

Установлены паттерны изменений системы гемостаза (тромбоцитопения, повышение уровня эндотелина-1 более 10 норм) у детей с мультисистемным воспалительным синдромом.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Выявлены разнонаправленные изменения частоты регистрации МВС и заболеваемости COVID-19 у детей в течение пандемии, при сохранении крайней тяжести состояния у подавляющего большинства пациентов с МВС (85,1% случаев) вне зависимости от циркулирующего геноварианта SARS-CoV-2.

Выделены дебютные клинические формы МВС (кожная, легочная, абдоминальная, почечная, кардиальная, менингеальная, сочетанная), установлена их связь с циркулирующими геновариантами SARS-CoV-2.

Установлена диагностическая и прогностическая значимость уровня эндотелина-1 и количества тромбоцитов как маркеров эндотелиальной дисфункции при МВС у детей.

Предложен научно-обоснованный алгоритм прогноза риска развития крайне тяжелого МВС с объективизацией клинических данных в виде прогностических показателей, что позволяет персонализировано подойти к выбору стартовой терапии.

Научно-обоснованы и внедрены в практику лечения МВС у детей методы экстракорпоральной терапии, что позволило снизить лекарственную нагрузку и уменьшить время пребывания в ОРИТ.

Методология и методы исследования

Методологическую основу диссертационного исследования составили труды специалистов в области инфекционных заболеваний и педиатрии. Диссертационное исследование осуществлялось в соответствии с планом,

разработанным для осуществления поставленной цели при последовательном выполнении сформулированных задач исследования. В соответствии с целью работы подход был основан на системном анализе и включал такие методы, как наблюдение, описание, измерение в сочетании с теоретическим осмыслением и обобщением. В рамках сплошного открытого проспективного когортного исследования участники были распределены по группам в зависимости от формы COVID-19. Дизайн исследования предусматривал применение клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов. Использовались приёмы описательной, сравнительной непараметрической и многофакторной статистики с оценкой степени выраженности взаимосвязей между изучаемыми параметрами. Полученные результаты были систематизированы, проанализированы и представлены в главах собственных исследований. По результатам работы сформулированы выводы и практические рекомендации, обозначены перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

1. Мультисистемный воспалительный синдром представляет собой редкую критическую форму COVID-19 у детей, частота развития которой снизилась в 13,5 раз за период с 2020 по 2022 годы. Клинические проявления и фенотип пациентов с МВС менялись в зависимости от периода наблюдения: начиная со времени циркуляции геноварианта SARS-CoV-2 Delta (июнь 2021 года) регистрировали увеличение частоты и выраженности отека легкого (с 28,3 до 57,1%), гепатомегалии (с 56,6 до 85,7%), количества пораженных систем органов (с 3 до 5) и длительности пребывания в стационаре (с 12,5 до 18 дней) $p < 0,05$, при снижении частоты регистрации клинически манифестного поражения органов мочевой системы и легких. Тяжесть состояния детей с МВС, уровень лабораторных маркеров системного воспаления, поражения печени и почек у пациентов с МВС более выражены, чем при других формах COVID-19 в течение всего периода наблюдения.

2. В основе развития МВС лежат гемостазиологические нарушения, тесно связанные с неконтролируемым системным воспалением и прогрессирующим поражением сосудистой стенки. Клиническими паттернами эндотелиальной дисфункции при МВС являются абдоминальный болевой синдром, диарея, а также поражение органов мочевой системы и нижних дыхательных путей, определяющие тяжесть состояния в дебюте заболевания.

3. Факторами риска развития МВС являются мужской пол, возраст 5 лет и старше, отклонение от нормальных значений индекса массы тела, группа крови А(II) по системе АВ0. Предикторами развития крайне тяжелых форм МВС являются гипоальбуминемия ниже 33 г/л, анемия 112 г/л и ниже, тромбоцитопения ниже $172 \times 10^9/\text{л}$, уровень эндотелина-1 в сыворотке крови 25 пг/мл и более.

4. Выбор тактики стартовой терапии МВС у детей зависит от выраженности эндотелиальной дисфункции и наличия у пациентов факторов риска развития крайне тяжелых форм заболевания. При тяжелом МВС у детей с сывороточным уровнем эндотелина-1 ниже 25 пг/мл показана стартовая терапия внутривенными иммуноглобулинами в дозе 1-2 г/кг/сутки или парентеральное введение дексаметазона в дозе 0,2-0,4 мг/кг/сут. При наличии у пациентов факторов риска развития крайне тяжелых форм МВС и сывороточного уровня эндотелина-1 25 пг/мл и выше оптимальной стартовой терапией является пульс-терапия метилпреднизолоном 10-30 мг/кг №3 с проведением терапевтического плазмафереза от 2 до 5 сеансов при недостаточной эффективности ГКС. Подобный подход позволяет снизить лекарственную нагрузку и уменьшить побочные эффекты.

Внедрение результатов исследования

По результатам работы были получены патент на изобретение № 2780939 «Способ лечения мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2» и свидетельство о регистрации базы данных № 2025622083 «Клинико-лабораторные показатели у детей с критической формой COVID-19 – мультисистемным воспалительным синдромом».

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней образовательного центра Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека при чтении лекций для клинических ординаторов по дисциплине «Инфекционные болезни», «Инфекционные болезни у детей», а также внедрены в лечебно-диагностический процесс в ГАУЗ МО «Химкинская областная больница».

Личное участие автора в получении результатов

Исследование проведено на клинической базе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (ГАУЗ МО «Химкинская областная больница») в составе клинического отдела инфекционной патологии.

Автором проведен полный набор клинических исследований, включающих курацию всех пациентов, оценку клинической картины заболевания, сбор биологического материала от них, анализ и интерпретацию результатов исследования, проведена терапия всех пациентов в крайне тяжелом состоянии, госпитализированных в ОРИТ, в том числе методики терапевтического плазмафереза; лабораторных исследований, включающее самостоятельное проведение тестов для определения уровня эндотелина-1 в биологическом материале от пациентов; аналитических, включающих формирование алгоритма интерпретации данных, создание базы данных по пациентам; статистических, включающих математический анализ полученных данных и интерпретацию рассчитанных результатов. Автором самостоятельно подготовлены публикации по теме диссертации.

Автором сформирован дизайн исследования, проведен обзор имеющейся отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. В соответствии с дизайном исследования, определены группы наблюдения с учетом всех критериев включения и невключения.

Автором разработаны критерии оценки состояния пациента на уровне приемного отделения для его дальнейшей маршрутизации в ОРИТ. Клинически обоснованы и математически подтверждены прогностические показатели для детей с МВС.

Формирование базы данных «Клинико-лабораторные показатели у детей с критической формой COVID-19 – мультисистемным воспалительным синдромом», содержащей деперсонифицированные результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования детей с МВС осуществлено совместно с сотрудниками клинического отдела и кафедры инфекционных болезней ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Сформулированные автором в диссертационной работе научные положения и практические рекомендации основаны на исследовании достаточного объема клинико-лабораторного материала. В работе использованы современные методы исследования, которые соответствуют цели и поставленным задачам. Выводы обоснованы и сформулированы по итогам диссертации.

Фрагменты научно-исследовательской работы представлены на

- VII Российском Конгрессе лабораторной медицины (г.Москва, 19-21 октября 2021 г.);

- XIV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы» (г.Москва, 28-30 марта 2022 г.);

- XVI Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (г.Москва, 25-27 марта 2024 г.);

- IV Ежегодной конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения» (г. Москва 01-02 ноября 2024 г.).

В окончательном виде диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании апробационного совета ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора 03.06.2025 года, протокол №102.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 3.1.22. Инфекционные болезни как области клинической медицины, изучающей этиологию, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности, мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2. Результаты проведенного исследования соответствуют направлениям исследований в пунктах 1, 2, 3 и 4 паспорта научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Публикации

Научные положения и основные результаты по теме диссертации опубликованы в 12 печатных работах, в том числе, 5 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертации по специальности «Инфекционные болезни».

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование представлено в виде рукописи, изложено на 180 страницах машинописного текста, содержит 42 таблицы, 18 рисунков. Состоит из следующих разделов: введение, обзор литературных источников, материалы и методы исследования, четыре главы собственных наблюдений, заключение, выводы и практические рекомендации. Библиографический список включает в себя 156 источников, в том числе, 37 отечественных и 119 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Мультивоспалительный синдром – критическая форма новой коронавирусной инфекции у детей

В начале пандемии COVID-19 врачи и родители испытали относительное облегчение, узнав, что дети с острой инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, предрасположены к бессимптомному или легкому заболеванию. Однако вскоре после этого стало очевидно, что у этих же детей может развиться тяжелое состояние, связанное с инфекцией SARS-CoV-2, получившее название МВС у детей. В апреле 2020 года в Соединенном Королевстве появились сообщения о наличии у детей картины болезни, похожей на неполный синдром Кавасаки или синдром токсического шока [82]. В дальнейшем в разных странах стали появляться всё новые сообщения о случаях развития этого состояния у детей [106, 47, 129, 110]. Синдром был назван «Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2» (МВС). Это тяжелое состояние, в большинстве случаев требующее госпитализации в реанимационное отделение [12]. В мире используют критерии ВОЗ для определения случая МВС, с 1 января 2023 службой CDC в США приняты новые критерии, несколько сужающие предыдущие и действующие до настоящего времени [32, 65].

Частота регистрации МВС снижалась в зависимости от периода пандемии, что подтверждается работами Khoufy M. 2025, Ma KC и др. 2025 года, в которых анализировались данные регистра США с 2020 по 2022 год (8944 пациентов). Установлено, что количество случаев МВС со временем уменьшилось: на период до появления геноварианта SARS-CoV-2 Delta пришлось 58,0% всех зарегистрированных случаев, а период доминирования геноварианта SARS-CoV-2 Omicron - всего 16,1% [92, 122]. Rao S и др. в 2025 году на основании изучения 1139 детей с МВС, вошедших в исследование RECOVERY, показали снижение количества случаев тяжелого МВС с течением пандемии [122]. На более ранних этапах пандемии, до появления геноварианта SARS-CoV-2 Delta, тяжёлые формы МВС у детей наблюдались чаще - 52,3%, затем их число снизилось до 39,6% детей в период доминирования геноварианта SARS-CoV-2 Omicron.

Дети болеют новой коронавирусной инфекцией реже взрослых (1-5% всех подтвержденных случаев SARS-CoV-2 согласно международным данным и 8,4% в РФ) [64]. При этом в 82,2% случаев заболевание у детей протекает в лёгкой или бессимптомной форме [4]. Тем не менее, МВС как крайне тяжелую форму течения COVID-19 у детей регистрируют по всему миру [110]. Так, в одном из крупнейших исследований, включавших пациентов младше 21 года, частота МВС составила 2 случая на 100 000, тогда как заболеваемость COVID-19 в той же возрастной группе достигала 322 на 100 000 [113]. Доля случаев МВС в общей массе со временем уменьшилась по мере появления новых вариантов SARS-CoV-2 [107].

Данные по распространенности МВС составляют от 2 до 11,4 на 100 000 населения младше 21 лет в зависимости от периода пандемии, региона наблюдения и возраста пациентов анализируемой когорты [113, 128]. Общая частота встречаемости МВС в США составила 316 на 1 000 000 инфицированных SARS-CoV-2 (в Мичигане – 627, в Нью-Йорке – 138) [89]. Высказываются предположения, что МВС развивается чаще у чернокожего и латиноамериканского населения, но исследования, проведенные в Китае и Европе, этот тезис не подтверждают [112].

МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, характеризуется повышением температуры тела свыше 38,5 °С, признаками поражения сразу нескольких органов и систем, а также наличием лабораторных показателей воспалительного процесса. Лихорадка является наиболее частым проявлением, обычно продолжается 3–5 дней, хотя в отдельных случаях её длительность может быть меньше [47]. Важно отметить, что у значительной части пациентов развивается гипотензия и шок, требующие применения вазопрессоров и лечения в условиях отделения реанимации [82]. Нередко ведущими проявлениями становятся желудочно-кишечные симптомы — боли в животе, рвота, диарея, которые могут имитировать кишечные инфекции или острый аппендицит [105], и ассоциируются с более высоким риском летального исхода [140]. В отличие от болезни Кавасаки, МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, чаще развивается у детей старше 5 лет.

В настоящее время Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), ВОЗ и Королевским колледжем педиатрии и детского здоровья

Великобритании (RCPCH) сформулированы три различных определения МВС (таблица 1).

Таблица 1 - Сравнительный анализ диагностических критериев мультисистемного воспалительного синдрома, проведенных CDC, ВОЗ и RCPCH [121]

Критерии	CDC	ВОЗ	RCPCH
Возраст	<21 год	<19 лет	Все возрастные группы
Продолжительность лихорадки	Температура выше 38,0 °C в течение ≥ 24 часов или субъективная лихорадка в течение ≥ 24 часов	Постоянная лихорадка в течение ≥ 3 дней	Постоянная лихорадка $>38,5$ °C
Клинические особенности	≥ 2 системы органов (желудочно-кишечный тракт, дыхательная система, сердечно-сосудистая система, почки, гематологическая система, дерматологическая система, неврологическая система)	Не менее 2 из следующих симптомов: сыпь или двусторонний негнойный конъюнктивит, воспаление слизистых оболочек и кожи, гипотензия или шок, нарушение сердечной деятельности, диарея, рвота, боль в животе	Нарушение функции одной или нескольких систем органов (желудочно-кишечной, дыхательной, сердечной, почечной, нервной) или шок
Лабораторные результаты	Повышенный уровень С-реактивного белка, прокальцитонина, СОЭ, ферритина, ИЛ-6, нейтрофилия, лимфопения, гипоальбуминемия	Повышенная СОЭ, СРБ, ПКТ, нарушения свертываемости крови, признаки повреждения сердца	Повышенный уровень СРБ и СОЭ, нейтрофилия
Сильные стороны	Широкий возрастной диапазон позволяет проводить комплексную диагностику; комплексные лабораторные маркеры повышают специфичность	Подробные клинические признаки обеспечивают ясность; включение показателей коагуляции и повреждения сердца повышает точность диагностики	Простота критериев способствует более быстрому принятию клинических решений; включение прямого ПЦР-тестирования подтверждает наличие активной инфекции
Ограничения	Слишком широкие критерии могут привести к неправильной классификации; исключение некоторых симптомов (например, почечных, неврологических) может снизить чувствительность	Более сложные критерии могут препятствовать быстрой постановке диагноза; при использовании данных о перенесённой инфекции можно упустить случаи бессимптомного заражения или заражения без подтверждения	Ограниченное количество лабораторных маркеров может снизить специфичность; при использовании ПЦР можно пропустить постинфекционные случаи, когда вирусная РНК не обнаруживается

* CDC - Центрам по контролю и профилактике заболеваний США

** ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

*** RCPCH - Королевский колледж педиатрии и детского здоровья Великобритании

Несмотря на отсутствие полной согласованности между этими определениями, у них есть несколько общих черт: лихорадка, интенсивная воспалительная реакция, поражение нескольких органов, либо прямое заражение COVID-19, либо предшествующее заражение SARS-CoV-2 и исключение других инфекционных этиологий [146, 110].

Согласно «Клиническому протоколу лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы» [12], МВС, развивающийся в остром периоде COVID-19 (2-6 недель от начала заболевания или инфицирования), характеризует тяжелую и крайне тяжелую форму COVID-19.

Критерии диагностики МВС включают:

1. Тяжелое состояния пациента, требующее госпитализации;
2. Наличие лихорадки (температура выше 38,0 °С) продолжительностью не менее 24 часов;
3. Повышенные показатели воспалительных маркеров (С-реактивный белок, фибриноген, прокальцитонин, Д-димер, СОЭ);
4. Мультисистемное воспаление с вовлечением как минимум двух органов или систем;
5. Возраст пациента младше 21 года;
6. Подтвержденная лабораторно новая коронавирусная инфекция:
 - положительный результат положительный результат ПЦР-исследования мазка из носо- или ротоглотки на РНК SARS-CoV-2;
 - положительный результат серологического теста на антитела IgG, IgM к SARS-CoV-2 или эпидемический анамнез - контакт с больным с подтвержденным COVID-19 в течение последних 4-х недель [17].

Количество заболевших детей меняется в зависимости от превалирующего геноварианта SARS-CoV-2 [137]. Клинические проявления МВС варьировали в разные периоды пандемии и зависели от генетических характеристик

циркулирующих вариантов SARS-CoV-2. Так, в первую волну COVID-19 преобладали случаи с кожными высыпаниями и гепатоспленомегалией (Кавасаки-подобный синдром) [33]. Во вторую волну чаще наблюдались желудочно-кишечные формы с диареей и рвотой, а в период с января по май 2021 года стали регистрироваться формы с преимущественным поражением почек.

1.2. Современные представления о патогенезе мультисистемного воспалительного синдрома у детей

Патогенез МВС остаётся недостаточно изученным. Предполагается, что его развитие связано с сочетанием постинфекционной иммунной дисрегуляции и вирус-индуцированных цитопатических эффектов, сопровождающихся воспалением в различных органах и системах [111]. При этом точные механизмы воздействия вируса на иммунный ответ пока не установлены. В обзоре отечественных ученых приведены сведения о роли иммунной системы в развитии МВС [8]. Авторы подчеркивают гетерогенность МВС и что роль предрасполагающих факторов к развитию различных вариантов иммунного реагирования до сих пор изучается.

Существует несколько гипотез, объясняющих механизм развития гиперэргического иммунного ответа при МВС [94].

Основные гипотезы развития МВС включают:

1. Суперантигенная гипотеза: она основана на предположении, что S-белок SARS-CoV-2 способен выступать как суперантиген (то есть, способный вызывать массовую неспецифическую активацию Т-лимфоцитов), вызывая цитокиновый шторм с разворачиванием МВС [67, 80, 124, 83, 87, 149].

2. Генетическая предрасположенность к развитию гипервоспалительного синдрома.

Ряд работ иллюстрирует генетическую предрасположенность к развитию гипервоспалительного ответа, в частности, гаплонедостаточность SOCS1, дефекты X-сцепленного ингибитора апоптоза, изменения клеточной активации с участием ИЛ-10, путей дегрануляции нейтрофилов, системы свертывания крови, активации гуморального иммунного ответа и системы комплемента [100, 109, 133].

Есть данные, что врождённые нарушения, влияющие на контроль реакции на интерферон I типа, были связаны с МВС у детей. В качестве основных факторов предрасположенности к МВС также описаны редкие нарушения, такие как дефицит XIAP, CYBB, SOCS1, OAS1/2 и RNASEL [81].

3. Гипотеза иммунного ответа, вызванного длительной персистенцией SARS-CoV-2 и другими персистирующими инфекционными антигенами. Проявляется развитием цитокинового шторма, а также, вероятно, вовлекает аутоиммунные механизмы.

R. Root-Bernstein, 2023, связал аутоиммунный механизм развития МВС с коинфицированием [134]. В этой статье объединены разрозненные показатели врожденной гиперактивации при тяжелой форме COVID-19 и ее аутоиммунных осложнениях, и они соотносятся с активацией врожденного иммунитета вирусом SARS-CoV-2. Паттерны врожденной активации при аутоиммунных коагулопатиях, миокардите и болезни Кавасаки, а также МВС, имитируют паттерны при тяжелой форме COVID-19, предполагая, что аутоиммунитет возникает в результате комбинированных бактериальных инфекций и SARS-CoV-2.

4. Гипотеза, что МВС развивается в результате продолжающейся активации адаптивного иммунного ответа, вызванного длительной персистенцией SARS-CoV-2 и другими персистирующими инфекционными антигенами.

Это подтверждает представление о МВС как о более позднем этапе недостаточно контролируемой инфекции SARS-CoV-2. Предполагается наличие вторичного триггера, возникающего спустя 2–3 недели после первоначального заражения. Таким триггером может выступать сам вирус, изменивший тканевую локализацию, дополнительный инфекционный агент либо аутореактивация иммунной системы [66]. Данная концепция неконтролируемого воспаления частично объясняет, почему МВС чаще развивается у детей и подростков. В ряде исследований сообщается о длительном выделении РНК и антигенов SARS-CoV-2 с калом преимущественно у детей, в отличие от взрослых [135].

Аутопсийные исследования смертельных случаев МВС указывают на устойчивое присутствие SARS-CoV-2 во многих тканях, включая легкие, сердце,

головной мозг и ткани кишечника [136, 45, 138]. Yonker L.M. и соавт. выявили, что у пациентов с МВС РНК SARS-CoV-2 может сохраняться в желудочно-кишечном тракте на протяжении нескольких недель после первичного инфицирования. Авторы также отметили повышение уровней зонулина и ряда других маркеров, свидетельствующих о возрастании проницаемости кишечной стенки [114]. Это говорит о том, что желудочно-кишечный тракт может выступать в качестве вирусного резервуара для SARS-CoV-2.

N.M. Rivas, M. Arditì, 2023 провели обзор путей воспаления при МВС [132]. Сообщалось о присутствии аутоантител, нацеленных на повсеместно экспрессируемые антигены и собственные антигены, в нескольких когортах пациентов с МВС [87, 147]. У значительной части пациентов с МВС выявляется экспрессия аутоантител, направленных против эндогенного антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL-1Ra) [53].

Таким образом, патогенез МВС связан с иммунной дисрегуляцией и гиперергическим иммунным ответом на инфекцию у генетически предрасположенных к его развитию пациентов [94]. У пациентов формируется синдром системного воспалительного ответа, сходный с «цитокиновым штормом», наблюдаемым у взрослых при COVID-19, при этом одновременно вовлекаются несколько органов и систем. Тем не менее, факторы риска и патогенетические механизмы развития данного состояния до сих пор изучены недостаточно полно.

1.3. Современные представления о клинических и лабораторных особенностях мультисистемного воспалительного синдрома у детей

В исследовании J. Lin и соавт. (2023) были выделены характерные эпидемиологические особенности МВС: более высокая распространённость среди мальчиков, возраст пациентов преимущественно в диапазоне 6–12 лет, а также наличие определённых расовых и этнических предрасположенностей [69]. Часто развиваются кардиальные осложнения в виде желудочковой дисфункции, регургитации на клапанах сердца, перикардального выпота, расширения коронарных артерий и аневризм, нарушения проводимости и аритмий. Существует гипотеза, что повышенный ответ Т-клеток на суперантиген гликопротеина SARS-

СоV-2, а также образование аутоантител против сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных и эндотелиальных антигенов являются факторами, способствующими развитию воспаления при МВС.

Р.У. Lee и др., 2020, проанализировали 57 статей (2,290 пациентов детского возраста), описывающих наиболее частые клинические проявления, лабораторные симптомы, госпитализацию в ОРИТ и смертность при МВС [67]. К числу наиболее распространённых клинических проявлений относились: повышение температуры, желудочно-кишечные расстройства, респираторные симптомы, кожная сыпь, конъюнктивит, хейлит, а также неврологические признаки — головная боль, изменения ментального статуса или спутанность сознания (отмечались примерно у трети пациентов). У той же доли больных наблюдались отёки кистей и стоп. Для поражения сердца было характерно повышение лабораторных маркеров (повышение тропонина и NT pro-BNP), изменения по данным Эхо-КГ регистрировались менее чем у 50% пациентов. Частота госпитализаций в детские ОРИТ или развития шока была 72,79% и 55,68%, соответственно. Смертность была 1.00% [47].

M.F.V. Pereira и др., 2020 сравнили проявления МВС и обычное течение COVID-19. При МВС достоверно чаще встречались диарея, рвота и/или боли в животе; респираторный дистресс-синдром; гипоксемия; артериальная гипотензия. Повышение СРБ, средние уровни D-димера, тропонина Т, ферритина были значительно выше у пациентов с диагнозом МВС. Кроме того, у этой группы пациентов чаще фиксировались госпитализации в отделение реанимации, необходимость в проведении ИВЛ и вазопрессорной терапии, случаи шока, а также более высокий уровень летальности [140].

Дифференциальная диагностика МВС проводится с острым COVID-19, бактериальными и вирусными инфекциями, болезнью Кавасаки, острым аппендицитом и другими состояниями, сопровождающимися продолжительной лихорадкой и повышением маркеров системного воспаления. В исследовании Lee Р.У. и соавт. (2022) было рассмотрено 68 детей, у которых изначально предполагался МВС, но диагноз не подтвердился [67]. У 23 пациентов выявлены бактериальные инфекции, у 10 — острые вирусные, у 12 — аутоиммунные заболевания. Кроме того,

острая инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, была диагностирована у 3 детей, а цитомегаловирусная инфекция — у одного ребёнка.

Среди признаков, позволяющих различить МВС и тяжёлое течение COVID-19, выделяют поражение слизистых оболочек, тромбоцитопению, более высокое соотношение нейтрофилов к лимфоцитам и повышенный уровень С-реактивного белка. Некоторые авторы сопоставляют МВС с болезнью Кавасаки, учитывая сходство клинических проявлений. Однако при МВС пациенты, как правило, старше, у них чаще наблюдаются гипотензия, желудочно-кишечные симптомы, тромбоцитопения, а также более высокие уровни СРБ, ферритина, тропонина-I и D-димера. Болевой синдром в животе при МВС требует дифференциальной диагностики с острым аппендицитом.

L.V. Bregel и др., 2023, провели когортное исследование тромботических явлений у детей с МВС путем ретроспективного анализа 60 историй болезни пациентов с МВС, проходившим лечение с ноября 2020 по ноябрь 2022 года [148]. У 8 (13,3%) пациентов был диагностирован венозный и/или артериальный тромбоз, подтвержденный лабораторными и ультразвуковыми и/или рентгенологическими методами. Венозный тромбоз был выявлен у шести из восьми пациентов, в том числе, у 4 в глубоких венах нижних конечностей. Тромбоэмболия легочной артерии произошла у двоих (одна из них закончилась летальным исходом), тромбоз церебрального венозного синуса и тромбоз ветвей верхней и нижней полых вен были обнаружены у одного пациента. Обширный двусторонний инсульт вследствие тромбоза крупных мозговых артерий произошел у двух пациентов, в том числе, у одного в сочетании с дистальной гангреной. Вторичная тромботическая микроангиопатия почек имела место у трех из восьми пациентов. Среди этих трех случаев в одном был диагностирован атипичный ГУС. Множественный тромбоз с поражением венозного и артериального русла был выявлен у четырех из восьми пациентов. Основными предикторами тромбоза у детей с МВС были повышение уровня D-димера, тромбоцитопения, госпитализация в отделение интенсивной терапии и некардиогенный отек легких. Был зафиксирован 1 летальный исход (12,5%), связанный с ТЭЛА.

R. Kumar и др., 2023, представили обзор тромботических осложнений при новой коронавирусной инфекции, включая взрослых пациентов и детей с COVID-19 и детей с МВС. В нем они представили патофизиологию коагулопатии при COVID-19 и обобщили основные результаты завершенных исследований антитромботической терапии у взрослых. Также представлена актуальная на тот момент информация об исследованиях у детей, изучающих частоту венозной тромбоэмболии и ишемического инсульта при COVID-19 и МВС, а также обзор результатов единственного нерандомизированного педиатрического исследования, посвященного безопасности профилактических антикоагулянтов [95].

В работе S. Giryes и соавт. (2023) было проведено исследование сходства клинических проявлений МВС и болезни Кавасаки. Авторы отметили наличие общих иммунных и неиммунных механизмов, лежащих в основе развития аневризм коронарных артерий (АКА), а также поражений желудочно-кишечного тракта и кожно-слизистых оболочек [77]. Выделены общие возрастные внесосудистые эпикардальные, микроанатомические и иммунологические факторы, которые могут приводить к появлению коронарных аневризм как при МВС, так и при БК. Возрастные особенности развития «созревания» сосудов определяют снижение частоты АКА от новорожденных к детям старшего возраста и фактическое отсутствие АКА у молодых людей с МВС. Распространенное внесосудистое усиление тканеспецифических ответов на этиологически разнообразные триггеры, включая суперантигены, может привести к широко распространенному воспалению интерстициальной ткани, характерно проявляющемуся развитием аневризм коронарных артерий особенно у молодых пациентов.

F. Pegoraro и др., 2023, ретроспективно оценили тромботические осложнения и антикоагулянтную терапию у 32 пациентов с МВС моложе 16 лет [48]. госпитализация в отделение интенсивной терапии потребовалась 17 (53,1%), у 2 (8,7%) было ожирение, у 7 (30,4%) установлен центральный венозный катетер и у 14 (43,8%) - нарушение сердечной функции. Профилактическая антикоагулянтная терапия была назначена 12 пациентам (37,5%). Её чаще применяли при наличии поражения сердца (91,7%), а также у детей с более высокими уровнями ферритина —

в среднем 1240 нг/мл против 501,5 нг/мл у пациентов, не получавших антикоагулянты ($p < 0,001$). Геморрагических явлений не зафиксировано, у 1 пациента (3,1%) были поверхностные тромботические явления (при проведении тромбопрофилактики). ТЭО являются редким осложнением МВС, которое часто ассоциируется с высокими значениями Д-димера.

G.G. Ozenen и др., 2023, оценили частоту тромботических осложнений при COVID-19 и МВС и определили роль антитромботической профилактики у 596 детей с COVID-19 и у 94 МВС детей [75]. Анти тромботическая профилактика была применена у 22,3% пациентов: 10,6% - COVID-19 и 96,8% - в группе МВС. Тромбоз наблюдался у 1 (0,2%) пациента в группе COVID-19 - в кубитальной вене, у 2 (2,1%) пациентов в группе МВС. Тромботические осложнения были редкими, возможно, это было в связи с тем, что авторы использовали анти тромботическую профилактику для большинства детей с сопутствующими факторами риска.

1.4. Изучение эндотелиальной дисфункции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Известно, что течение COVID-19 нередко сопровождается коагулопатиями, включая развитие тромботической микроангиопатии [3]. В основе патогенеза МВС также лежит выраженное повреждение эндотелия, при котором в патологический процесс вовлекаются как минимум две системы органов [127].

Дисфункция эндотелия в поддержании воспаления и иммунной дисрегуляции определена как одно из ключевых патогенетических звеньев и предикторов длительных нарушений и летальности при COVID-19 у взрослых [71, 73]. Одним из часто используемых маркеров эндотелиальной дисфункции является эндотелин-1 (ЭТ-1). У детей уровень ЭТ-1 в опубликованных работах не упоминается, откуда можно сделать вывод, что его уровень при COVID-19 у детей не исследовался.

Эндотелин-1 (ЭТ-1) — это пептид, состоящий из 21 аминокислоты, который синтезируется клетками эндотелия сосудов и обладает выраженным сосудосуживающим эффектом. Его аминокислотные остатки соединены двумя бисульфидными связями, что обеспечивает образование различных изомеров. На

сегодняшний день описаны три изоформы эндотелина: ЭТ-1, ЭТ-2 и ЭТ-3, отличающиеся между собой аминокислотной последовательностью. Основная и наиболее значимая форма — ЭТ-1, так как именно он вырабатывается преимущественно эндотелиальными клетками и играет ключевую роль в функционировании эндотелиновой системы. Помимо эндотелия сосудов, синтез ЭТ-1 возможен в гладкомышечных клетках аорты, почечных эпителиоцитах, гепатоцитах, астроцитах, клетках эндометрия, бронхиальных желёз, нейтрофилах и альвеолярных макрофагах.

ЭТ-1 не накапливается внутриклеточно, а синтезируется в ответ на стимулы и сразу выделяется во внеклеточную среду. Его продукция регулируется на уровне *de novo* синтеза, и активировать её могут как химические, так и физические факторы. К химическим относят гормоны (адреналин, инсулин, вазопрессин), пептидные соединения (ангиотензин II, интерлейкин-1, эндотоксин, сам эндотелин), а также различные ксенобиотики. Среди физических стимулов выделяют гипоксию и повышение осмолярности [35].

По данным А.В. Агейкина (2022), эндотелиальная дисфункция рассматривается как одна из ключевых причин сердечных поражений при COVID-19, а ЭТ-1 — как её биомаркер [1]. При новой коронавирусной инфекции поражение сердца связывают с прямым проникновением вируса в кардиомиоциты и их последующей гибелью, повреждением эндотелиальных клеток и развитием эндотелиита, изменением экспрессии генов в тканях сердца, активацией системы комплемента и связанной с ней коагулопатией и микроангиопатией. Дополнительную роль играют снижение уровня экспрессии АПФ-2 и нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также вегетативная дисфункция [51, 79, 33, 118, 144].

Некаевой Е.С. с соавторами, 2021 установлены протромботические нарушения системы гемостаза у пациентов со среднетяжелым и тяжелым COVID-19 в острый период заболевания. Уровень D-димера, фибриногена коррелировал с тяжестью состояния пациентов, в уровень ЭТ-1 был повышен в обеих группах без статистически значимой разницы между ними [7].

1.4.1. Эндотелин-1 как маркер формирования патологии в отдаленном периоде новой коронавирусной инфекции

Последствиями новой коронавирусной инфекции также является сохранение эндотелиальной дисфункции.

В работах Некаевой Е.С., 2022, проведена комплексная оценка функции эндотелия во взаимосвязи с нарушениями гемостаза в период реконвалесценции у пациентов, перенесших первую волну COVID-19 [23]. В острый период COVID-19 у пациентов отмечаются выраженные изменения показателей гемостаза и маркеров эндотелиальной дисфункции. В период реконвалесценции сохраняется повышение уровня фактора фон Виллебранда, тромбомодулина и ЭТ-1.

Авторы исследований 2021 года А. Sfera и др, установили, что SARS-CoV-2 обладает несколькими антигенами, которые могут нарушать гематоэнцефалический барьер, вызывая преждевременное старение многих типов клеток, включая эндотелиальные клетки головного мозга. Это приводит к тому, что молекулы стресса, такие как ангиотензин II, ЭТ-1 и ингибитор активатора плазминогена-1, патологически активируют миндалевидное тело, гиппокамп и медиальную префронтальную кору, что повышает предрасположенность к стресс-ассоциированным расстройствам [126].

L.H. Willems исследовала эндотелиальную дисфункцию, коагуляцию и системное воспаление у 203 пациентов через 3 месяца после перенесенного COVID-19, контрольной группой служила ретроспективная когорта из 312 испытуемых. Уровни ЭТ-1 по сравнению с контролем были значительно выше как при остром COVID-19, так и через 3 месяца после купирования основных симптомов заболевания. При этом через 3 месяца после острого COVID-19 признаков макрососудистой дисфункции не регистрировали; однако имелись изменения системы гемостаза и маркеров системного воспаления [142].

Сосудистая функция, маркеры системного воспаления и активации свертывания крови была оценена у 167 пациентов через 18 месяцев после заражения COVID-19. Установлено, что распространенность макрососудистой дисфункции не отличалась между 3 месяцами (14,5%) и 18 месяцами (11,7%) после заражения SARS-

CoV-2. Тем не менее, биомаркеры плазмы указывают на устойчивую повышение ЭТ-1, сохранение системного воспаления (IL-6) и активации внешнего/общего пути свертывания крови через 18 месяцев после заражения COVID-19 [154].

В статье под авторством M. Fisk 2021 года описано исследование, в ходе которого на основании изучения роли эндотелина в развитии поражения органов при COVID-19 предложен метод лечения с применением его ингибиторов [72]. Селективное ингибирование рецепторов эндотелина-A рассматривается как подход для ослабления вредного воздействия эндотелина и может уменьшить несоответствие вентиляции и перфузии и воспаление легких, одновременно улучшая легочную гемодинамику и оксигенацию.

Изучена эндотелиальная дисфункция и измененные эндотелиальные биомаркеры у 30 пациентов с постковидным синдромом (ПКС), у 15 серонегативных лиц с синдромом хронической усталости (ME/CFS) и 15 клинически здоровых, сопоставимых по возрасту и полу. У 5 из 14 пациентов с ME/CFS и у 5 из 16 пациентов с ПКС наблюдалась эндотелиальная дисфункция. Концентрация ЭТ-1 значительно повышена как у пациентов с ME/CFS, так и у пациентов с ПКС по сравнению со здоровыми людьми и реконвалесцентами после COVID-19. У подгруппы пациентов с ПКС имелись признаки эндотелиальной дисфункции, проявляющиеся изменением биомаркеров эндотелиальной дисфункции [71].

C. Gregoriano и др., 2021, изучали стабильный пептид-предшественник эндотелина-I (proЭТ-1) как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 и сравнили данный показатель с группой пациентов с острым бронхитом и пневмонией другой этиологии. У пациентов с пневмонией и острым бронхитом вне зависимости от этиологии установлена значимая связь между proЭТ-1 и смертностью. Авторы сделали вывод, что proЭТ-1 не может быть отнесен к маркерам эндотелиальной дисфункции и предикторам неблагоприятного исхода при COVID-19 [52]. При этом ученые из Нидерландов доказали в своей работе значимость C-концевого преэндотелина-1 как предиктора неблагоприятных исходов при тяжелой пневмонии COVID-19 [73].

1.4.2. Сывороточный уровень эндотелина-1 при болезни Kawasaki

МВС часто сравнивают с БК. При Болезни Kawasaki ЭТ-1 также является значимым маркером эндотелиальной дисфункции.

T. Morise и др., 1993, исследовали уровни иммунореактивного эндотелина (iET) в плазме крови у пациентов с болезнью Kawasaki (БК) [90]. Уровень iET не был повышен у пациентов с лихорадочными воспалительными заболеваниями бактериального происхождения без БК (группа без БК), несмотря на то что маркеры системного воспаления были высокими в обеих группах. В этом исследовании впервые сообщается о повышении уровня iET в плазме крови при заболевании, в основе которого лежит васкулит в результате повреждения эндотелия сосудов, а iET рекомендован в качестве маркера диагностики БК.

S. Ogawa и др., 1993, сравнили изменение уровней ЭТ-1 в плазме крови на каждой из клинических стадий БК и изучили, может ли ЭТ-1 быть клиническим параметром для прогнозирования расширения коронарных артерий [91]. Результаты показали, что уровень ЭТ-1 на острой стадии был выше, чем на стадии выздоровления, хронической стадии или у здоровых лиц контрольной группы. В острой стадии уровень ЭТ-1 в группе с расширением коронарных артерий (положительная группа, 5 случаев) повышался больше, чем в отрицательной группе (25 случаев). Определены пороговые значения ЭТ-1 ($> 4,5$ пг/мл) в острой стадии для прогнозирования расширения коронарных артерий.

1.5. Методы терапии мультисистемного воспалительного синдрома, плазмаферез в лечении новой коронавирусной инфекции

В терапии МВС у детей применяют комбинированные схемы, включающие глюкокортикостероидные препараты (ГКС) и/или внутривенные иммуноглобулины (ВИИГ) в высоких дозах, а также биологическую терапию [5]. Также в схему базовой терапии входит антиагрегантная или антитромботическая терапия (ацетилсалициловая кислота (АСК) или гепарин, в том числе, низкофракционированный (НФГ) [12].

Системная гормонотерапия как в виде пульс-терапии метилпреднизолоном, так и ежедневное внутривенное введение дексаметазона в дозе 0,2-0,4 мг/кг/сут нередко приводит к развитию побочных эффектов [13]. Наиболее характерными осложнениями являются язвенные поражения желудочно-кишечного тракта и угнетение иммунного ответа, что требует дополнительного назначения антибактериальных препаратов широкого спектра действия. Долгосрочные последствия системной гормонотерапии у пациентов с МВС пока не изучены, однако можно предполагать изменения иммунного реагирования на острые инфекционные процессы в будущем.

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) относятся к биологически активным препаратам [29]. Их введение связано с риском сенсибилизации организма к чужеродным белкам и развитием как немедленных, так и отсроченных аллергических реакций. Дополнительным ограничивающим фактором является высокая стоимость ВВИГ и необходимость применения больших доз (1–2 г/кг на курс) в течение короткого срока (3–5 дней). Это особенно актуально при лечении подростков с избыточной массой тела, которые составляют до 30% случаев МВС.

Помимо этого, в терапии используются методы «биологической терапии» — препараты моноклональных антител, направленных против провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α), эффективность которых также рассматривается в лечении детей с МВС [150]. Однако этот метод также имеет ряд нежелательных и побочных эффектов и не показал преимуществ по сравнению с ГКС и ВВИГ [19].

F. Licciardi и др., 2023, изучили варианты терапии МВС: ВВИГ, ГКС и их совокупность в международной наблюдательной когорте из 2009 пациентов [119]. Первичными исходами были сочетание инотропной поддержки или ИВЛ со второго дня после начала лечения или смерть и время до улучшения по порядковой шкале клинической тяжести. Вторичные исходы включали эскалацию лечения, клиническое ухудшение, лихорадку, возникновение и разрешение аневризмы коронарных артерий. Первичное лечение ВВИГ получали 33,8% пациентов, ВВИГ+ГКС - 34,7%, только ГКС - 24,2%-; другие комбинации, включая биологические препараты - 2,9%, 4,2% пациентов не получали иммуномодуляторов. Показатели выздоровления, включая

возникновение и рассасывание аневризм коронарных артерий, были аналогичными при первичном лечении ВВИГ по сравнению с ГКС или ВВИГ+ГКС. Авторы сделали вывод, что начальная терапия ГКС, по-видимому, является безопасной альтернативой ВВИГ или комбинированной терапии и может иметь преимущества ввиду стоимости и ограниченной доступности препаратов ВВИГ во многих странах.

В исследовании S. Krasic и соавт. (2023) был проанализирован воспалительный ответ и окислительно-восстановительный баланс у пациентов с МВС после терапии метилпреднизолоном (МП) [99]. На основании проведенного исследования авторы установили, что низкая активность фермента каталазы может быть противопоказанием для использования МП, так как положительного эффекта от данной терапии не будет.

Работа В. Abdeladim и др. (2023) показала, что использование высоких доз кортикостероидов (преднизолон 4 мг/кг/сут в течение 4 дней) может рассматриваться как альтернатива терапии ВВИГ в странах с ограниченными ресурсами [108]. Во всех случаях наблюдался благоприятный клинический исход в течение двух лет наблюдения.

В исследовании N. Ouldali и соавт. (2023) сравнивалось развитие сердечно-сосудистой дисфункции (ССД), определяемой как снижение фракции выброса левого желудочка <55% или необходимость в применении вазопрессоров к 2-му дню терапии у детей с МВС в зависимости от стартовой схемы лечения (ВВИГ, ГКС или их комбинация) [85]. Наименьшая выраженность ССД отмечалась у пациентов, получавших комбинированную терапию ВВИГ+ГКС. При этом монотерапия ГКС показала меньшую эффективность по сравнению как с ВВИГ, так и с комбинированным подходом.

При применении высоких доз иммуноглобулинов отмечались редкие побочные эффекты. E. Sedlin и др., 2023, опубликовали 2 случая гемолитической анемии после второго внутривенного введения ВВИГ у детей с МВС [78]. В обоих случаях анемия прошла самостоятельно и переливание эритроцитов не потребовалось: оба пациента выздоровели без стойких последствий. Предложено заменить вторую инфузию ВВИГ высокими дозами стероидов или антицитокиновой терапией.

C.S. Young и др., 2023, описали развитие асептического менингита после применения ВВИГ у 0,3% пациентов с МВС [59].

Биологическая терапия МВС

V.L.P. Dizon и др., 2023, сравнили эффективность и безопасность подключения анакинры (ингибитор рецепторов ИЛ-1) к терапии ВВИГ или ГКС у 46 пациентов с рефрактерным МВС [60]. Лечение анакинрой у пациентов с тяжелым МВС способствовало нормализации температуры тела и сердечной функции, также продемонстрировало благоприятный профиль побочных эффектов. Анакинра рекомендована авторами в качестве дополнительного средства в лечении тяжелого МВС.

F. Licciardi и др., 2023, оценили отдаленные исходы у 35 пациентов с МВС, получавших анакинру дополнительно к ВВИГ или ГКС [119]. Только 2 пациентам потребовалось дальнейший пересмотр терапии. Наиболее частым побочным эффектом было повышение уровня АЛТ (у 17,1%).

В исследовании O. Basaran и соавт. (2023), включавшем 79 детей с МВС, получавших терапию ВВИГ в сочетании с ГКС, было показано, что добавление биологической терапии не оказывало влияния на фракцию выброса левого желудочка и не снижало потребность в инотропной поддержке [145].

Согласно данным RECOVERY Collaborative Group (2024), проведенного в формате рандомизированного контролируемого открытого исследования с участием 237 детей с МВС, применение метилпреднизолона в качестве терапии первой линии по сравнению со стандартным поддерживающим лечением способствовало сокращению сроков госпитализации у детей с данным синдромом.

Тоцилизумаб (моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6) как терапия второй линии сокращает продолжительность пребывания в стационаре у детей, рефрактерных к стартовой терапии. Ни введение ВВИГ, ни анакинры не меняло продолжительность пребывания в стационаре по сравнению со стандартной поддерживающей терапией [86].

При COVID-19 в связи с развитием цитокинового шторма также описано применение различных экстракорпоральных методик детоксикации крови. В клиническом протоколе лечения детей с новой коронавирусной инфекцией,

находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях города Москвы, описан плазмообмен при неэффективности проводимой ранее консервативной терапии и сохраняющемся высоком уровне маркеров воспаления при крайне тяжелых формах [12]. Методы заместительной почечной терапии имеют традиционные показания. Гемодиафильтрация описана при нарастании МВС с повышением уровня СРБ, ПКТ, ферритина, интерлейкинов.

Методика проведения терапевтического плазмафереза (ТП) уже давно используется в клинической практике и нашла широкое применение во всём мире при лечении синдрома системного воспалительного ответа, поражений печени, иммунных и неврологических заболеваний, а также ряда других патологических состояний [29]. При ТП неселективно удаляются токсины, средние молекулы, включая цитокины, иммуноглобулины, а также крупные иммунные комплексы (ЦИК) и другие крупные молекулы. Использование ТП нивелирует необходимость применения как внутривенных иммуноглобулинов, так и моноклональных антител. Это снижает стоимость лечения и уменьшает лекарственную нагрузку.

G. Sık и др., 2023, группой турецких ученых изучены факторы риска смерти у 322 детей с МВС [104]. Летальность составила 16 (4,97%) детей. Терапия ВВИГ применялось у 91,3% пациентов и ГКС - у 82,6%. терапевтический плазмообмен получали 23,3% детей. Летальность коррелировала с повышенным количеством лейкоцитов и уровнем лактата и ферритина. Положительного влияния терапевтического плазмообмена на смертность не зафиксировано.

Суть развития МВС, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией, в настоящий момент связывают с гиперергическим иммунным ответом на инфекцию. У пациентов развивается синдром системного воспалительного ответа, «цитокиновый шторм», с одновременным поражением нескольких систем и органов. Чаще всего страдает кожа, печень, почки, лимфоузлы, легкие, сердце, система кроветворения [115].

Методика проведения ТП при синдроме системного воспалительного ответа, поражениях печени, при иммунных заболеваниях, неврологических заболеваниях и других различных патологиях известна давно и широко применяется во всем мире [29]. При ТП удаляются токсины, средние молекулы, включая цитокины, иммуноглобулины, а также крупные иммунные комплексы (ЦИК) и другие крупные

молекулы. Использование терапевтического ТП нивелирует необходимость применения как внутривенных иммуноглобулинов, так и «биологических препаратов», включая моноклональные антитела. Это снижает стоимость лечения и уменьшает лекарственную нагрузку.

Проведение ТП возможно по различным методикам: мембранной или центрифужной, ручной или аппаратной. Методика может быть выполнена на различном оборудовании, в том числе, и отечественного производства [2]. Необходимые расходные материалы доступны и экономичны.

Применение ТП влияет на основные звенья патогенеза МВС, что позволяет его купировать, в том числе, и без дополнительных препаратов, подавляющих воспалительный процесс, что делает данную методику экономически выгодной [29].

Терапевтический плазмаферез проводят на различном оборудовании, доступно с малого веса пациента (7 кг, описаны случаи применения плазмафереза с 1,7 кг) и не имеет ограничений по максимальному весу, что позволяет проводить эту методику как у детей раннего возраста, так и подростков с высоким ИМТ, в том числе, на аппаратах отечественного производства, таких как Гемос-ПФ, Гемофеникс, и другие. Расходные материалы также производятся в РФ и доступны для быстрой закупки и доставки. Суть методики при этом не меняется, эффективность сравнима, что дает широкие возможности для выполнения данной процедуры [31].

Известно, что ТП используется при многих состояниях. Однако при МВС этой методики не описано.

При COVID-19, на фоне развития цитокинового шторма, описано использование различных методов экстракорпоральной детоксикации (ЭКД), включая продлённую гемофильтрацию, гемодиализацию, гемосорбцию, плазмасорбцию и сорбцию цитокинов [27]. Однако применение данных технологий требует сложного оборудования, специализированных наборов и дорогостоящих расходных материалов.

N Arulkumaran и др., 2024, опубликовали результаты применения терапевтического плазмообмена (ТПО) при COVID-19 [40]. Они провели проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование II фазы, в котором плазмаферез сравнивался со стандартным лечением у взрослых пациентов в критическом состоянии с тяжёлой дыхательной недостаточностью, вызванной

COVID-19, которым требовалась дополнительная кислородная или вентиляционная поддержка и повышенные показатели тромбовоспалительных маркеров (ЛДГ, С-реактивный белок, ферритин и D-димер). ТПО успешно снижал уровень протромботических маркеров, хотя и не был связан со снижением уровня маркеров воспаления, дыхательной недостаточности или тромботических осложнений.

Альтернативные методы лечения - селективная плазмофильтрация, дорогостоящий метод, требующий специального оборудования, описан, как эффективный метод терапии тяжелых форм COVID-19 у взрослых [123, 130]. Несмотря на полученный положительный терапевтический эффект от плазмофильтрации, к настоящему времени отсутствует иммунопатогенетическое обоснование данного вида терапии.

С 2020 года ученые разных стран предполагали применение терапевтического плазмафереза/плазмообмена при МВС, рефрактерном к другим видам терапии [125, 43, 153]. Опыт применения терапевтического плазмафереза при МВС в мировой литературе не описан.

Таким образом, несмотря на относительно легкое течение COVID-19 у большинства детей, МВС представляет собой тяжелую форму заболевания, требующую интенсивной терапии и способную привести к неблагоприятным исходам.

МВС характеризуется системным воспалительным ответом с поражением нескольких органов и систем. Заболевание проявляется лихорадкой, множественными органными нарушениями и выраженной воспалительной реакцией. Частота регистрации МВС в разных странах варьировалась в зависимости от доминирующего геноварианта SARS-CoV-2, при этом в период преобладания омикрон-штамма количество случаев значительно снизилось.

Патогенез МВС до конца не изучен, существует несколько гипотез его развития, включая суперантигенную, генетическую предрасположенность и длительную персистенцию вируса. Недостаточно изучена роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе заболевания, однако исследования в этом направлении представляются перспективными как в отношении выделения факторов риска и предикторов развития МВС и его неблагоприятных исходов, так и в отношении

дифференциальной диагностики. Клинические проявления МВС достаточно полиморфны, особенно в дебюте заболевания, и характеризуются поражением различных систем организма, включая сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную и кожную. Однако классификации МВС, помогающей клинически осуществлять дифференциальный диагноз на ранних сроках заболевания, до настоящего времени не предложено.

Несмотря на то, что предложены различные схемы терапии МВС, совершенствование терапевтических подходов, включая оценку эффективности различных схем лечения, не теряет свою актуальность

В связи с сохраняющейся угрозой появления новых вариантов вируса и возможностью развития МВС у детей требуется дальнейшее углубленное изучение данного редкого состояния для совершенствования методов его профилактики, диагностики и лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных и дизайн исследования

Диссертационная работа выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва (заведующий д.м.н., доцент Ж.Б. Понежева) с 2020-2025 гг. Набор материала проводился на клинической базе отдела в детском инфекционном отделении (заведующий отделением В.И. Барыкин) и анестезиолого-реанимационное отделение (ОРИТ) для детей (заведующий отделением Д.В. Новиков) Химкинской Центральной Клинической Больницы, городской округ Химки в период с мая 2020 по февраль 2022 гг. Исследование выполнено в рамках темы Государственного задания №141-00094-21-00 «Клинико-эпидемиологические, иммунопатогенетические аспекты современного течения острых и хронических инфекций у детей и взрослых, оптимизация тактики ведения пациентов и профилактики заболеваний», номер государственного учета АААА-А21-121011890140-6.

Диссертационное исследование проведено с использованием комплекса клинико-лабораторных, инструментальных и статистических методов в соответствии с поставленными задачами. Материалы, включенные в работу и методы исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Материалы и методы исследования

Задача исследования	Материалы	Количество, анализируемый период	Методы
<p>Определить частоту регистрации и клинико-лабораторные особенности мультисистемного воспалительного синдрома как критической формы COVID-19 у детей в зависимости от периода пандемии.</p>	<p>Результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов, зафиксированные в историях болезни стационарных больных, журнал регистрации больных ОАР и ДИО ГАУЗ МО «Химкинская ОБ»</p>	<p>2020-2022 гг. 138 наблюдений 1702 образца</p>	<p>Клинический (сбор анамнеза, физикальный осмотр, антропометрия, пальпация, перкуссия, аускультация), лабораторный (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение уровня Д-димера, ферритина, определение уровня ИЛ-1, определение уровня Тропонина I, определение уровня эндотелина-1, общий анализ мочи, мазок ротоглотки на выделение РНК SARS-CoV-2, специфические IgM и IgG к SARS-CoV-2), инструментальный (рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и органов забрюшинного пространства, Эхо-КГ, ЭКГ), статистический (описательная статистика, сравнительный анализ при помощи Microsoft Excel, StatTech v. 3.1.8)</p>
<p>Оценить состояние системы гемостаза у детей с мультисистемным</p>	<p>Результаты лабораторного обследования пациентов</p>	<p>2020-2022гг. 662 образца</p>	<p>Лабораторный (клинический анализ крови, коагулограмма, определение уровня Д-димера), статистический (описательная статистика,</p>

воспалительным синдромом.	ГАУЗ МО «Химкинская ОБ»		сравнительный анализ при помощи Microsoft Excel, StatTech v. 3.1.8)
Установить факторы риска развития крайне тяжелого мультисистемного воспалительного синдрома.	Результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов, зафиксированные в историях болезни стационарных больных, журнал регистрации больных ОАР и ДИО	2020-2022 гг. 67 наблюдений	Статистический (сравнительный анализ при помощи Microsoft Excel, StatTech v. 3.1.8)
Разработать и обосновать дифференциальный подход к тактике ведения детей с мультисистемным воспалительным синдромом, включая проведение экстракорпоральной терапии.	Результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов, методы терапии, зафиксированные в историях болезни стационарных больных, журнал регистрации больных ОАР и ДИО	2020-2022 гг. 67 наблюдений	Статистический (описательная статистика, сравнительный анализ при помощи Microsoft Excel, StatTech v. 3.1.8)

Для достижения намеченной цели было проведено комплексное обследование 138 детей в возрасте от 6 месяцев до 17 лет 11 месяцев и 30 дней, находившихся на стационарном лечении с диагнозом COVID-19: средней тяжести и тяжелой (n=71), включая крайне тяжелую (критическую) форму COVID-19 – МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2 (n=67) [12].

В соответствии с работами по Московской области сотрудников ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора с марта 2020 года по февраль 2022 года выделяют пять периодов роста-снижения заболеваемости COVID-19. В третий и четвертый подъем заболеваемости (10 мая 2021 по 12.09.2021 и 13.09.2021 по 09.01.2022) новый геновариант Delta (B.1.617.2+AY.) вытеснил остальные и занимает 92,6% и 95,8% в структуре идентифицированных геновариантов за этот период. В первый и второй период (с 30 марта по 30 августа 2020 и с 31 августа по 09 мая 2021 года) одновременно циркулировало несколько геновариантов («Уханьский», B.1.1.523 и Alpha (B.1.1.7)) [37].

Таким образом, проведенное нами исследование МВС затронуло временной интервал с первого по четвертый периоды роста-снижения заболеваемости COVID-19 в МО.

В связи с тем, что вирус SARS-CoV-2, вызвавший развитие критической формы COVID-19 – МВС, обнаруживается у детей с данной формой заболевания прямыми методами диагностики не более, чем в 5% наблюдений, мы разделили наши наблюдения на 2 периода (в зависимости от циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2) в соответствии с данными ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора на основании проведения полногеномного секвенирования SARS-CoV-2 в различные периоды пандемии COVID-19 [37, 141].

Таким образом, период I (одновременная циркуляция нескольких геновариантов SARS-CoV-2) пришелся на временной интервал 05.2020 по 05.2021 (n=53), а период II (доминирования геноварианта SARS-CoV-2 Delta) - с 06.2021 по 02.2022 (n=14).

Исследование выполнено в дизайне сплошного открытого сравнительного проспективного когортного – в него были включены все пациенты, соответствующие разработанным нами критериям включения и при отсутствии критериев невключения.

Основную группу составили дети с критической формой COVID-19 – МВС, группу сравнения – со среднетяжелым и тяжелым COVID-19, исключая его критическую форму – МВС.

Критерии включения пациентов в основную группу:

- Дети в возрасте от 1 мес до 18 лет.
- Соответствие критериям постановки диагноза МВС (Критерии ВОЗ от 15 мая 2020 года) [32]
- Подписанное одним из родителей или иным законным представителем информированное согласие на участие в данном исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование для основной группы:

- Отказ от подписания информированного согласия;
- Несоответствие хотя бы одному из критериев включения в исследование.

Критерии исключения из исследования для основной группы:

- Желание пациента или его родителя/законного представителя досрочно завершить исследование по любой причине.

Критерии включения пациентов в группу сравнения:

- Дети в возрасте от 1 мес до 18 лет.
- Подтвержденный диагноз COVID-19 (в соответствии с критериями постановки диагноза COVID-19 Версия 1 от 24.04.2020 [17]) средней тяжести или тяжелый.
- Подписанное одним из родителей или иным законным представителем информированное согласие на участие в данном исследовании.
- Отсутствие у пациентов тяжелой сопутствующей хронической инфекционной патологии (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция и т.п.).

- Отсутствие у пациентов тяжелой сопутствующей соматической патологии (пороки развития, первичные иммунодефициты, онкологические заболевания и т.п.).

Критерии невключения пациентов в исследование для группы сравнения:

- Отказ от подписания информированного согласия;
- Участие в других исследованиях за последние 6 месяцев от момента начала данного исследования;
- Несоответствие хотя бы одному из критериев включения в исследование.

Критерии исключения из исследования для группы сравнения:

- Желание пациента или его родителя/законного представителя досрочно завершить исследование по любой причине.

- Аллергические реакции на применяемую терапию.

В соответствии с критериями включения и невключения в основную группу вошли 67 детей с критической формой COVID-19 - МВС, а в группу сравнения – 71 ребенок со среднетяжелым и тяжелым COVID-19, исключая МВС.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

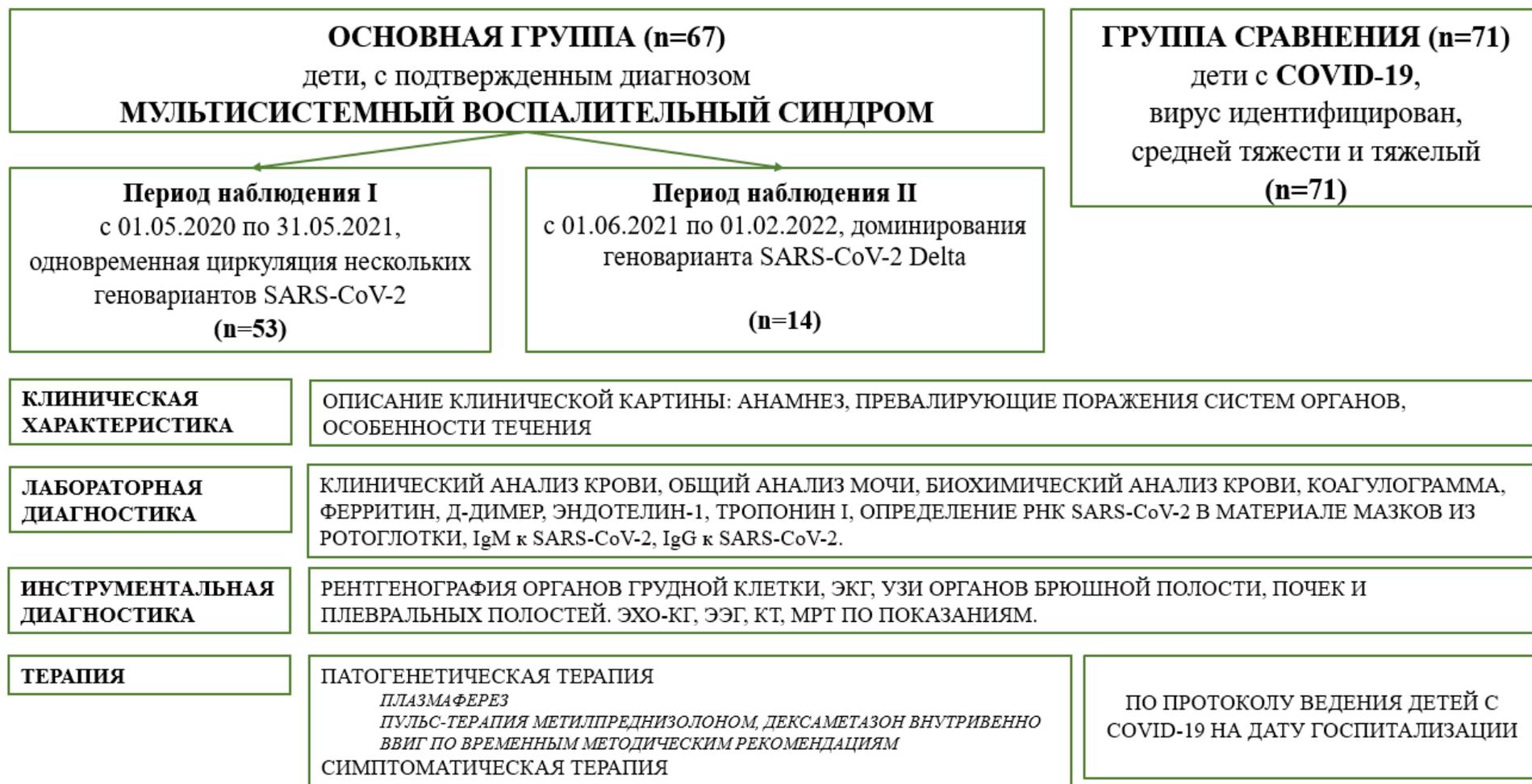


Рисунок 1 - Дизайн проведенного исследования

Группы не имели статистически достоверных различий по полу (таблица 3).

Таблица 3 - Распределение пациентов по полу

Категории	Основная группа (n=67)		Группа сравнения (n=71)		Всего		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Девочки	30	44,8	31	43,8	44	44,4	0,924
Мальчики	37	55,2	40	56,2	55	55,6	

Дети с МВС были старше (Me (Q1-Q3) 8,00 (4,50 – 12,00)), чем дети с COVID-19 (3,00 (0,00 – 7,25), $p < 0,001$).

Степень тяжести состояния устанавливали в соответствии с Временными методическими рекомендациями по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции у детей, действующими на момент включения пациента в исследование [17]. Все дети с МВС в соответствии с клиническими рекомендациями должны быть госпитализированы, и, в зависимости от тяжести состояния, могут проходить терапию как в общем отделении, так и в отделении реанимации [12]. Тяжесть состояния пациентов, требовавших перевода в отделение реанимации, определили как крайне тяжелую, а находящихся в детском инфекционном отделении - как тяжелую.

Показаниями для госпитализации в ОРИТ, в соответствии с клиническим протоколом [12] являлись:

1. Нарушение сознания (оценка по шкале комы Глазго ≤ 14 баллов для соответствующего возраста) или выраженное беспричинное возбуждение (крик, плач) на фоне ОРВИ.

2. Учащение дыхания (более чем на 15% от возрастной нормы в покое).

3. Патологическое дыхание (стонущее, кряхтящее).

4. Тахикардия (учащение ЧСС более чем на 15% от возрастной нормы в покое).

5. Цианоз (без врожденного "синего" порока сердца) и одышка при осмотре, раздувание крыльев носа у младенцев.

6. Гипоксемия ($SpO_2 \leq 93\%$ на воздухе или $\leq 90\%$ при кислородной поддержке 1–2 л/мин).

7. Гиперкапния ($pCO_2 > 50$ мм рт. ст.).

8. Выраженный ацидоз ($pH < 7,25$).

9. Гипотония с признаками шока (мраморность кожи, акроцианоз, холодные конечности, замедленное капиллярное наполнение ≥ 4 сек.).

10. Лактат-ацидоз (лактат > 3 ммоль/л).

11. Олигурия (диурез $< 50\%$ от возрастной нормы).

12. Геморрагический синдром (появление кровоточивости, петехий и др.).

В основной группе детей с МВС в тяжелом состоянии было меньше (10/14,9%), чем в критическом состоянии (57/85,1%). В группе сравнения преобладали пациенты средней тяжести (62/87,5%), пациентов в тяжелом состоянии было 9/12,5%.

У детей основной группы и группы сравнения взаимосвязь заболевания с SARS-CoV-2 устанавливали на основании данных анамнеза (8/11,9%), клинической картины заболевания и выявления лабораторных маркеров инфекции (67/100%).

2.2 Методы исследования

Клиническо-лабораторный метод

Всем пациентам проводилось стандартное обследование, включавшее ежедневный осмотр, сбор жалоб, оценка общего состояния пациента, оценка кожных покровов и видимых слизистых, оценка органов и систем с проведением пальпации, перкуссии и аускультации (дыхательная система, сердечно-сосудистая, пищеварительная, мочевыделительная, нервная системы).

Антропометрические показатели были оценены у всех детей с использованием программы ВОЗ AnthroPlus,

Для оценки нутритивного статуса проводился расчёт и оценка ИМТ и z-score ИМТ (нормальный ИМТ, выше нормы и ниже нормы). Физическое развитие оценивалось по z-score роста (низкое физическое развитие, нормальное физическое развитие и высокое физическое развитие). Для оценки массы тела оценивали z-score массы тела и делилась на белково-энергетическая недостаточность (z-score от -2,01 и ниже), дефицит массы тела (z-score от -1,01 до -2), нормальная масса тела (z-score от -1 до +1), избыток массы тела (z-score от +1,01 до +2) и ожирение (z-score от +2,01 и выше).

Всем детям проводилась лабораторное обследование в соответствии с временными методическими рекомендациями по COVID-19 и МВС у детей (клинический анализ крови, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, общий белок, альбумин, ЛДГ, ферритин), в том числе, определение уровня С-реактивного белка, коагулограмма (АЧТВ, МНО, фибриноген), определение Д-димера, определение антител класса М и G к SARS-CoV-2).

Всем детям при поступлении в стационар проводился забор материала из ротоглотки для определения генетического материала SARS-CoV-2 методом ПЦР (АмплиСенс® COVID-19-FL, ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия).

Специфические IgM и IgG к SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2-IgG-ELISA Kit и SARS-CoV-2-IgM-ELISA Kit, Fine Biotech, Китай) методом ИФА.

Регистрация клинических параметров производилась с помощью электронных форм заполнения данных. Регистрировались данные о возрасте, датах забора биоматериала, продолжительности нахождения в стационаре, применяемой терапии, вводились клинические данные; данные полученные в ходе лабораторной диагностики (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, дополнительно интерлейкина-1, эндотелин-1, определение РНК SARS-CoV-2 в мазках из ротоглотки, специфические IgM IgG к SARS-CoV-2) и инструментального исследования.

Лабораторные маркеры инфекции, вызванной SARS-CoV-2 у обследованных детей

Всем детям с МВС при поступлении был произведен забор материала мазков со слизистой ротоглотки для выявления РНК SARS-CoV-2, а также был определен уровень антител класса М и G к SARS-CoV-2.

У всех детей группы сравнения был исследован материал мазков из ротоглотки на выявление РНК SARS-CoV-2. Положительный результат был во всех наблюдениях. Уровень специфических IgM и IgG к SARS-CoV-2 в группе сравнения не определяли.

У всех детей основной группы (МВС) уровень IgG к SARS-CoV-2 превышал референсные значения. Специфические анти-SARS-CoV-2 IgM были определены у 53 пациентов с МВС: 42 пациента в период I, 11 пациентов в период II. Специфические иммуноглобулины класса М были вторым по частоте регистрации маркером

инфекции, вызванной SARS-CoV-2, 8/53 (15,1%) детей с МВС. Достоверных различий в зависимости от периода наблюдения в частоте регистрации данных маркеров не выявлено ($p=0,761$). В материале мазков со слизистой ротоглотки РНК SARS-CoV-2 была выделена только у 3 пациентов (4,5%) в период I (таблица 4).

Таблица 4 – Частота выявления лабораторных маркеров новой коронавирусной инфекции у детей с МВС в зависимости от периода наблюдения

Показатель	Пациенты с МВС в период I (n=53)		Пациенты с МВС в период II (n=14)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Выявлена РНК SARS-CoV-2	3	5,7	0	0	0,363
Выявлены IgM SARS-CoV-2	6	14,3	2	18,2	0,761

Таким образом, у детей с наиболее тяжелой, критической формой COVID-19 – МВС – спектр лабораторных маркеров отличается от пациентов со среднетяжелым и тяжелым COVID-19 за счет отсутствия в большинстве случаев РНК SARS-CoV-2 и наличия специфических IgG к SARS-CoV-2 в 100%.

Дополнительно оценивали показатели эндотелиальной дисфункции у пациентов основной группы (n=50) и группы сравнения (n=28). При исследовании использовали набор реагентов для определения уровня эндотелина-1 в сыворотке крови ELISA Kit for Endothelin 1 (EDN1), Fine Biotech, Китай. Референсные значения 0-2 пг/мл.

Детям, госпитализированным в ОРИТ, забор биологического материала для контроля показателей клинического и биохимического анализа крови и мочи проводился ежедневно, детям, госпитализированным в ДИО, минимум в двух точках: при поступлении и перед выпиской.

Инструментальный метод

Инструментальные методы (УЗИ, ЭКГ, по показаниям Эхо-КГ, ЭЭГ, рентгенография органов грудной клетки, КТ, МРТ)

УЗИ органов брюшной полости и плевральных полостей проводилось всем пациентам с целью верификации изменений внутренних органов и наличия выпота на аппарате Philips HD11 XE (Philips, Нидерланды).

ЭКГ выполняли всем пациентам при поступлении.

Эхо-КГ выполнялось 1 раз в неделю по графику работы специалиста и по показаниям. При этом также использовали переносной аппарат Philips HD11 XE (Philips, Нидерланды).

Рентгенографию органов грудной клетки выполняли на переносном аппарате Philips Practix 360 (Philips, Нидерланды) и на стационарном рентгеновском аппарате ProxiDiagnost N90 Philips (Philips, Нидерланды) по показаниям и при поступлении

КТ и МРТ выполняли строго по показаниям для верификации поражения легких.

Объем проведенных лабораторные и инструментальных исследований представлен в таблица 5.

Таблица 5 - Методы и объем проведенных лабораторных и инструментальных исследований

Метод исследования	Исследуемый Материал	Количество проведенных исследований		Суммарное количество проведенных исследований
		МВС (n=67)	COVID-19 (n=71)	
Клинический анализ крови	Венозная кровь	214	78	292
Биохимический анализ крови	Венозная кровь	214	78	292
Коагулограмма	Венозная кровь	127	39	166
Определение уровня Д-димера, ферритина	Венозная кровь	87	39	126
Определение уровня ИЛ-1	Венозная кровь	34	17	51
Определение уровня Тропонина I	Венозная кровь	28	0	28
Определение уровня эндотелина-1	Венозная кровь	50	28	78
Общий анализ мочи	Моча	184	71	255
Мазок ротоглотки на выделение РНК SARS-CoV-2	Слюна	67	71	138
Специфические IgM и IgG к SARS-CoV-2	Венозная кровь	134	142	276
Рентгенограмма органов грудной клетки		84	71	155
УЗИ органов брюшной полости и органов забрюшинного пространства		92	71	163
Эхо-КГ		75	55	130

ЭКГ	71	71	142
Итого исследований	1461	831	2292

Статистический метод

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Первичная информация накапливалась, проверялась, систематизировалась и визуализировалась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2018. Для статистических расчётов применялась программа StatTech v. 3.1.8 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели анализировались на соответствие нормальному распределению: при числе наблюдений <50 использовался критерий Шапиро–Уилка, при числе >50 — критерий Колмогорова–Смирнова. Для данных с нормальным распределением рассчитывались средние арифметические значения (M), стандартные отклонения (SD) и границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отклонении распределения от нормального применялись медиана (Me) и квартили (Q1–Q3). Номинальные переменные описывались в абсолютных числах и процентных долях.

Для сравнения средних значений в группах с нормальным распределением данных использовался t-критерий Стьюдента, а при неравенстве дисперсий — t-критерий Уэлча. Если распределение не соответствовало нормальному, применялся U-критерий Манна–Уитни.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона в случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении более 10. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Полученное значение точного критерия Фишера p более 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение p менее 0,05 – об их наличии. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Для анализа зависимых выборок применялись парный t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) или критерий Уилкоксона (при ненормальном распределении). Для сравнения относительных показателей в динамике использовался тест МакНемара. Корреляционные связи между количественными переменными определялись по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена.

Прогностические модели зависимостей количественных признаков от факторов строились методом линейной регрессии. Для оценки диагностической ценности показателей при прогнозировании исходов применялся анализ ROC-кривых, позволяющий определить оптимальные пороговые значения с наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество модели оценивалось по площади под ROC-кривой (AUC) с указанием стандартной ошибки, 95% доверительного интервала и уровня статистической значимости.

ГЛАВА 3. ЧАСТОТА РЕГИСТРАЦИИ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРИОДА ПАНДЕМИИ COVID-19

3.1 Частота регистрации случаев мультисистемного воспалительного синдрома у детей

Первый случай МВС у ребенка в Московской области в июне 2020 года был подтвержден и диагностирован в Химкинской областной больнице, которая с августа 2020 года была определена в качестве головного учреждения по лечению МВС у детей, проживающих на территории Московской области [33].

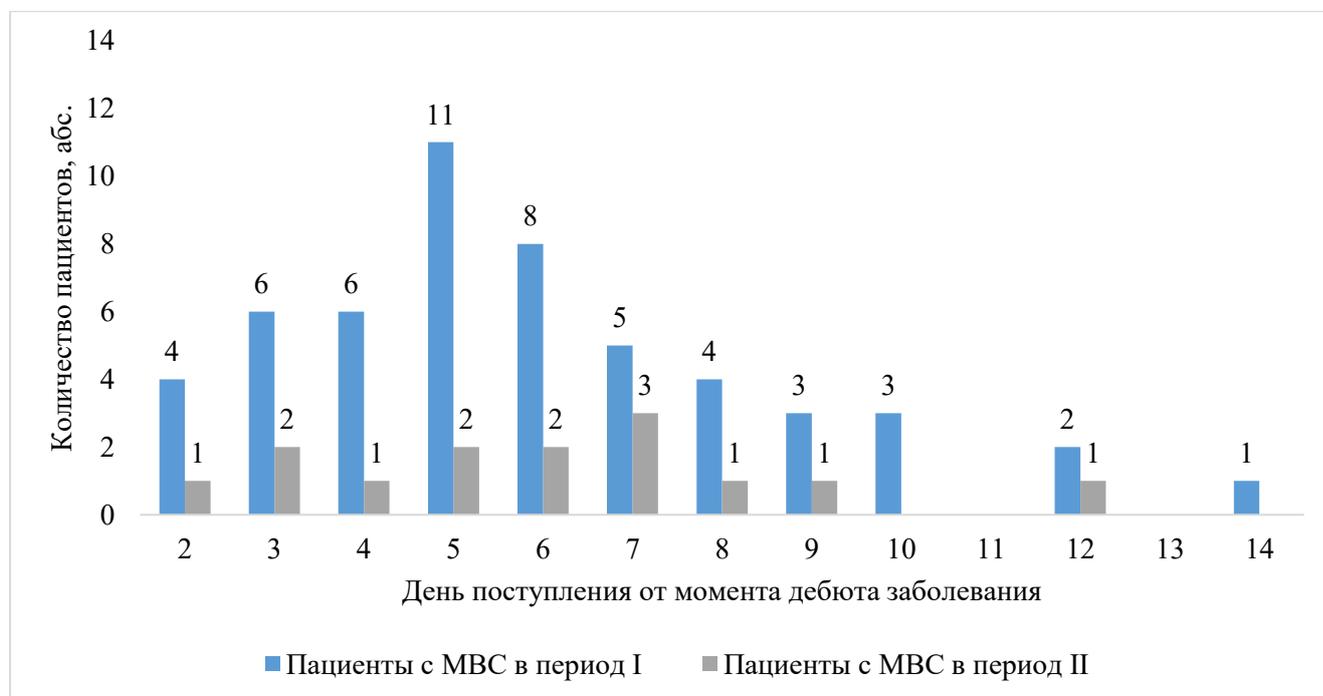


Рисунок 2 - Сроки поступления детей с МВС в стационар от момента дебюта заболевания

Учитывая, что диагностика нового заболевания представляла определенные трудности для врачей, дети с МВС поступали на разных сроках от начала заболевания (рисунок 2).

Большинство детей с МВС (64,2%) поступали на первой неделе заболевания, в том числе, каждый пятый ребенок (13/19,4%) - на 5 сутки болезни. Чаще детей переводили из других стационаров 49/73,1%, и только 18/26,9% - из дома.

Сроки заболевания на момент поступления в зависимости от периода наблюдения достоверно не различались - 5,00 дней (4,00-7,00) в период I, 6,00 дней (4,25-7,00) в период II, $p=0,828$.

Проведен анализ частоты регистрации легких, среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19 у детей по данным официальных источников по Московской области [37], и критической формы COVID-19 - МВС по данным Химкинской Областной больницы за период с 1 мая 2020 по 1 февраля 2022 (рисунок 3).

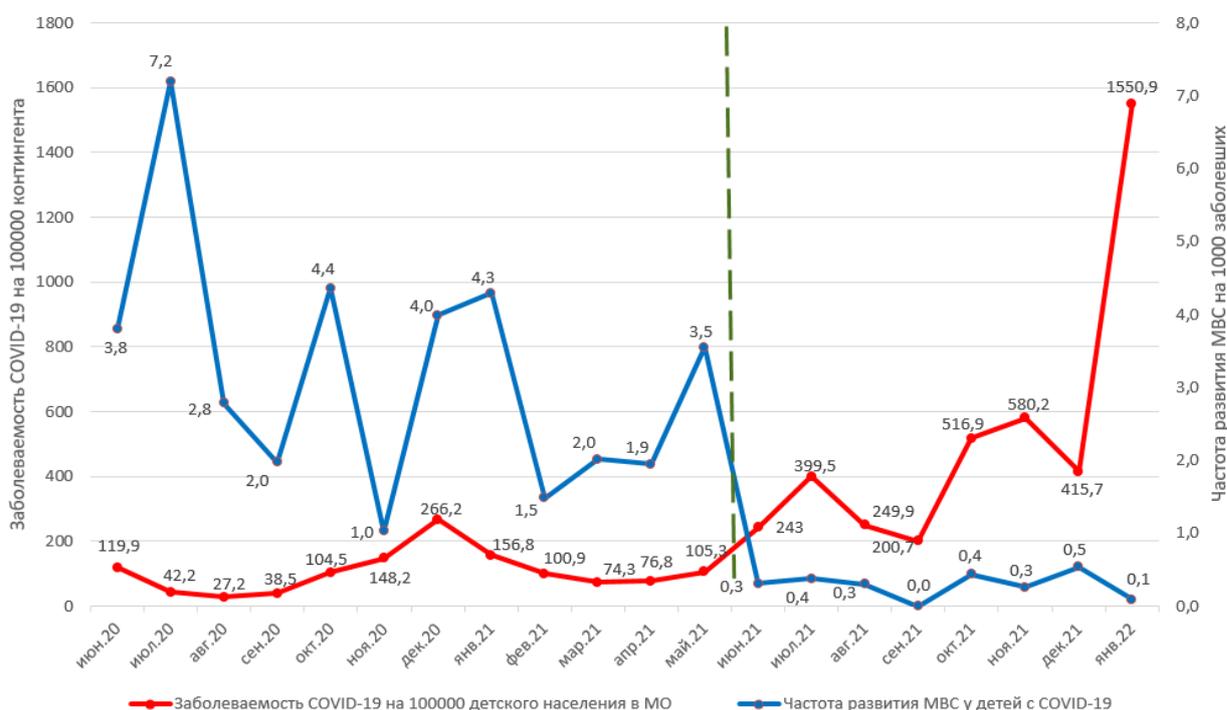


Рисунок 3 - Заболеваемость COVID-19 и частота регистрации МВС у детей на территории Московской области в I и II периоды наблюдения

За весь период наблюдения, по данным отчета Роспотребнадзора №1035, в Московской области зарегистрировано 74801 случай COVID-19 у детей. При этом за период I (с 01.05.2020 по 31.05.2021) – 16723 случая, а в период II – 58078 случаев (с 01.06.2021 по 01.02.2022).

Заболееваемость COVID-19 среди детей, проживающих в Московской области, за период наблюдения I нарастала, но не превышала 266 на 100 тыс. детского населения, что соответствовало от 359 до 3509 случаев в месяц, а в период наблюдения

II отмечена тенденция к росту заболеваемости, и составляла в январе 2022 года 1550 на 100 тыс. детского населения, что соответствовало от 2685 до 23207 случаев в месяц.

Частота развития МВС у детей с COVID-19 составила 0,91 на 1000 заболевших за весь анализируемый период. За период I частота развития МВС у детей с COVID-19 составила 3,23 на 1000 заболевших, а за период II – 0,24 на 1000 заболевших.

Установлено, что частота развития МВС у детей с COVID-19 за период с 01.05.2020 по 01.02.2022 снизилась в 13,5 раз.

Таким образом, при сопоставлении частоты регистрации случаев COVID-19 у детей за анализируемый период установлено, что число случаев легких, среднетяжелых и тяжелых форм увеличивалось, а число критической формы COVID-19 у детей – МВС – снижалась от периода I к периоду II.

3.2 Клинические характеристики пациентов с новой коронавирусной инфекцией, включая его критическую форму – мультисистемный воспалительный синдром

Проведено сравнение основных клинических характеристик пациентов с COVID-19, включая его критическую форму – МВС (таблица 6).

Таблица 6 – Характеристика пациентов с критической формой COVID-19 – МВС и со среднетяжелым и тяжелым COVID-19

Признак	Основная группа (n=67)		Группа сравнения (n=71)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Девочки	30	44,8	31	43,8	0,924
Мальчики	37	55,2	40	56,2	
Возраст младше 5 лет	17	25,4	49	68,8	< 0,001*
Возраст 5 лет и старше	50	74,6	22	31,2	
Рост ниже нормы	12	17,9	0	0	0,064
Рост выше нормы	28	41,8	22	31,2	
Рост норма	27	40,3	49	68,8	
Вес ниже нормы	14	20,9	9	12,5	0,108
Вес норма	34	50,7	49	68,8	
Вес выше нормы	19	28,4	13	18,8	

Продолжение таблицы 6

НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС					
Белково-энергетическая недостаточность 1-2 степени	10	14,9	0	0	0,001*
Дефицит	4	6	9	12,5	
Норма	34	50,7	49	68,8	
Избыток	15	22,4	0	0	
Ожирение	4	6	13	18,8	
ГРУППЫ КРОВИ					
O(I)	18	26,9	20	28,2	0,896
A(II)	36	53,7	22	31,3	0,036*
B(III)	8	11,9	18	25,0	0,099
AB(IV)	5	7,5	11	15,6	0,208

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Для оценки вероятности развития МВС у детей в зависимости от возраста пациентов применен ROC-анализ.

Площадь под ROC-кривой составила $0,763 \pm 0,048$ с 95% ДИ: 0,669 – 0,857. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение возраста составило 5 лет. Развитие МВС прогнозировалось при значении возраста выше или равном 5 лет. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 74,6% и 68,8%, соответственно.

Проведенный анализ показал, что МВС, в отличие от всех остальных форм COVID-19, достоверно чаще развивался у детей старше 5 лет (74,6%), $p < 0,001$, имевших группу крови A(II) (53,7%), $p = 0,036$, и нарушения нутритивного статуса (белково-энергетическая недостаточность 1-2 степени в (14,9%) наблюдений и избыток массы тела к росту (22,4%), $p = 0,001$).

У детей со среднетяжелым и тяжелым COVID-19 чаще встречаются ожирение (18,8%) и дефицит массы тела (12,5%), чем у детей с МВС (6%, $p = 0,049$, 6%, $p = 0,265$ соответственно).

Проанализированы основные клинические характеристики детей, развивших МВС в различные периоды наблюдения (таблица 7).

Таблица 7 - Характеристика пациентов с критической формой COVID-19 – МВС в зависимости от периода наблюдения

Признак	Пациенты с МВС в период I (n=53)		Пациенты с МВС в период II (n=14)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Девочки	25	47,2	5	35,7	0,444
Мальчики	28	52,8	9	64,3	
Возраст младше 5 лет	13	24,5	4	28,6	0,758
Возраст 5 лет и старше	40	75,5	10	71,4	
Рост ниже нормы	7	13,2	5	35,7	0,035*
Рост выше нормы	26	49,1	2	14,3	
Рост норма	20	37,7	7	50	
Вес ниже нормы	10	18,9	4	28,5	0,699
Вес норма	28	52,8	6	42,9	
Вес выше нормы	15	28,5	4	28,6	
БЭН	7	13,2	3	21,4	0,802
Дефицит	3	5,7	1	7,1	
Норма	28	52,8	6	42,9	
Избыток	11	20,8	4	28,6	
Ожирение	4	7,5	0	0	
ГРУППА КРОВИ					
0 (I)	17	32,1	1	7,1	0,062
A (II)	26	49,1	10	71,4	0,136
B (III)	6	11,3	2	14,3	0,761
AB (IV)	4	7,5	1	7,1	0,960

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В зависимости от периода пандемии COVID-19 различий в основных клинических характеристиках обследованных пациентов с МВС не выявлено. Однако отмечена тенденция к изменению показателей физического развития у заболевших детей: в период I 49,1% детей с МВС имели рост выше среднего и высокий, а в период II - 14,3%, $p=0,035$.

Клинически нами было отмечено, что дети с МВС визуально выглядят старше своего паспортного возраста и превосходят своих сверстников по масса-ростовым показателям.

Для проверки гипотезы, что высокий рост и высокий вес являются фактором риска развития МВС, мы выделили отдельную группу детей, у которых был нормальный ИМТ, но при этом высокий рост по возрасту и высокий вес по возрасту. Подобных детей из 99 обследованных оказалось 15 человек (15,2%): из них только 1

пациент из группы сравнения (3,1%), а остальные 14 детей были из основной группы, что составило 20,9% (каждый 5 ребенок с МВС).

Большинство детей с высоким ростом и массой при нормальном ИМТ поступали в период I - 13/92,9%. Только 1/7,1% из 14 детей был госпитализирован в период II. Девочек в этой группе было чуть меньше (42,9%), чем мальчиков.

Средний возраст детей составил $M \pm SD$ 7,07 \pm 3,79 (95% ДИ: 4,88 – 9,26). Преобладали дети 5 лет и старше было 10/71,4%, до 5 лет - 4/28,6%.

Большинство пациентов переносили МВС в крайне тяжелой форме -12/85,7%.

Таким образом, мы считаем, что подобная конституция (высокий рост и вес при нормальном ИМТ) — это фактор риска развития крайне тяжелой формы МВС.

Жалобы и клинические проявления при поступлении в стационар у детей с критической формой COVID-19 МВС

МВС характеризуется неспецифическим синдромом интоксикации, который включает в себя лихорадку, слабость и вялость, снижение аппетита, а также тошноту и рвоту, не связанные с болями в животе.

Лихорадка более 24 часов имела место на момент поступления у всех детей основной группы. Все они имели длительную лихорадку (от 72 часов до 14 суток), преимущественно высокую (39,0-40,9°C) (по классификации Баранова А.А. [36]), резистентную к проводимой антибактериальной терапии и терапии НПВС, что определяло тяжесть состояния пациентов и требовало госпитализации в стационар.

У большинства пациентов лихорадка была высокая (45/67,2%), фебрильная лихорадка отмечалась у 16/23,9% пациентов, субфебрильная лихорадка была у 6/9% детей. Гиперпирексия не отмечена ни у одного пациента с МВС.

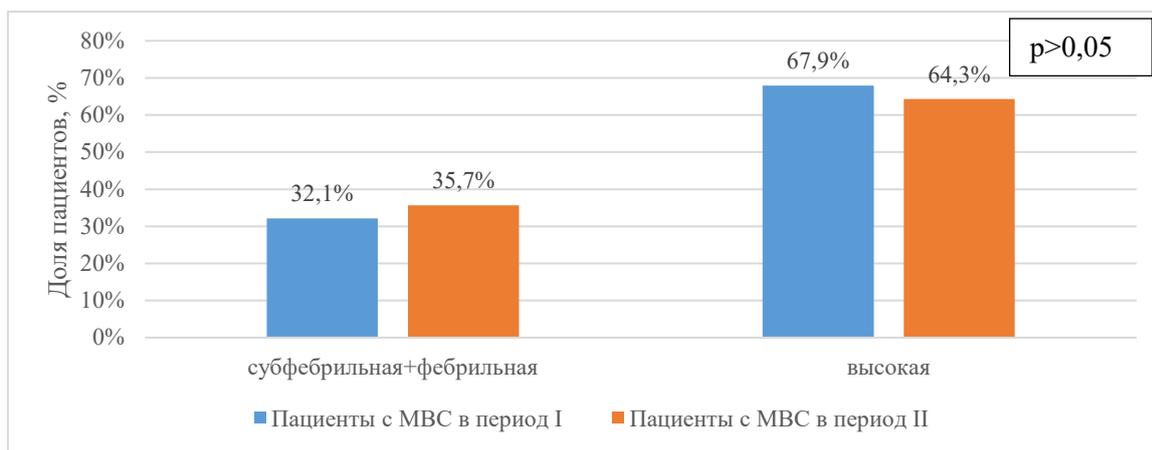


Рисунок 4 - Характеристика уровня лихорадки у детей с МВС на момент поступления в разные периоды наблюдения

Достоверных различий в уровне лихорадки в зависимости от периода наблюдения не выявлено, $p=0,883$ (критерий хи-квадрат) (рисунок 4).

Слабость и вялость как проявление интоксикационного синдрома встречалась у 65/97% пациентов с МВС, различий в зависимости от периода пандемии не выявлено ($p=1,000$). Снижение аппетита встречалось у 62/92,5% детей с МВС вне зависимости от периода наблюдения.

Изолировано тошнота зафиксирована в 1/1,5% случаев МВС у обследованных детей, тошнота и рвота без других симптомов поражения ЖКТ выявлены в 8/11,9% случаев, что позволило их отнести к симптомам интоксикационного синдрома.

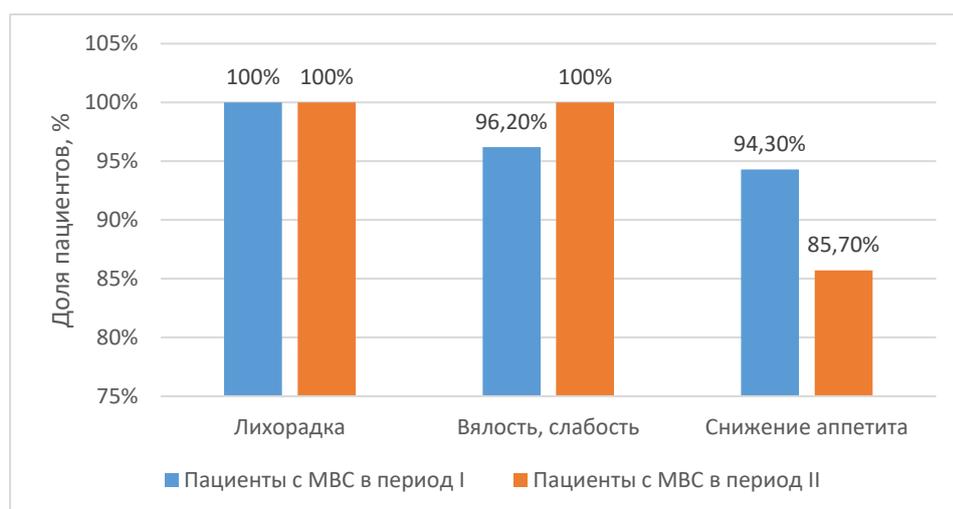


Рисунок 5 - Характеристика интоксикационного синдрома в зависимости от периода наблюдения

У 65/97% детей встречались все симптомы интоксикационного синдрома (лихорадка, вялость, слабость и снижение аппетита). Достоверных различий в зависимости от периода пандемии не выявлено ($p=0,433$) (рисунок 5).

Таким образом, синдром интоксикации был характерен для МВС, он встречался в 100% случаев. В него входили лихорадка (67/100% детей с МВС), вялость и слабость (65/97% детей с МВС) и снижение аппетита (62/92,5% детей с МВС). Три составляющие интоксикационного синдрома вместе (лихорадка, вялость и слабость, снижение аппетита) выявлены у 61/91% детей. Различий в зависимости от периода пандемии не выявлено.

У 44/65,7% детей с МВС в процессе наблюдения мы зафиксировали развитие отечного синдрома, чаще в период II (71,4%), чем в период I (64,2%), $p=0,610$.

Он проявлялся периферическими отеками (ладони, стопы, лицо) – 36/53,7% и полостными (выпот в брюшную, плевральную полости и полость перикарда) – 23/34,3%.

В период II отечный синдром был более выражен за счет полостных отеков (57,1%), чем в период I (28,3%), $p=0,044$.

Сочетание полостных и периферических отеков также чаще фиксировали в период II (42,9%), чем в период I (17%), $p=0,039$. Изолированы периферические отеки зафиксированы у 21/31,3% пациентов, с преобладанием в период I (35,8%), чем в период II (14,3%), $p=0,122$.

При этом только у 14 из 44 детей (31,8%) с отечным синдромом зафиксировано нарушение выделительной функции почек (острое повреждение почек 1-3 стадии по KDIGO), вне зависимости от периода наблюдения. Таким образом, мы расцениваем отечный синдром при МВС как проявление системного воспаления (в 2/3 случаев). Положительная динамика отечного синдрома при МВС наблюдалась на фоне противовоспалительной терапии.

При анализе жалоб детей с МВС на момент поступления установлено, что наиболее частыми были жалобы на вялость и слабость в 65/97% случаев и отсутствие аппетита у 62/92,5% пациентов с МВС, достоверных различий в зависимости от периода наблюдения не выявлено (таблица 8).

Таблица 8 - Жалобы при поступлении детей с МВС, госпитализированных в разные периоды пандемии COVID-19

Показатель	Пациенты с МВС в период I (n=53)		Пациенты с МВС в период II (n=14)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Повышение температуры тела	53	100	14	100	1,0
Вялость, слабость	51	96,2	14	100	1,0
Отсутствие аппетита	50	94,3	12	85,7	0,278
Тошнота	25	47,2	9	64,3	0,369
Боль в животе	21	39,6	9	64,3	0,134
Рвота	22	41,5	8	57,1	0,370
Боль в горле	19	35,8	4	28,6	0,756
Боль в мышцах	17	32,1	4	28,6	1,0
Головная боль	12	22,6	3	21,4	0,923
Повышенная чувствительность кожи	11	20,8	1	7,1	0,435
Боль в суставах	7	13,2	1	7,1	1,0
Зуд	4	7,5	0	0	0,572
Изменение цвета мочи	3	5,7	0	0	1,0
Болезненное мочеиспускание	3	5,7	0	0	1,0

В период II чаще встречались жалобы на тошноту (64,3%), боль в животе (64,3%) и рвоту (57,1%), чем в период I (47,2%, $p=0,369$; 39,6%, $p=0,134$; 41,5%, $p=0,296$, соответственно). Жалобы на зуд кожи (4/7,5%), изменение цвета мочи и болезненное мочеиспускание (3/5,7%) встречались исключительно в периоде I. Также повышенная чувствительность кожи встречалась в 2 раза чаще в периоде I (20,8%), чем в периоде II (7,1%), $p=0,435$.

Таким образом, для критической формы COVID-19 - МВС – характерны неспецифические жалобы на фебрильную лихорадку, вялость, слабость, отсутствие аппетита вне зависимости от периода наблюдения.

При анализе основных симптомов заболевания детей с МВС выявлено, что характерными симптомами у обследованных детей были гепатоспленомегалия (42/62,7%), сыпь (42/62,7%). Более чем у половины детей встречался конъюнктивит или инъекция сосудов склер (34/50,7%) (таблица 9).

Таблица 9 - Симптомы, выявленные при осмотре детей с МВС, госпитализированных в разные периоды пандемии COVID-19

Показатель	Пациенты с МВС в период I (n=53)		Пациенты с МВС в период II (n=14)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Увеличения печени и/или селезенки	30	56,6	12	85,7	0,046*
Изолированно гепатомегалия	10	18,9	5	35,7	0,179
Гепатомегалия+спленомегалия	26	35,8	7	50	0,334
Изолированно спленомегалия	1	1,9	0	0	0,605
Сыпь	36	67,9	6	42,9	0,121
Инъекция склер/конъюнктивит	27	50,9	7	50,0	1,000
Отечность ладоней и стоп	25	47,2	6	42,9	1,000
Отечность лица	21	39,6	6	42,9	1,000
Снижение темпа диуреза	23	43,4	4	28,6	0,186
Диарея	19	35,8	4	28,6	0,756
Неврологические симптомы	10	18,9	5	35,7	0,597
Катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей	6	11,3	2	14,3	0,669
Светобоязнь	4	7,5	2	14,3	0,597
Кровоточивость слизистых полости рта	2	3,8	1	7,1	0,511

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Увеличение печени и/или селезенки зафиксировано при поступлении у 42 (62,7%) пациентов с МВС, достоверно чаще в период II (85,7%), чем в период I (56,6%), $p=0,046$.

Чаще регистрировали одновременное увеличение печени и селезенки – у 26/38,8% детей или гепатомегалию - у 15/22,4% детей, вне зависимости от периода наблюдения ($p=0,334$ и $p=0,179$, соответственно).

Таким образом, гепатомегалия выявлена у 41/61,2% пациента с МВС, чаще в период II (12/85,7%), чем в период I (29/54,7%), $p=0,035$, а изолированная спленомегалия не характерна для МВС, установлена в 1 случае в период I.

Повышение уровня АСТ и/или АЛТ достоверно чаще зарегистрировано у пациентов с МВС, чем с другими формами COVID-19 (52/77,6% в основной группе, 20/53,8% в группе сравнения, $p < 0,05$) независимо от анализируемого периода.

Уровень печеночной ферментемии также был выше у пациентов с МВС, чем у пациентов с другими формами COVID-19: уровень АСТ Me(Q1-Q3) (45,8 (33,55 - 78,00) Ед/л в основной группе - 37,7 (29,75 - 44,25) Ед/л в группе сравнения, $p=0,019$),

уровень АЛТ 40,59 (25,25 - 71,35) Ед/л в основной группе - 18,8 (11,75 - 25,10) Ед/л в группе сравнения, $p < 0,001$).

Повышение АСТ у детей с МВС зафиксировано чаще, чем АЛТ: (48/71,6% и 34/50,7%, соответственно), различия были более выражены в период II (АЛТ 4/28,6% и АСТ 11/78,6%). Изолированное повышение АСТ достоверно чаще фиксировали в период II (7/50%), чем в период I (11/20,8%), $p=0,029$.

Для оценки причин синдрома цитолиза был рассчитан коэффициент де Ритиса (отношение АСТ/АЛТ), который в норме составляет $1,33 \pm 0,42$ или $0,91-1,75$. При снижении коэффициента де Ритиса ведущим повреждением, провоцирующим синдром цитолиза, является поражение печени. При повышении коэффициента де Ритиса выше референсных значений отмечается вклад других органов (сердце, скелетная мускулатура и др.) в повышении печеночных аминотрансфераз. Он информативен только при повышении АЛТ и/или АСТ.

Медиана коэффициента де Ритиса у детей с МВС была в пределах нормальных значений $1,18$ ($0,98 - 1,68$), при других формах COVID-19 выше референсных значений $1,85$ ($1,42 - 3,00$), $p < 0,001$. Пониженный коэффициент де Ритиса при МВС встречался только у пациентов с МВС в $14/20,9\%$ (таблица 10).

Таблица 10 - Оценка коэффициента де Ритиса у детей с COVID-19 у детей с МВС и другими формами COVID-19

Показатель	Основная групп (n=67)		Группа сравнения (n=39)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Нет ферментемии – коэффициент де Ритиса не информативен	15	22,4	18	46,2	0,011*
Доля пациентов с коэффициентом де Ритиса $< 0,91$	14	20,9	0	0	0,003*
Доля пациентов с коэффициентом де Ритиса $0,91-1,75$	27	40,3	11	28,2	0,211
Доля пациентов с коэффициентом де Ритиса $> 1,75$	11	16,4	10	25,6	0,251

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Сочетание увеличения печени с ферментемией установлено у $34/50,7\%$ пациентов с МВС, зафиксировано чаще в период II ($10/71,4\%$), чем в период I ($24/45,3\%$), $p=0,082$.

Для них коэффициент де Ритиса рассчитали отдельно с целью дифференциальной диагностики синдрома цитолиза. Снижение коэффициента де Ритиса зафиксировано у 5/14,7% данной группы, повышение у 8/23,5%, значения коэффициента де Ритиса в пределах референсных значений - у 21/61,8% детей.

Таким образом, только 14,7% детей с МВС с гепатомегалией и ферментемией имели сниженный коэффициент де Ритиса, который говорит о развитии гепатита. Во всех остальных случаях гепатомегалия не была связана ни с ферментемией, ни с гепатитом, что говорит об увеличении печени как об общевоспалительном проявлении.

Средняя длительность госпитализации пациентов с МВС в Химкинской ОБ составила $15 \pm 7,4$ койко-дня. В период II дети с МВС требовали достоверно более длительного лечения в условиях стационара (18 койко-дней), чем в период I (12,5 койко-дней), $p=0,002$.

Таким образом, характерными симптомами МВС у детей, выявленными при поступлении в стационар, были гепатомегалия, сыпь и конъюнктивит/инъекция сосудов склер вне зависимости от периода наблюдения. Однако течение МВС в период II было более торпидным и резистентным к проводимой терапии, что требовало более длительного пребывания пациентов на стационарном лечении.

Таблица 11 - Основные жалобы пациентов с МВС в зависимости от возраста

Показатель	Дети с МВС младше 5 лет		Дети с МВС 5 лет и старше		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Лихорадка	17	100	50	100	–
Вялость, слабость	17	100	48	96	1,0
Отсутствие аппетита	17	100	45	90	0,319
Головная боль	1	5,9	14	28	0,059
Боль в суставах	1	5,9	7	14	0,669
Боль в мышцах	0	0	21	42	0,001*
Изменение цвета мочи	2	11,8	1	2	0,156
Болезненное мочеиспускание	1	5,9	2	4	1,0
Боль в горле	4	23,5	19	38	0,278
Боль в животе	4	23,5	26	52	0,052
Тошнота	11	64,7	23	46	0,262
Рвота	11	64,7	19	38	0,089
Повышенная чувствительность кожи	3	17,6	9	18	1,0
Кашель	2	11,8	10	20	0,716
Зуд	0	0	4	8	0,565

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При анализе основных жалоб при поступлении пациентов с МВС в зависимости от возраста установлено, что у детей 5 лет и старше достоверно чаще встречалась боль в мышцах (42%, $p=0,001$) (таблица 11).

При анализе основных симптомов у детей с МВС в зависимости от возраста у детей младше 5 лет достоверно чаще встречались гепатоспленомегалия (100%) и жидкий стул (64,7%), чем у детей 5 лет и старше (70,3%, $p=0,023$; 24%, $p=0,002$, соответственно), таблица 12.

Таблица 12 - Основные симптомы у детей с МВС в зависимости от возраста

Показатель	Дети с МВС младше 5 лет		Дети с МВС 5 лет и старше		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Жидкий стул	11	64,7	12	24	0,002*
Сыпь	8	47,1	34	68	0,123
Снижение диуреза	6	35,2	21	42	0,088
Отечность ладоней стоп	10	58,8	21	42	0,269
Отечность лица	9	52,9	18	36	0,219
Инъекция сосудов склер/конъюнктивит	8	47,1	26	52	0,784
Кровоточивость	1	5,9	2	4	1,0
Светобоязнь	0	0	6	12	0,325
Неврологические симптомы	1	5,9	14	28	0,059
Насморк	2	11,8	6	12	1,0
Гепатоспленомегалия	16	100	26	70,3	0,023*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таким образом, при анализе возрастных различий основных жалоб и симптомов у детей с МВС для детей младше 5 лет характерны жидкий стул и гепатоспленомегалия, а для детей 5 лет и старше характерна боль в мышцах.

3.3 Особенности поражения различных органов и систем у детей с мультисистемным воспалительным синдромом

Мультисистемность – основное свойство МВС у детей, подчеркнутое в самом названии синдрома. Количество пораженных систем органов у обследованных пациентов с МВС составило от 2 до 6 -Me (Q1-Q3) 4,00 (3,00-5,00). Статистически

значимых различий между геновариантами SARS-CoV-2 не было ($p=0,421$). Наиболее часто одновременно поражались 3 (23,8%) и 4 (29,8%) системы органов (рисунок 6).

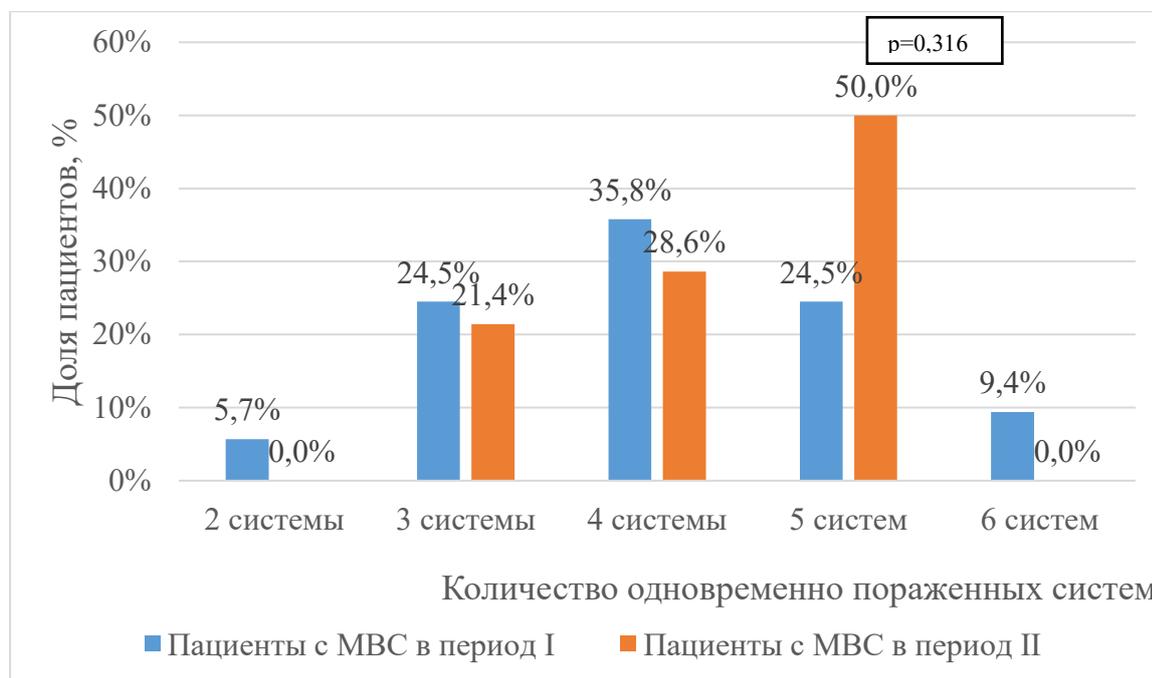


Рисунок 6 - Количество пораженных систем органов у пациентов с МВС в зависимости от периода наблюдения

В период II в 2 раза чаще поражались 5 систем (50,0%), в период I - 4 системы (35,8%), $p>0,05$. Хочется отметить, что поражение 2 и 6 систем у детей с МВС выявлено только в период I.

Поражение кожи и слизистых

Поражение кожи и слизистых отмечено у 47/70,1% обследованных детей с МВС. Основным клиническим проявлением МВС, кроме лихорадки, поражение кожи и слизистых зафиксировано у 23/34,8% пациентов.

Наиболее часто у пациентов с МВС регистрировали полиморфную пятнисто-папулезную сыпь - 42/62,7% детей, чаще в период I (67,9%), чем в период II (42,9%), $p=0,085$ (рисунок 7). Кольцевидные элементы зарегистрированы у 1/1,5% в период I, геморрагический компонент не зафиксирован.



Рисунок 7 - Полиморфизм сыпи при МВС

Инъекция сосудов склер и конъюнктивит встречалась несколько реже - у 34/50,7% обследованных пациентов с МВС, различий в зависимости от периода пандемии не выявлено ($p=0,950$) (рисунок 8).

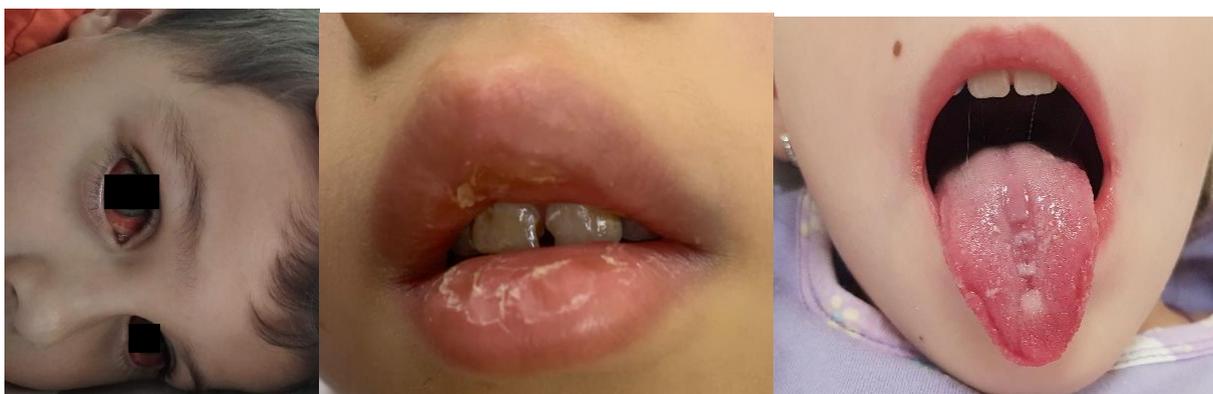


Рисунок 8 - Инъекция сосудов склер и хейлит у детей с МВС

Наиболее часто фиксировали одновременное поражение кожи и слизистых – у 30/44,8%, изолированное поражение кожи - у 13/19,4% детей с МВС, изолированное поражение слизистых – у 4/6%,

Повышенная чувствительность кожи зафиксирована у 12/17,9% детей с МВС, чаще в период I (20,8%), чем в период II (7,1%), $p=0,435$.

Зуд кожи малохарактерен для пациентов с МВС и встречался у 4/6% детей исключительно в период I ($p=0,572$).

Таким образом, поражение кожи и слизистых установлено у 70,1% детей с МВС, а основным клиническим проявлением заболевания оно было в 34,8%. У 44,8% детей с МВС фиксировали одновременное поражение кожи и слизистых. Для

поражения кожи наиболее характерным симптомом была сыпь в (62,7%), для поражения слизистых характерным была инъекция сосудов склер и/или конъюнктивит (50,7%), различий в зависимости от периода пандемии не выявлено. Зуд встречался редко, исключительно в период I.

Поражение дыхательной системы

К поражению дыхательной системы мы отнесли клиническую и рентгенологическую картину пневмонии или острого бронхита. Признаки поражения дыхательной системы мы выявили у 29/43,3% детей с МВС, независимо от периода пандемии ($p=0,865$). При этом поражение органов дыхательной системы было ведущим манифестным симптомом МВС только у 7/10,4% пациентов МВС, только в период I (13,2%, $p=0,151$).

Рентгенологические и клинические признаки пневмонии определялись у 15/22,4% детей, бронхита у 14/20,9% детей. Зависимости от периода наблюдения ($p>0,05$).

Дети были госпитализированы в отделение реанимации в связи с развитием острой дыхательной недостаточности, потребовавшей перевод на ИВЛ (5 детей, 7,5%), с развитием кислородозависимости (24 ребенка, 35,8%).

Таким образом, проявления поражения дыхательной системы выявлены у 43,3% детей, при этом ведущим поражением респираторной системы было у 10,4% детей с МВС.

Поражение желудочно-кишечного тракта

К поражению ЖКТ мы отнесли боли в животе, диарею, а также тошноту и рвоту. Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с МВС встречалось у 43 пациентов (64,2%), достоверных различий в зависимости от периода наблюдения не выявлено ($p=0,525$). При этом основным клиническим проявлением заболевания (абдоминальная форма) поражение ЖКТ было у 15 детей (22,7%), независимо от периода пандемии. Установлено, что 13/19,4% детей до постановки диагноза МВС и поступления в ГАУЗ МО «Химкинская ОБ» были обследованы по поводу диагноза острый живот в хирургическом стационаре, в период I у 3/4,5% была выполнена аппендэктомия.

Тошнота, связанная с болями в животе и/или диареей, встречалась у 33/49,3% детей с МВС, чаще в период II (64,3%), чем в период I (45,3%), $p=0,206$. Рвота, связанная с болями в животе и диареей, встречалась у 22/32,8% детей с МВС, достоверных различий в зависимости от периода пандемии не было ($p=0,370$). Боль в животе встречалась у 30/44,8% детей с МВС, чаще в период II (64,3%), чем в период I (39,6%), $p=0,134$. Диарея выявлена у 23/34,3% детей с МВС, достоверных различий в зависимости от периода пандемии не выявлено ($p=0,756$).

Наиболее часто встречалось сочетание тошноты и рвоты, связанные с болями в животе и/или диареей (всего 22/32,8% детей, 16/30,2% в период I, 6/42,9% в период II, $p=0,370$). Изолированно боль в животе встречалась в 7/10,4% случаях (5/9,4% в период I, 2/14,3% в период II), диарея в 5 случаях, только в период I. Связь тошноты и/или рвоты с болями в животе и диареей выявлена в 43/64,2% случаев.

Таким образом поражение ЖКТ были характерны для детей с МВС (43/64,2%), хотя являлись определяющими тяжесть состояния только у 15/22,7%. Характерными жалобами была тошнота (50,7%) и боли в животе (44,7%). Различий в зависимости от периода пандемии выявлено не было.

Поражение центральной нервной системы

Поражение ЦНС было выявлено у 15/22,4% детей с МВС, чаще в период II (5/35,7%, чем в период I (10/18,9%), $p=0,179$. Менингеальная форма выявлена у 7/10,6% детей, достоверных различий в зависимости от периода наблюдения не выявлено ($p=0,722$).

Менингеальные симптомы в виде ригидности затылочных мышц зафиксированы у 7/10,6% детей, достоверных различий в зависимости от периода пандемии не зафиксировано ($p=0,722$). Симптом Кернига выявлен у 2/3% детей, различий в зависимости от периода наблюдения не выявлено ($p=0,305$). Симптомы Брудзинского не выявлены ни у одного ребенка.

Общемозговые симптомы выявлены у 15/22,4% пациентов:

- Головная боль была характерна у 15/22,4% детей с МВС, различий в зависимости от периода пандемии не выявлено ($p=0,923$).

- Нарушение сознания в виде умеренного оглушения (снижение уровня сознания до 13-14 баллов по ШКГ) выявлены у 12 /17,9% детей, достоверных различий в зависимости от периода пандемии не выявлено ($p=0,243$).

- Светобоязнь выявлена у 6/9% детей с МВС, различий в зависимости от периода пандемии не выявлено ($p=0,597$).

Исследование ликвора выполнено у 7 детей. Зафиксирован цитоз от 7 до 70 клеток, лимфоцитоз (61-78%) в спинномозговой жидкости, белок и глюкоза в пределах нормальных значений.

Исследование ликвора для выявления РНК и ДНК вирусных возбудителей менингоэнцефалитов (энтеровирусы, ВПГ-1, ЦМВ, ВГЧ-6) во всех случаях было отрицательным.

Таким образом, симптомы поражения ЦНС встречались в 2 раза чаще, чем выявлена менингеальная форма заболевания (22,4% и 10,6%, соответственно).

Поражение сердца при МВС

Поражение сердца при МВС зафиксировано у 53/79,1% детей с МВС, чуть реже в период I 41/77,4%, чем во период II 12/85,7%. В клинической картине заболевания поражение сердца было ведущим и определяло тяжесть состояния пациента только в 3/4,5% наблюдений, что позволило нам установить у них кардиальную форму.

Кардиальная форма проявлялась выпотом в полости перикарда, признаками шока с развитием потребности в вазопрессорных препаратах.

Ведущим клиническим признаком поражения сердечно-сосудистой системы было наличие синусовой тахи- или брадиаритмии (18/26,9% детей с МВС). По результатам ЭКГ-исследования других нарушений ритма не выявлено. При оценке частоты сердечных сокращений (ЧСС) у детей с МВС тахикардия встречалась чаще, чем брадикардия (15/22,4% и 3/4,5%, соответственно, $p>0,05$). При этом в период II тахикардия зафиксирована достоверно чаще (8/57,1%), чем в период I (7/13,2%), $p<0,001$ (рисунок 9).

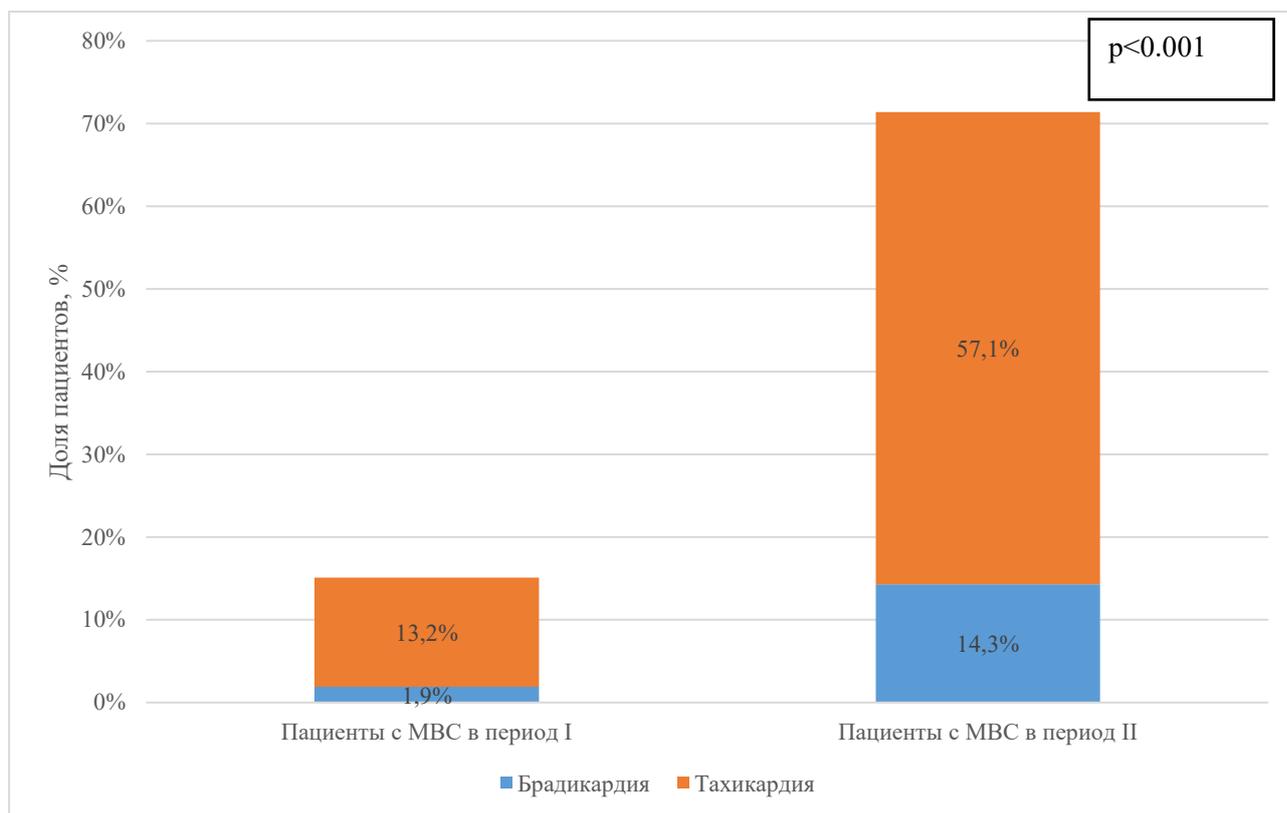


Рисунок 9 – Доля пациентов с изменением частоты сердечных сокращений в зависимости от периода пандемии COVID-19

При проведении корреляционного анализа между высотой лихорадки и ЧСС связи выявлено не было. Теснота связи по шкале Чеддока $P=0,035$.

Таким образом, изменение ЧСС у детей с МВС является маркером поражения сердца, а не просто отражением выраженности синдрома интоксикации.

Лабораторные и инструментальные признаки поражения сердечно-сосудистой системы у детей с МВС в зависимости от периода пандемии COVID-19

При оценке ЧСС мы выявили достоверные различия в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2 (в период I тахикардия и брадикардия встречались в 7/13,2% и 1/1,9%, в период II 8/57,1% и 2/14,3%, соответственно, $p < 0,001$).

Для оценки поражения сердечно-сосудистой системы в детей с МВС мы использовали комплекс лабораторных и инструментальных обследований, включавших исследование КФК и КФК-МВ, тропонина I и Эхо-КГ.

При анализе ЭКГ у пациентов с МВС изменения выявлены только у 6/8,96% пациентов. Различий в зависимости от периода пандемии не было ($p=0,790$). Преимущественно это были неспецифические диффузные или метаболические

изменения 4/66,7%, различий в зависимости от периода пандемии COVID-19 выявлено не было ($p=0,439$).

Поражения чаще фиксировали при обследовании лабораторными и инструментальными методами (таблица 13). Повышение МВ-КФК зафиксировано у 32/38-84,2% детей, Тропонина I - у 15/20-75%, изменения при Эхо-КГ установлены у 29/41-70,7%, повышение КФК – у 22/44-50%. Достоверных различий в зависимости от периода наблюдения не выявлено. При этом изменения на ЭКГ были не характерны при МВС (6/22%) и проявлялись, в основном, неспецифическими изменениями.

Таблица 13 – Лабораторные и инструментальные маркеры поражения сердца у детей с МВС в разные периоды наблюдения

Показатель	Пациенты с МВС в период I		Пациенты с МВС в период II		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Доля пациентов с уровнем КФК > 190 Ед/л, обследовано n=44	15	45,4	7	77,8	0,086
Доля пациентов с уровнем КФК-МВ > 24 Ед/л, обследовано n=38	25	86,2	7	77,8	0,545
Доля пациентов с уровнем Тропонина I > 0,5 нг/мл, обследовано n=20	13	72,2	2	100	0,390
Доля пациентов с изменениями по данным Эхо-КГ, обследовано n=41	23	82,1	11	84,6	0,845

Поражение сердечно-сосудистой системы по данным Эхо-КГ зарегистрировано у 34 – 80,9% из 41 обследованного пациента с МВС. По данным Эхо-КГ регистрировали регургитацию на клапанах (у 30/73,2% детей), чаще на митральном (27/90,0%), выпотом в полости перикарда 14/40%.

Регургитацию чаще всего регистрировали на митральном клапане и на 2 клапанах 22/73,3%. Различий в зависимости от периода пандемии не зафиксировано.

Признаки перикардита установлены у 14 /40% детей с МВС в виде выпота в полость перикарда (8/33,3% в период I, 6/54,5% в период II, $p=0,283$), признаки миокардита у 1/2,9% в период I, эндокардита у 2/5,7% детей в период I. Другие изменения включали расширение правых 1/2,9% или левых отделов сердца 1/2,9%, кардиомегалию 2/5,7%, различий в зависимости от периода пандемии не выявлено ($p=0,312$). Регургитация на клапанах сердца по данным Эхо-КГ выявлена у 30/73,2% пациентов с МВС, достоверных различий в зависимости от периода пандемии не

выявлено ($p=0,712$). Преобладала умеренная регургитация (по данным Эхо-КГ 1+) (18/90% в период I, 8/80% в период II, $p=0,584$). Чаще всего регургитация встречалась на 2 клапанах (14/70% в период I, 8/80% в период II, $p=0,782$).

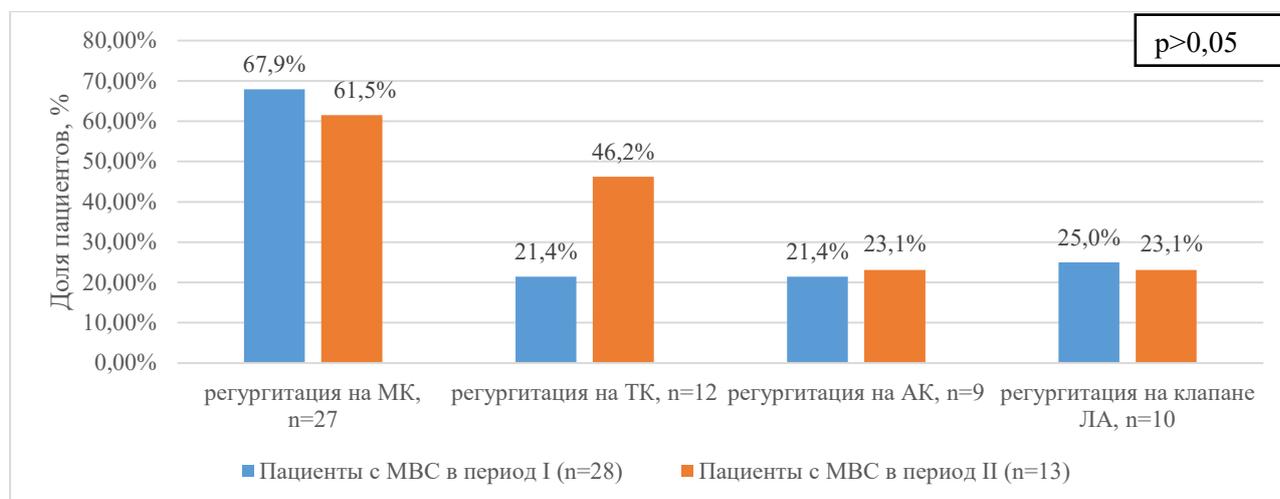


Рисунок 10 - Характеристика регургитации на клапанах сердца у пациентов с МВС в разные периоды пандемии COVID-19

Таким образом, только у 3/4,5% детей с МВС поражение сердца было ведущим в клинической картине и определяло его тяжесть. При этом поражение сердца на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных при МВС зафиксировано у 53/79,1% пациентов. Характерным при поражении сердца были синусовые тахи- и брадиаритмии, повышение КФК (МВ-КФК), Тропонина I, эхографические изменения (регургитация, выпот в полости перикарда) во все периоды наблюдения.

Поражение органов мочевой системы при МВС у детей

Поражение мочевыделительной системы выявлено у 59/88% детей с МВС, однако клинически манифестировало только в 14/20,1% наблюдений и проявлялось анурией (6 детей), изменением цвета мочи (3 ребенка), болями при мочеиспускании (3 ребенка), отечным синдромом (14 детей).

Несмотря на то, что у 44/65,7% детей с МВС в процессе наблюдения мы зафиксировали развитие отечного синдрома, только у 14 (31,8%) из них зафиксировано острое повреждение почек 1-3 стадии по KDIGO, что позволило связать развитие у них отечного синдрома с поражением почек.

Только в период I (январь-май 2021) зарегистрированы 7 случаев МВС, манифестирующего с клинической картиной гемолитико-уремического синдрома (ГУС). У всех детей зафиксирована анемия, тромбоцитопения, гипербилирубинемия, признаки острого почечного повреждения по KDIGO [80] (3 пациента – 3 степень, 4 пациента – 2 степень).

В биохимическом анализе крови зарегистрировано гипербилирубинемия за счет непрямой фракции (общий билирубин от 24 мкмоль/л до 115 мкмоль/л); гиперферментемия чаще увеличения уровня АСТ (6/7), повышение ЛДГ (от 463 ед/л до 12000 ед./л, среднее значение 4980 ед/л) и КФК (от 204 ед/л до 3729,9 ед/л, среднее значение 949 ед/л).

Маркеры системного воспаления фиксировали у всех детей – СОЭ (18-54 мм/ч), повышение СРБ, ферритина (307-648 мкг/л) и Д-димера (3,24-8 мкг/мл FEU).

Диурез был снижен у всех детей, в том числе, у двоих до анурии.

У всех зафиксировано поражение печени (синдром цитолиза), повышение маркеров системного воспаления, не характерные для ГУСа, но являющиеся критерием диагноза МВС. Данное состояние расценивается нами как вторичная тромботическая микроангиопатия (ТМА) на фоне критической формы COVID-19 - МВС.

Пятеро детей получали терапию с применением экстракорпоральных методов: гемодиализация от 1 до 7 сеансов, в среднем 2,14 процедур и плазмообмен - 2 пациента.

Все дети получали системную ГКС-терапию, на фоне которой у 2 из них наблюдалось восстановление функции почек и гематологических показателей без применения экстракорпоральных методов лечения.

По данным лабораторного обследования (УЗИ почек) поражение почек при МВС проявлялось в виде мочевого синдрома, азотемии, снижения темпа диуреза во все периоды наблюдения (таблица 14).

Таблица 14 – Поражения органов мочевой системы по данным лабораторного обследования у пациентов с МВС в разные периоды наблюдения

Показатель	Пациенты с МВС в период I (n=53)		Пациенты с МВС в период II (n=14)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Мочевой синдром	47	88,7	12	85,7	0,761
Азотемия	22	41,5	6	42,9	0,928
Снижение темпа диуреза	14	26,4	3	21,4	0,703
Снижение скорости клубочковой фильтрации	14	26,4	4	28,6	0,872
Олигоурия	10	18,9	1	7,1	0,293
Анурия	4	6,0	2	14,3	0,433

Наиболее частым лабораторным проявлением поражения органов мочевой системы у детей с МВС был мочевой синдром, который зарегистрирован у 59/88,1% обследованных детей. Он проявлялся микропротеинурией (34/50,7%), лейкоцитурией (17/25,4%), гематурией (51/76,1%) и цилиндрурией (8/11,9%). Наиболее характерными были микрогематурия (42/62,7%) и микропротеинурия (34/50,7%) во все периоды наблюдения.

Нами выявлено, что чаще встречалась микрогематурия вне зависимости от периода наблюдения (таблица 15).

Таблица 15 - Характеристика мочевого синдрома у детей с МВС в разные периоды наблюдения

Показатель	Пациенты с МВС в период I (n=53)		Пациенты с МВС в период II (n=14)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Протеинурия более 0,3 г/л	26	49,1	8	57,1	0,764
Незначительная лейкоцитурия (5-40 в п/зр)	9	17,0	3	21,4	0,302
Умеренная лейкоцитурия (41 и выше в п/зр)	3	5,7	2	14,3	
Цилиндрурия (более 2 в п/зр)	7	13,2	1	7,1	1,0
Микрогематурия (5-50 в п/зр)	34	64,2	8	57,1	0,615
Макрогематурия (более 50 в п/зр)	6	11,3	3	21,4	

Изменение выделительной функции почек оценивали по снижению темпа диуреза и снижению СКФ по формуле Шварца. Темп диуреза оценили у 58 детей с МВС. Зафиксировано снижение темпа диуреза у 17/29,3% пациентов, которое проявлялось олигоурией (11/19%) и анурией (6/10,3%). Снижение СКФ

зафиксировано у четверти пациентов (18/26,9%). Достоверных различий в зависимости от периода пандемии не выявлено.

Азотемия зарегистрирована у 28/41,8% детей с МВС (в период I у 22/41,5%, в период II у 6/42,9%). Уровень мочевины в крови был повышен у 28 /41,3% детей с МВС, вне зависимости от периода наблюдения ($p=0,966$).

Повышение уровня креатинина в крови отмечено у детей с МВС в 2,5 раза реже, чем повышение уровня мочевины (11/16,5%). Различий в зависимости от периода пандемии не было (9/17% в период I, 2/14,2% в период II, $p=0,962$). Значимое повышение уровня креатинина выше 300 мкмоль/л встречалось у 5/7,4% детей с МВС, вне зависимости от периода наблюдения.

Одновременное повышение уровня мочевины и креатинина крови зафиксировано у 10/14,9% детей с МВС ($p=0,98$).

Острое повреждение почек (ОПП) по KDIGO зарегистрировано у 19/28,4% пациентов: у 4/6% детей - 3 стадия ОПП, у 5/7,5% – 2-я стадия ОПП, у 10/14,9% - 1-я стадия ОПП.

Повышение уровня мочевины было зафиксировано в 41,8% случаев, что свидетельствует как о нарушениях почечной функции, так и о нарушениях азотистого обмена, в том числе, о гиперкатаболизме (что часто встречается при различных заболеваниях, сопровождающихся системным воспалением).

Повышение уровня креатинина встречалось в 16,4% случаев (в основном, у детей с почечной формой), а в 7,4% креатинин был более 300 мкмоль/л, что требовало рассмотреть вопрос о заместительной почечной терапии.

УЗИ почек выполнено у 53 пациентов с МВС. Изменения на УЗИ почек были зафиксированы у 21/39,6% пациентов (таблица 16).

Таблица 16 - Основные изменения почек у детей с МВС по данным УЗИ

Характеристика выявленных изменений по данным УЗИ почек	Пациенты с МВС в период I		Пациенты с МВС в период II		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Наличие изменений со стороны почек	15	38,5	6	42,9	1,0
Диффузные изменения паренхимы	5	12,8	3	21,4	0,422
Увеличение размеров почек	6	15,4	4	28,6	0,426
Уплотнение стенок ЧЛС	6	15,4	2	14,3	1,0

Наиболее часто по данным УЗИ почек фиксировали увеличение размеров (10/18,9%), диффузные изменения паренхимы (8/15,1%) и уплотнение стенок ЧЛС (8/15,1%), различий в зависимости периода наблюдения не выявлено.

Поражение почек было ведущим в клинической картине заболевания и определяло его тяжесть у 10/14,9% детей, что позволило нам клинически установить у них дебютную почечную форму МВС (в том числе, тромботическую микроангиопатию, протекающую в форме гемолитико-уремического синдрома у 7/10,4% в период I). Однако лабораторно-инструментальные маркеры поражения почек были выявлены у большего количества пациентов - у 59/88,1% детей с МВС, различий в зависимости от периода не было.

Основными лабораторными и инструментальными признаками поражения почек являются мочевого синдром 59/88,1%, азотемия 28/41,8%, изменения по данным УЗИ почек 21/39,6% (чаще увеличение размеров почек) и снижение темпа диуреза 17/29,3%. Различий в характере поражения почек в зависимости от периода пандемии COVID-19 не зарегистрировано.

У всех детей со снижением темпа диуреза был выявлен мочевого синдром. Таким образом, при выявлении мочевого синдрома у детей с МВС необходимо определение скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца для диагностики острого повреждения почек.

3.4. Дебютные клинические формы мультисистемного воспалительного синдрома у детей

Исходя из основных проявлений и клинического течения МВС, мы предложили деление его дебютных форм, исходя из системы органов, поражение которых наиболее клинически выражено и/или определяет степень тяжести заболевания. Таким образом, выделили кожную, менингеальную, почечную, абдоминальную, легочную, кардиальную и сочетанную форму (при которой невозможно выделить одну ведущую пораженную систему) (таблица 17).

Таблица 17 - Дебютные формы МВС у детей

Форма	СИМПТОМЫ	Степень тяжести
Кожная	Преимущественное поражение кожи – сыпь (полиморфная), склерит при отсутствии выраженного поражения других систем	Тяжелая, не требовавшая госпитализации в ОРИТ Крайне тяжелая, требовавшая госпитализации в ОРИТ
Менингеальная	Наличие менингеальной и общемозговой симптоматики (светобоязнь, ригидность затылочных мышц, головная боль, боли в шее, угнетение сознания до оглушения, сомноленции). В общем анализе ликвора цитоз до 70.	
Почечная	Олигоурия, анурия, повышение уровня сывороточного креатинина, мочевого синдром	
Абдоминальная	Выраженные боли в животе, тошнота, рвота и диарея.	
Легочная	Пневмония с развитием ДН/без развития ДН, кислородозависимость	
Кардиальная	Синусовая тахикардия и брадикардия, выпот в полости перикарда, признаки миокардита	
Сочетанная	Сочетание вышеописанных проявлений заболевания, когда невозможно выделить преимущественное поражение одной какой-то системы.	

Исходя из клинических проявлений дебюта МВС, дети были распределены следующим образом: наиболее часто встречалась кожная (34,8%) и абдоминальная форма (22,7%). На третьем месте оказалась почечная форма (15,2%). Менингеальная и легочная встречались с одинаковой частотой 10,6% случаев. Кардиальная и сочетанная формы встречались редко, в 4,5% и 1,5%, соответственно.

Согласно выделенным дебютным формам МВС в зависимости от периода пандемии COVID-19 установлено, что в период II чаще встречалась менингеальная форма (15,4%), чем в период I (9,4%). Преимущественно легочная форма встречалась в 13,2% случаев в период I и не встречалась в период II. Хотя статистически достоверной разницы выявить не удалось ($p=0,842$), рисунок 11.

Хочется обратить внимание, что легких форм при МВС у детей быть не могло по критериям постановки данного диагноза: все дети требовали стационарного лечения. Детей в тяжелом состоянии, которые лечились в инфекционном отделении и не развили жизнеугрожающее состояние, было меньше (15%), чем детей с критической формой, которым требовалась госпитализация в отделение реанимации (85%).

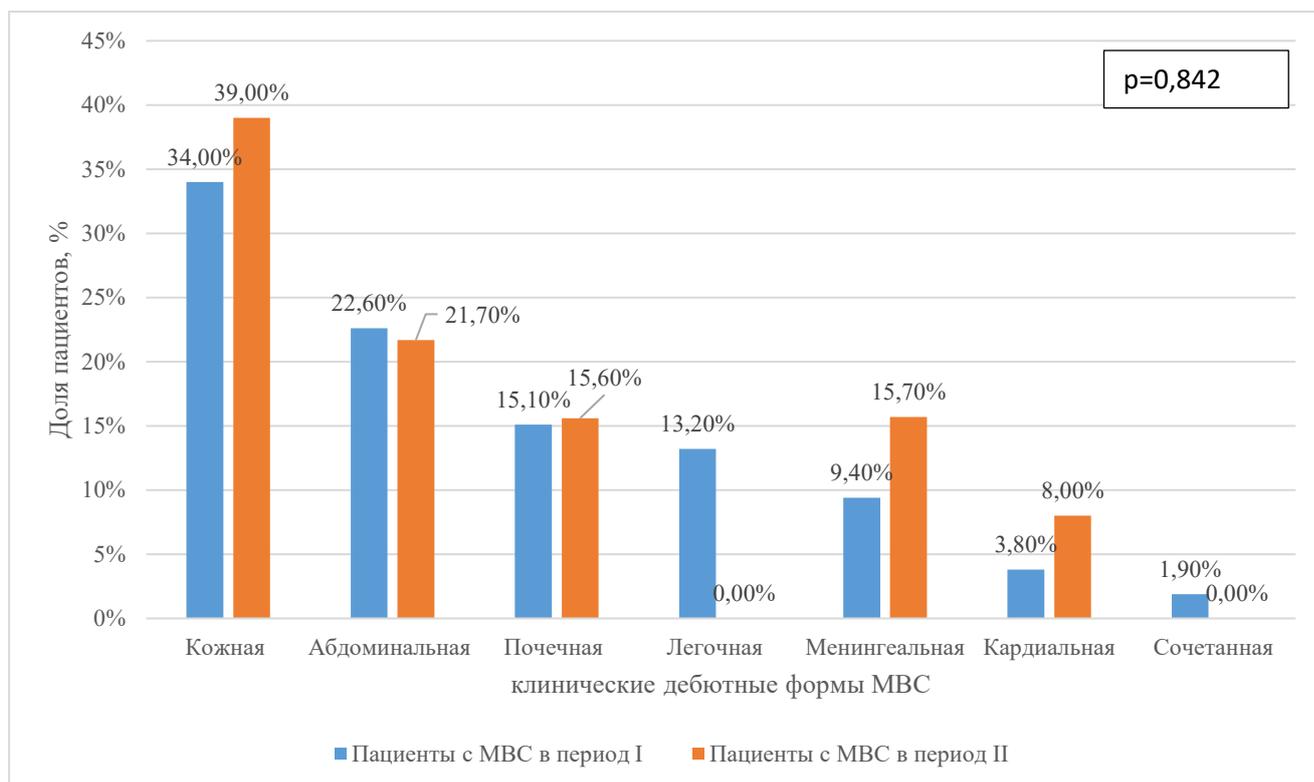


Рисунок 11 - Регистрация клинических дебютных форм МВС в разные периоды наблюдения

Дети были госпитализированы в отделение реанимации в связи с развитием острой дыхательной недостаточности, потребовавшей перевод на ИВЛ (5 детей, 8,8%), с развитием кислородозависимости (24 ребенка, 42,1%), сердечно-сосудистой недостаточности с назначением вазопрессорной поддержки (2 детей, 3,5%), почечной недостаточности (7 детей, 12,3%), сепсиса (3 детей 5,3%), неврологического дефицита (6 детей, 10,5%), выраженной интоксикации, не купируемой стандартными фармакологическими методами (8 детей, 14%), 2 детей с декомпенсацией сахарного диабета в виде кетоацидоза (3,5%). Также большинство детей требовало проведения методов экстракорпоральной детоксикации (плазмаферез 32 ребенка, 56,1%) или заместительной почечной терапии (5 детей 8,8%).

Согласно представленным клиническим дебютным формам МВС. крайне тяжелыми были почечная и сочетанная формы (100%), легочная и кардиальная в трети случаев не требовали госпитализации в ОРИТ (рисунок 12).

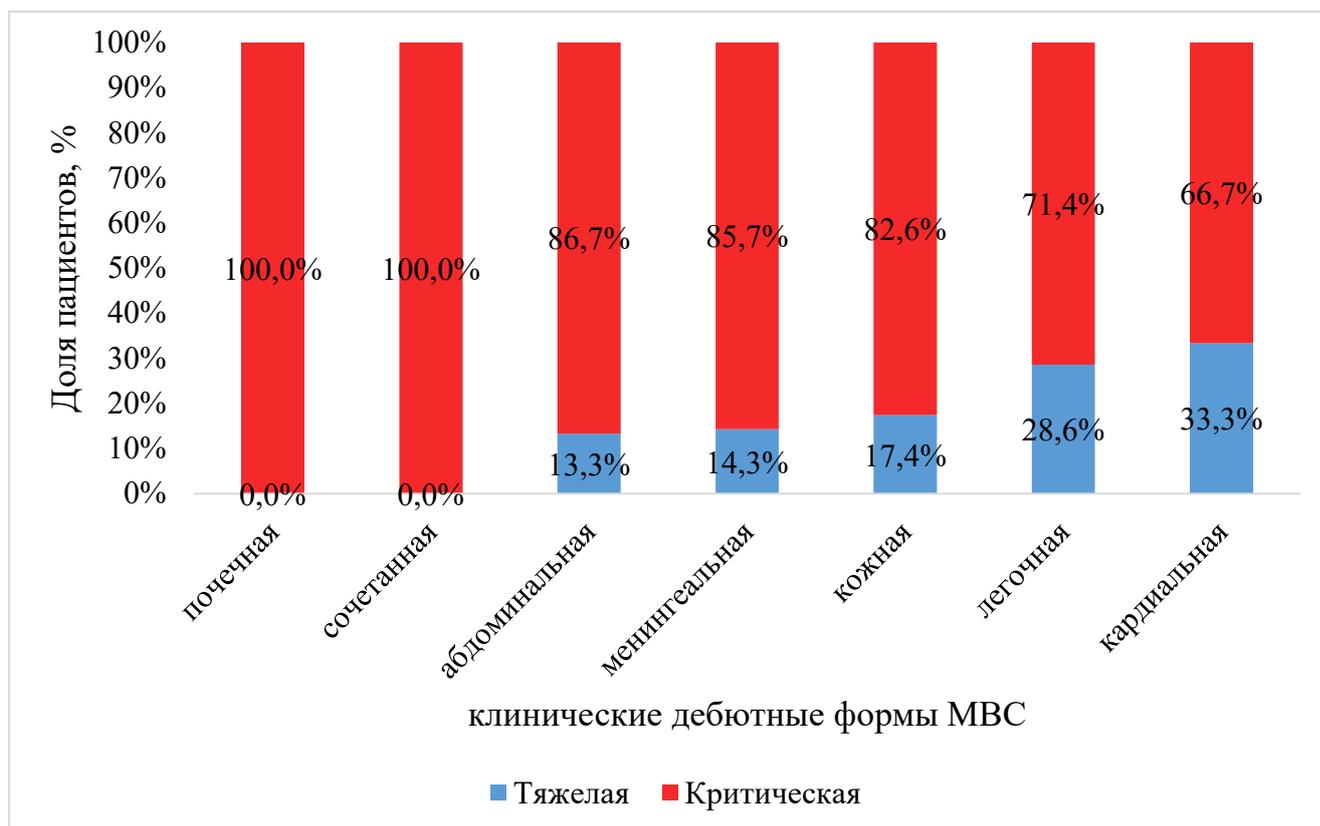


Рисунок 12 - Зависимость тяжести МВС у детей от дебютной формы заболевания

Таким образом, предложенное нами разделение клинических дебютных форм МВС в зависимости от ведущих клинических проявлений на момент обращения за медицинской помощью позволяет своевременно заподозрить МВС, который характеризуется мультисистемностью поражения и полиморфностью клинической картины. Наиболее часто регистрировали кожную и абдоминальную формы. В период I чаще встречалась легочная форма, а в период II - менингеальная. Наиболее тяжелыми являются почечная и сочетанная дебютные формы МВС, в 100% требующие госпитализации в ОРИТ при поступлении в стационар.

3.5 Характеристика лабораторных показателей у детей с мультисистемным воспалительным синдромом в зависимости от периода пандемии новой коронавирусной инфекции

Маркеры системного воспаления у детей с МВС в зависимости от периода пандемии COVID-19

К критериям постановки диагноза МВС относят клинические, анамнестические, лабораторные показатели [16]. Лабораторное подтверждение воспаления включает ≥ 1 признака: повышение уровней СРБ, прокальцитонина, лактатдегидрогеназы, ферритина (только в критериях постановки диагноза МВС, опубликованных CDC), IL-6, фибриногена, D-димера, а также ускорение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, снижение уровня альбумина.

Сравнении основных гематологических показателей у пациентов со среднетяжелым и тяжелым COVID-19 (группа сравнения, n=39) относительно детей с МВС (основная группа n=67) представлено в таблица 18.

Таблица 18 - Основные гематологические показатели у детей с COVID-19 в зависимости от формы.

Анализируемые показатели	Основная групп (n=67)		Группа сравнения (n=39)		p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Уровень гемоглобина, г/л (н. 120-160 г/л)	98	82,50 - 112,50	132,5	121,5 - 141,3	<0,001*
Уровень эритроцитов, $\times 10^{12}/л$ (н 3,6-5,1 $\times 10^{12}/л$)	3,67	3,0 - 4,12	4,69	4,45 - 4,92	<0,001*
Уровень тромбоцитов, $\times 10^9/л$ (н 180-420 $\times 10^9/л$)	152	83,25 - 297,25	261	223,5 - 311,0	<0,001*
Уровень лейкоцитов, $\times 10^9/л$ (н 4-9 $\times 10^9/л$)	16,5	12,7 - 22,79	7,73	5,63 - 14,37	<0,001*
Уровень СРБ, мг/л (н 0-5 мг/л)	116,7	35,65 - 127,7	3,2	0,55 - 34,35	<0,001*
Уровень общего белка, г/л (н 65-85 г/л)	52,0	43,90 - 60,65	67,75	61,73 - 72,97	<0,001*
АСТ, Ед/л (н 0-38 Ед/л)	45,8	33,55 - 78,0	37,7	29,75 - 44,25	0,019*
АЛТ, Ед/л (н 0-40 Ед/л)	40,5	25,25 - 71,35	18,8	11,75 - 25,1	<0,001*
Коэффициент де Ритиса (н 0,9-1,75)	1,18	0,98 - 1,68	1,85	1,42 - 3,0	<0,001*
Уровень креатинина, мкмоль/л (н 53-115 мкмоль/л)	49,6	32,1 - 80,0	45,63	29,73 - 52,89	0,161
Уровень мочевины, ммоль/л (н 2,5-8,32 ммоль/л)	6,36	4,54 - 11,74	4,0	2,9 - 4,78	<0,001*
СОЭ, мм/ч (н 0-15 мм/час)	40,0	28,5 - 51,75	6,5	1,96 - 15,0	<0,001*

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

В зависимости от периода пандемии различий лабораторных маркеров воспаления у детей с не выявлено (таблица 19).

Таблица 19 - Основные гематологические показатели у детей с МВС в зависимости от периода наблюдения

Показатель	Пациенты с МВС в период I (n=53)		Пациенты с МВС в период II (n=14)		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Уровень лейкоцитов крови, $\times 10^9/\text{л}$ (н 4-9 $\times 10^9/\text{л}$)	16,5	12,65 – 23,65	16,9	12,97 – 20,81	0,994
Уровень ферритина в сыворотке крови, мкг/л (н 4,63-204 мкг/л)	423,0	228,57 – 901,58	166,45	90,95 – 502,9	0,032*
Уровень СРБ в сыворотке крови, мг/л (н 0-5 мг/л)	118,4	36,3-128,5	104,6	47,4-125,5	0,573
Уровень СОЭ, мм/ч(н 0-15 мм/час)	39,23	35,27-43,19	42,36	33,67-51,04	0,474
Уровень ЛДГ в сыворотке крови, нг/мл (н 195-450 Ед/л)	603,5	509,75-752,0	880	552,0-2043,25	0,173
Уровень альбумина в сыворотке крови, г/л (н 35-50 г/л)	27,7	23,2 – 34,8	28,6	26,5 – 30,6	0,742
Уровень общего белка в сыворотке крови, г/л (н 65-85 г/л)	51	49,71 – 54,75	52,4	50,11-56,12	0,994
Уровень гемоглобина в крови, г/л (н 120-160 г/л)	96	90,03-101,19	92	87,46-100,78	0,606
Уровень эритроцитов в крови, $\times 10^{12}/\text{л}$ (н 3,5-4,8 $\times 10^{12}/\text{л}$)	3,62	3,32-3,74	3,22	3,05-3,75	0,126
Уровень цветового показателя (н 0,8-1,1)	0,79	0,75 – 0,84	0,86	0,80 – 0,93	0,027*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Установлено, что дети с критической формой COVID-19 – МВС вне зависимости от периода наблюдения имели достоверно более выраженные анемию, гипопроотеинемию, азотемию, ферментемию, а также более высокий уровень СОЭ и СРБ по сравнению с другими формами COVID-19.

Маркеры системного воспаления у детей с МВС

Доля пациентов с повышенным уровнем маркеров воспаления была достоверно выше при МВС, чем при других формах COVID-19 (таблица 20).

Таблица 20 - Повышением уровня основных маркеров воспаления у детей с МВС и другими формами COVID-19

Показатель	Основная группа (n=67)		Группа сравнения (n=39)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Доля пациентов с уровнем СРБ >5 мг/л	65	97	14	35,9	<0,001*
Доля пациентов с уровнем СОЭ >15 мм/ч	65	97	3	4,5	<0,001*
Доля пациентов с уровнем лейкоцитов >9 $\times 10^9/\text{л}$	63	94	17	43,6	<0,001*
Доля пациентов с уровнем лейкоцитов <4 $\times 10^9/\text{л}$	1	1,5	1	2,6	0,696

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке уровня ферритина как показателя системного воспаления при МВС выявлена следующая закономерность.

Для периода II было характерно менее частое повышение уровня ферритина в сыворотке крови 41,7%, чем в период I (79,1%), $p=0,012$, также как и более низкие значения Me данного показателя за указанный период - 423,00 г/л (228,57 – 901,58) в период I, 166,45 (90,95 – 502,90) период II, $p=0,032$.

Доля детей с МВС, имевших анемию тяжелой степени, была больше в период II (2/14,3%), чем в период I (1/1,9%), $p=0,047$. Хотя уровень цветового показателя в период I был достоверно ниже Me (Q1-Q3) 0,79 (0,75 – 0,84), чем в период II 0,86 (0,80 – 0,93), $p=0,027$.

Учитывая, что ферритин является не только показателем системного воспаления, но и важным лабораторным маркером обмена железа в организме, выявленные закономерности в изменении его уровня в зависимости от периода пандемии COVID-19 не позволяют рекомендовать его в качестве показателя выраженности системного воспаления при оценке степени тяжести МВС у пациента с анемией.

Таким образом, проведённое исследование позволило установить ключевые клиничко-лабораторные особенности МВС у детей в разные периоды пандемии COVID-19. Несмотря на рост числа случаев COVID-19 во второй период наблюдения, частота развития МВС у детей снизилась более чем в 13 раз. При этом течение заболевания, по-прежнему, характеризовалось выраженной мультисистемностью, чаще поражая кожу и слизистые, печень, сердце, почки и желудочно-кишечный тракт. Для него были типичны интоксикационный синдром, отёки, гепатоспленомегалия, аритмии и регургитации по данным Эхо-КГ, а также признаки острого повреждения почек.

Установлено, что развитие МВС ассоциировано с рядом факторов риска: возраст старше 5 лет, наличие группы крови A(II), нарушения нутритивного статуса, а также особый фенотип пациентов с высоким ростом и массой тела при нормальном

индексе массы тела. Для детей младше 5 лет были более характерны гепатоспленомегалия и жидкий стул, тогда как у детей старшего возраста достоверно чаще выявлялись миалгии и неврологические симптомы. Среди клинических дебютных форм преобладали кожная и абдоминальная, наиболее тяжело протекали почечная и сочетанная формы, в 100% случаев требовавшие интенсивной терапии.

Лабораторные данные продемонстрировали достоверные отличия при МВС по сравнению с другими формами COVID-19. У детей с МВС чаще фиксировались выраженная анемия, гипопроотеинемия, азотемия, повышение уровней С-реактивного белка, СОЭ, лейкоцитоз, ферритинемия и ферментемия (АСТ, АЛТ). Для части пациентов был характерен сниженный коэффициент де Ритиса, указывающий на поражение печени. Во втором периоде наблюдения отмечалось снижение частоты гиперферритинемии, однако чаще выявлялось сочетание гепатомегалии с ферментемией, более выраженный отёчный синдром, синусовые аритмии и увеличение длительности госпитализации. Эти данные подтверждают ключевую роль лабораторных показателей как диагностических и прогностических маркеров, позволяющих оценивать тяжесть состояния пациентов и определять тактику их ведения.

Проведенные анализ определить основные клинико-лабораторные особенности МВС у детей в зависимости от периода пандемии COVID-19, таблица 21.

Таблица 21 - Клинические особенности течения МВС у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2 в зависимости от периода наблюдения

ПРИЗНАК	Период I	Период II	p
Частота регистрации МВС, среднее	4,4 ребенка в месяц	1,8 ребенка в месяц	н/п
Связь с перенесенным ОРВИ за 2 и более недели до развития симптомов МВС	В 17%	В 2,5 раза чаще (42,9%)	0,039
Выявление РНК SARS-CoV-2 в материале мазков из ротоглотки	5,7%	0	>0,05
ОТЕКИ	Регистрировали реже (15/28,3%)	Регистрировали чаще (8/57,1%)	0,044
ВЫРАЖЕННОСТЬ ОТЕЧНОГО СИНДРОМА	МЕНЕЕ ВЫРАЖЕН 9/17,0%,	более выражен за счет сочетания полостных отеков 6/42,9%	0,039
СИНУСОВЫЕ АРИТМИИ	7/13,2%	8/57,1%	p <0,001
ГЕПАТОМЕГАЛИЯ	Менее характерна 30/56,6%	Характерна 12/85,7%	0,046
Поражение 5 систем и более	24,5%	50%	>0,05
Клинические дебютные формы МВС	ТОЛЬКО В ЭТОТ ПЕРИОД ЗАРЕГИСТРИРОВАНЫ: <ul style="list-style-type: none"> • Почечная форма, манифестирующая клинической картиной гемолитико-уремического синдрома (7 случаев); • Легочная форма 13,2% • Сочетанная форма 1,9% случаев • Чаще особый фенотип 13/92,9% 	Чаще фиксировали менингеальную форму (15,4%)	>0,05
Длительность пребывания в стационаре	Me 12 койко-дней	Длительнее (Me 18 койко-дней)	0,002
Уровень АЧТВ	↑38,8%,	↑28,6%,	0,023
Уровень Д-димера	Me (Q1-Q3) 423,00 (228,57 – 901,58)	Me (Q1-Q3) 166,45 (90,95 – 502,90)	0,032
Сочетание гепатомегалии с ферментемией	Менее характерно 24/45,3%	Характерно 10/71,4%	0,082
Повышение КФК	Реже 15/45,4%	Чаще 7/77,4%	0,086

ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

У 62 пациентов с МВС (92,5%) отмечали нарушения в системе гемостаза (отклонения хотя бы в одном параметре - количестве тромбоцитов, АЧТВ, фибриногена и Д-димера), что свидетельствует о значимых нарушениях в системе гемостаза.

Таблица 22 - Основные гематологические показатели у детей с МВС в зависимости от периода наблюдения

Показатель	Пациенты с МВС в период I (n=53)		Пациенты с МВС в период II (n=14)		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Уровень Д-димера в крови, нг/мл (н 0-0,55 нг/мл)	2,83	1,82-3,81	2,88	1,71-4,29	0,732
Уровень фибриногена крови, г/л (н 2-4 г/л)	2,77	2,26 – 4,27	3,79	2,52 – 4,79	0,482
Уровень тромбоцитов в крови, x10 ⁹ /л (н 180-420 x10 ⁹ /л)	132	84-231	255	90-425	0,236
АЧТВ, сек (н. 24-36 сек)	33,9	26,1 – 47,0	26,95	22,62 – 38,45	0,062

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

При оценке уровня АЧТВ в зависимости от референсных значений (повышено, понижено и в норме) в многопольной таблице (post-hoc анализ) в различные периоды пандемии выявлена достоверная разница (p=0,023) (таблица 23).

Таблица 23 - Оценка уровня активированного частичного тромбопластинового времени относительно нормативных значений у детей с МВС в зависимости от периода наблюдения

Показатель	Пациенты с МВС в период I (n=53)		Пациенты с МВС в период II (n=14)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Доля пациентов с уровнем АЧТВ выше 36 сек	19	38,8	4	28,6	0,023*
Доля пациентов с уровнем АЧТВ ниже 24 сек	2	4,1	4	28,6	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

В период I по показателю АЧТВ чаще зафиксирована гипокоагуляция. В период II гипо- и гиперкоагуляция наблюдалась в равных долях.

Выявленная тенденция к гипокоагуляции в период I подтверждена значениями показателя международного нормализованного отношения (МНО) у детей с МВС,

медиана которого составила $Me (Q_1 - Q_3)$ 1,23 (1,10 – 1,50). Данный показатель был повышен у 22 детей (35,5%). Снижение МНО отмечено лишь у одного пациента с МВС (1,6%). При этом различий в зависимости от периода пандемии выявлено не было ($p=0,263$).

Медиана уровня тромбоцитов был достоверно ниже у детей с МВС $Me (Q_1 - Q_3)$ 152,00 (83,25 - 297,25), чем при других формах COVID-19 - 261,00 (223,50 - 311,00), $p<0,001$, таблица 18. При анализе его уровня у пациентов с МВС достоверно чаще встречалась тромбоцитопения по сравнению с другими формами COVID-19 (таблица 24).

Таблица 24 - Оценка частоты регистрации изменения уровня тромбоцитов у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа (n=67)		Группа сравнения (n=39)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Доля пациентов с уровнем тромбоцитов $>420 \times 10^9/\text{л}$	9	13,4	5	12,8	0,929
Доля пациентов с уровнем тромбоцитов $180-420 \times 10^9/\text{л}$	20	29,9	28	71,8	$<0,001^*$
Доля пациентов с уровнем тромбоцитов $<180 \times 10^9/\text{л}$	38	56,7	6	15,4	$<0,001^*$

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таким образом, для пациентов с МВС характерна тромбоцитопения (38/56,7% случаев), тогда как у большинства детей с другими формами COVID-19 (71,8%) при поступлении уровень тромбоцитов зафиксирован в пределах возрастной нормы.

Уровень тромбоцитов у пациентов с крайне тяжелым МВС был достоверно ниже $Me (Q_1 - Q_3)$ 115,0 (75,0 – 219,0), чем у детей с тяжелым МВС 408,0 (214,0 – 434,25), $p=0,02$.

Для выявления порогового значения уровня тромбоцитов как предиктора развития крайне тяжелых форм МВС был применен метод анализа ROC-кривых. Установлено, что уровень тромбоцитов периферической крови является статистически значимым предиктором развития крайне тяжелых форм МВС ($AUC = 0,814$; 95% ДИ: 0,646 – 0,982, $p = 0,002$). Пороговое значение составило $172 \times 10^9/\text{л}$.

Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 86% и 70%, соответственно.

Несмотря на общую склонность к тромбоцитопении у детей с МВС, в период II тромбоцитоз зафиксирован в 3 раза чаще (28,6%), чем в период I (9,6%), $p=0,181$ (таблица 25).

Таблица 25 - Оценка изменений тромбоцитов у детей с МВС в зависимости от периода наблюдения

Показатель	Пациенты с МВС в период I (n=53)		Пациенты с МВС в период II (n=14)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Доля пациентов с уровнем тромбоцитов периферической крови выше $420 \times 10^9/\text{л}$	5	9,6	4	28,6	0,181
Доля пациентов с уровнем тромбоцитов периферической крови ниже $180 \times 10^9/\text{л}$	31	59,6	7	50,0	

На основании комплексной оценки изменений показателей гемостаза у пациентов с МВС в период I были чаще, чем в период II, выражены следующие изменения: повышение уровня АЧТВ (38,8% в период I, 28,6% в период II, $p=0,023$), повышение уровня МНО (39,6% в период I, 21,4% в период II, $p=0,367$), тромбоцитопения (59,6% в период I, 50,0% в период II, $p=0,181$), гипофибриногенемия (24,5% в период I, 21,4% в период II, $p=0,875$).

Таким образом, выявлена тенденция к гиперкоагуляции и склонности к тромбообразованию у пациентов с МВС в период II.

Оценка уровня эндотелина-1 в сыворотке крови у детей с COVID-19, включая его критическую форму, МВС

Оценка сосудистого звена системы гемостаза включала выявление эндотелиальной дисфункции у пациентов с МВС и COVID-19 на основании изучения сывороточного уровня ЭТ-1.

Уровень ЭТ-1 в сыворотке крови определен у 78 детей (33 девочки и 45 мальчиков), из них 50 у детей с МВС (38 в период I, 12 в период II) и у 28 детей с другими формами COVID-19.

Исследование ЭТ-1 проводилось методом ИФА с использованием набора реагентов для определения уровня эндотелина-1 в сыворотке крови ELISA Kit for Endothelin 1 (EDN1), Fine Biotech, Китай. Референсные значения 0-2 пг/мл.

Повышение уровня ЭТ-1 выше референсных значений установлено у всех обследованных детей: $M \pm SD$ 20,44 \pm 11,02 (95% ДИ 17,96 – 22,93) пг/мл. При анализе гендерных и возрастных различий сывороточного уровня ЭТ-1 у обследованных детей достоверных различий не выявлено.

Наиболее высокий уровень ЭТ-1 зафиксирован у детей с преморбидными изменениями нутритивного статуса: избыточной массой тела (z -score ИМТ $> +1$) – Ме 28 (18,49-32,00) и дефицитом массы тела (z -score ИМТ < -1) – Ме 22,81 (13,70-29,00) по сравнению с детьми с ИМТ в пределах нормы (Ме 16,32 (7,55-29,30), $p=0,035$ (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

У детей с МВС (основная группа) зафиксированы достоверно более высокие уровни ЭТ-1 (Ме (Q1-Q3) в пг/мл 23,75 (13,15-32,98), чем у детей с другими формами COVID-19 (группа сравнения) - 16,39 (7,55-25,92), $p=0,011$.

Достоверно более высокие уровни ЭТ-1 регистрировали у детей, развивших наиболее тяжелые формы заболевания (дети с COVID-19 тяжелой формы, включая МВС) Ме (Q1-Q3) в пг/мл 26,00 (13,70-32,90), по сравнению с детьми с COVID-19 средней тяжести (12,26 (7,36-21,64), $p=0,002$.

Таким образом, у детей с COVID-19, включая его критическую форму (МВС), определение уровня ЭТ-1 в сыворотке крови на начальных этапах заболевания можно использовать для прогноза развития тяжелых форм заболевания.

У пациентов со среднетяжелым и тяжелым COVID-19 (группа сравнения, $n=28$) уровень ЭТ-1 различался в зависимости от возраста и гендерной принадлежности.

У мальчиков группы сравнения уровень ЭТ-1 достоверно выше (Ме (Q1 – Q3) в пг/мл 23,60 (17,65 - 26,00), чем у девочек (8,31(6,91- 10,69), $p=0,003$.

У детей 5 лет и старше уровень ЭТ-1 достоверно выше (Ме (Q1 – Q3) в пг/мл 26,00 (22,48 - 26,75), чем у детей более младшего возраста (10,71 (7,07 - 21,73), $p=0,007$.

Нами проведена оценка зависимости уровня ЭТ-1 от выявленных ранее факторов риска развития МВС у детей.

В зависимости от группы крови детей с COVID-19 достоверных различий в уровне ЭТ-1 не получено, $p=0,661$.

В зависимости от оценки ИМТ (дефицит, норма, избыток) уровень ЭТ-1 в сыворотке крови у детей группы сравнения достоверно различался. Наиболее высоким он был у детей с преморбидными отклонениями ИМТ: избыточной массой тела ($z\text{-score ИМТ} > +1$) – Ме 26,50 (26,00 – 27,25) пг/мл и дефицитом массы тела ($z\text{-score ИМТ} < -1$) 24,41 (22,77 – 26,75) пг/мл, по сравнению с детьми с нормальным ИМТ (Ме 9,89 (6,91 – 18,94) пг/мл, $p < 0,001$, p норма – дефицит = 0,017, p норма – избыток = 0,005 (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

В результате проведенного исследования установлено, что у детей с COVID-19 неблагоприятно высокий уровень ЭТ-1 (выше 10 норм) наблюдается: при крайне тяжелой форме заболевания; у мальчиков; у детей 5 лет и старше; у детей с преморбидным нарушением нутритивного статуса (избытком или дефицитом массы тела)

Таким образом, у детей с COVID-19 повышение уровня ЭТ-1 выше 10 норм можно расценивать как предиктор развития крайне тяжелой формы заболевания у пациентов, имеющих факторы риска: мужской пол, возраст старше 5 лет, преморбидные нарушения нутритивного статуса.

Уровень ЭТ-1 в сыворотке крови детей с МВС (основная группа, $n=50$).

Для определения порогового уровня ЭТ-1, как предиктора развития крайне тяжёлых форм МВС был использован ROC-анализ и получена следующая кривая (рисунок 13).

Сывороточный уровень эндотелина-1 является статистически значимым предиктором развития крайне тяжелой формы МВС (AUC = 0,684; 95% ДИ: 0,567 – 0,801, $p = 0,006$). Пороговое значение ЭТ-1 составило 25. Развития крайне тяжелой формы МВС прогнозировали при значении ЭТ-1 выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 53,5% и 75,8%, соответственно.

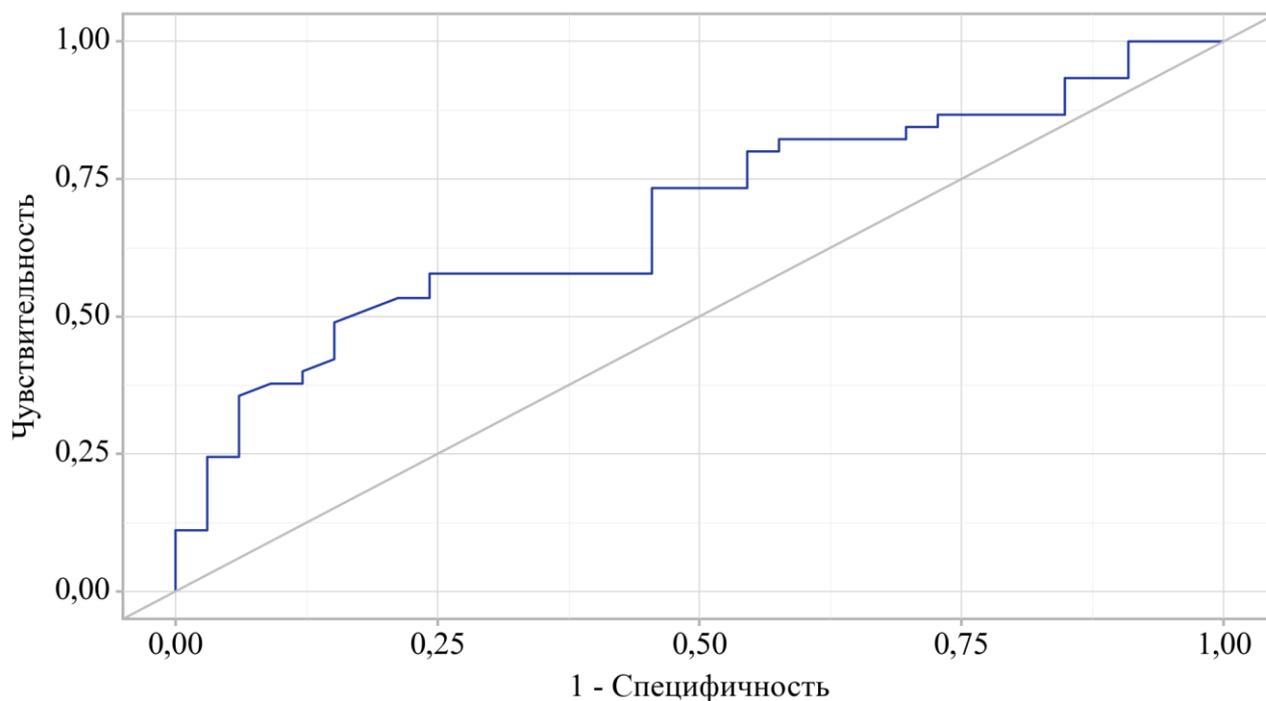


Рисунок 13 - ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность ЭТ-1 при прогнозировании развития крайне тяжелых форм заболевания

При поступлении уровень ЭТ-1 – 25 пг/мл и выше имели 24/48% обследованных; а 26 пациентов/52% обследованных имели при поступлении уровень ЭТ-1 ниже 25 пг/мл.

Установлено, что дети с МВС, имеющие уровень ЭТ-1 25 пг/мл и выше на начальных этапах заболевания, чаще развивали в дальнейшем более тяжелые формы заболевания, что требовало длительного лечения в стационаре $Me (Q1-Q3) 14,00 (11,50-19,00)$, чем дети, у которых уровень ЭТ-1 был ниже 25 пг/мл $11,5 (8,00-17,00)$, $p=0,032$.

При сопоставлении уровня ЭТ-1 и клинической картины заболевания получены достоверные различия таблица 26.

При почечной и легочной дебютных формах МВС медианы уровня ЭТ-1 были выше, чем при остальных формах, $p=0,056$. При почечной форме все пациенты с МВС имели уровень ЭТ-1 выше 25 пг/мл. При легочной форме 80% детей имели значимо повышенный уровень ЭТ-1. При кожной и кардиальной форме у 50% пациентов зарегистрирован уровень ЭТ-1 25 пг/мл и выше.

Таблица 26 - Уровень ЭТ-1 у детей с разными клиническими формами дебюта МВС

Клинические дебютные формы МВС	Уровень Эндотелина-1, пг/мл		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	
Почечная	34,80	33,20 – 37,00	0,056
Легочная	32,70	30,50 – 34,10	
Кожная	26,35	13,70 – 31,58	
Кардиальная	19,99	15,13 – 24,84	
Менингеальная	18,49	17,41 – 26,35	
Абдоминальная	15,43	11,18 – 21,75	

Поражение ЖКТ при COVID-19 является важным патогенетическим аспектом и определяет тяжесть заболевания. У детей выраженность болевого абдоминального синдрома была настолько высокой, что в 3 случаях до установления диагноза МВС выполнялась аппендэктомия. Уровень ЭТ-1 в сыворотке крови при поступлении до начала терапии у пациентов с МВС и наиболее выраженным абдоминальным синдромом и диареей был достоверно выше, чем у всех остальных пациентов с МВС (рисунок 14).

Для проверки гипотезы о взаимосвязи поражения ЖКТ с развитием эндотелиальной дисфункции мы разделили пациентов основной группы на тех, у кого были жалобы со стороны ЖКТ на момент обследования (n=33) и тех, у кого жалоб не было (n=17). Уровень ЭТ-1 в сыворотке крови при поступлении до начала терапии у пациентов с МВС и наиболее выраженным абдоминальным синдромом и диареей был достоверно выше Me (Q₁-Q₃) 32,85 (31,00 – 34,77), чем у всех остальных пациентов с МВС Me (Q₁-Q₃) 17,23 (9,98 – 28,92), p<0,001, рисунок 14.

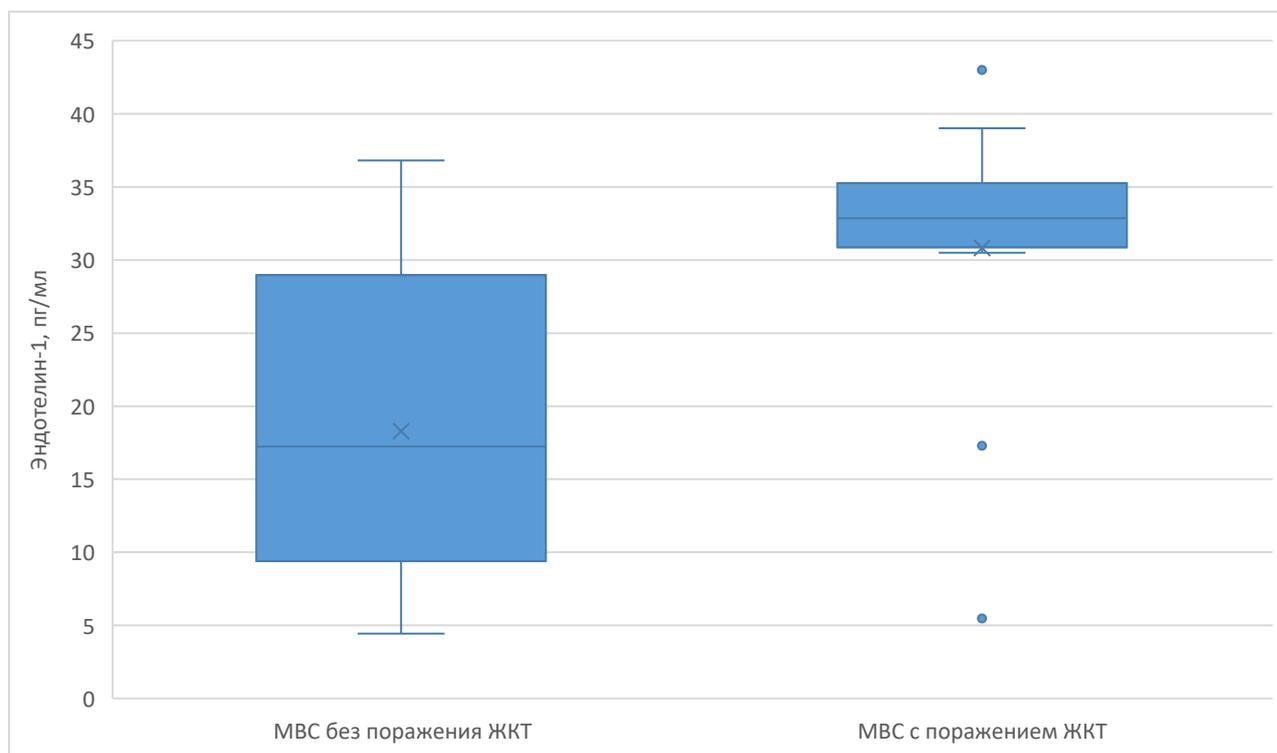


Рисунок 14 - Уровень ЭТ-1 в сыворотке крови детей с МВС в зависимости от наличия у них поражения ЖКТ

У 16 детей с МВС уровень ЭТ-1 был исследован повторно. Изменения уровня ЭТ-1 у детей с МВС в зависимости от сроков от начала заболевания, $p=0,186$, представлены на рисунок 15.



69

Рисунок 15 - Динамика уровня ЭТ-1 в зависимости от сроков заболевания

Установлена обратная связь между уровнем тромбоцитов и сывороточным уровнем ЭТ-1 у пациентов с COVID-19, включая его критическую форму – МВС. У

пациентов с сывороточным ЭТ-1 <25 пг/мл медиана уровня тромбоцитов была выше ($172 \cdot 10^9/\text{л}$ (106,00 – 429,00), чем у пациентов с сывороточным ЭТ-1 ≥ 25 пг/мл - 137 ($72,75$ - $176,25$), $p=0,221$ (рисунок 16).

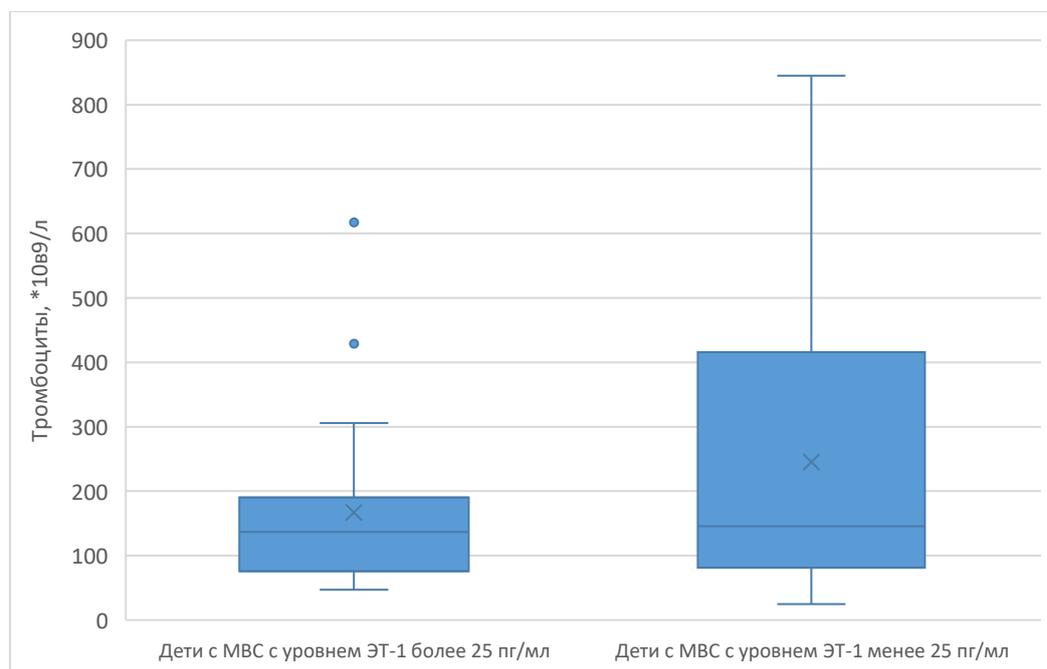


Рисунок 16 - Количество тромбоцитов крови у детей с COVID-19, имеющих уровень эндотелина-1 в сыворотке менее и более порогового значения

Кроме того, ни у одного из детей с уровнем ЭТ-1 более 25 пг/мл не было выявлено тромбоцитоза. В этой группе чаще регистрировали тромбоцитопению (таблица 27).

Таблица 27 - Доля пациентов с различным уровнем тромбоцитов в зависимости от значений ЭТ-1

Уровень тромбоцитов	Пациенты с сывороточным ЭТ-1 <25 пг/мл		Пациенты с сывороточным ЭТ-1 ≥ 25 пг/мл		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Менее $180 \times 10^9/\text{л}$	10	58,8	6	75,0	0,095
От 180 до $420 \times 10^9/\text{л}$	1	5,9	2	25,0	
Более $420 \times 10^9/\text{л}$	6	35,3	0	0	

Таким образом, эндотелиальной дисфункция у детей критической формой COVID-19 характеризуется тромбоцитопенией и высоким уровнем ЭТ-1.

Корреляции между уровнем СРБ как маркера системного воспаления и уровнем ЭТ-1 как маркера эндотелиальной дисфункции определенной по шкале Чеддока не получено ($p=0,666$).

Различий уровня ЭТ-1 в зависимости от периода наблюдения не выявлено.

Зафиксирован достоверно более высокий сывороточный уровень ЭТ-1 у девочек с МВС (31,50(18,49-34,1), чем у мальчиков (17,30 (9,10-29,70), $p=0,010$.

При анализе различий сывороточного уровня ЭТ-1 у детей с МВС в зависимости от преморбидных антропометрических данных достоверных различий не выявлено.

Таким образом, лабораторно подтвержденное поражение системы гемостаза зафиксировано у подавляющего большинства пациентов с МВС (62/92,5%), что подтверждалось изменением уровня тромбоцитов, АЧТВ, МНО, фибриногена, Д-димера.

Эндотелиальная дисфункция более выражена у детей с МВС, чем при других формах COVID-19, что подтверждено достоверно более низким уровнем тромбоцитов - 152,00 (83,25 - 297,25), $p < 0,001$; и более высоким уровнем у них ЭТ-1 - 23,75 пг/мл (13,15-32,98) в основной группе против 16,39 пг/мл (7,55-25,92) в группе сравнения, $p=0,011$.

У детей с COVID-19, кроме его критической формы МВС, неблагоприятно высокий уровень ЭТ-1 (выше 10 норм) наблюдается: при крайне тяжелой форме заболевания, у мальчиков, у детей 5 лет и старше, а также с преморбидным нарушением нутритивного статуса (избытком или дефицитом массы тела).

Клинически эндотелиальная дисфункция в детей с МВС проявлялась симптомами поражения ЖКТ (что подтверждено достоверно более высоким уровнем ЭТ-1 в этой группе (Me 34,80 пг/мл (33,20 – 37,00), клинически манифестным поражением почек (Me 30,50 пг/мл (18,17 – 33,30) и нижних дыхательных путей (Me 32,85 (31,00 – 34,77).

Методом ROC-анализа установлено, что уровень тромбоцитов периферической крови $172 \cdot 10^9/\text{л}$ и ниже, а также уровень сывороточного ЭТ-1 25 пг/мл и выше являются предикторами развития крайне тяжелых форм МВС у детей с вероятностью более 75%.

Полученные данные позволяют расценивать уровень ЭТ-1 25 пг/мл и более в начальном периоде заболевания предиктором развития критических форм МВС, что требует маршрутизации таких пациентов в отделение реанимации и изменения тактики стартовой терапии.

ГЛАВА 5. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОГО МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

МВС является наиболее тяжелой, критической формой COVID-19 у детей.

Для определения факторов риска развития крайне тяжелого состояния у детей с МВС проведено сравнение клинических особенностей пациентов с разной степенью тяжести заболевания. В исследование вошли 57 детей с МВС в крайне тяжелом состоянии и 10 детей в тяжелом состоянии.

За весь период наблюдения крайне тяжелое состояние развивалось у большинства пациентов (57 детей – 85,1%): как в период I - 46/86,8%, так и в период II 11/78,6%, $p=0,425$.

Основные клинические характеристики детей в зависимости от тяжести МВС представлены в таблица 27.

Таблица 28 – Основные клинические характеристики обследованных пациентов с COVID-19, включая его критическую форму – МВС в зависимости от степени тяжести состояния

Показатель	Пациенты с тяжелым МВС (n=10)		Пациенты с крайне тяжелым МВС (n=57)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Мальчики	3	30	34	59,6	0,083
Возраст пациентов младше 5 лет	1	10	16	28	0,226
Отклонение ИМТ от нормы	1	10	32	56,1	0,008*
Отклонение роста от нормы	4	40	36	63,2	0,169
Отклонение веса от возрастной нормы	5	50	27	47,4	0,878
Группа крови обследованных детей					
0(I)	1	10	17	29,8	0,023*
A(II)	4	40	32	56,1	
B(III)	4	40	4	7	
AB(IV)	1	10	4	7	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Среди детей с крайне тяжелым заболеванием более половины пациентов имели отклонения ИМТ от нормы (32/56,1%), что было в 5 раз чаще, чем у детей с тяжелым МВС – 1/10%, $p=0,008$.

Шансы развития крайне тяжелого МВС в группе пациентов с нормальным ростом по возрасту были ниже в 5,333 раза, по сравнению с детьми с МВС с ростом, отличавшимся от нормы, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,188; 95% ДИ: 0,077 – 0,459).

Шансы развития крайне тяжелого МВС в группе пациентов с нормальным весом по возрасту были ниже в 3,091 раза, по сравнению с детьми с МВС с весом, отклоняющимся от нормы, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,324; 95% ДИ: 0,136 – 0,768).

Шансы развития крайне тяжелого МВС в группе пациентов с нормальным ИМТ были ниже в 6,377 раза, по сравнению с детьми с МВС с ИМТ, отличающимся от нормы, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,157; 95% ДИ: 0,060 – 0,412).

Дефицит массы тела при МВС является фактором развития тяжелой формы заболевания (5/50%), 7/12% - при крайне тяжелом, $p=0,005$.

Пациенты с А(II) группой крови болеют тяжелее, чем пациенты с другой группой крови (32/56,1% при крайне тяжелом состоянии, 4/40% при тяжелом состоянии, $p=0,023$).

Мы проанализировали жалобы и клинические симптомы при поступлении в стационар у детей с МВС в зависимости от тяжести заболевания, которое они развили впоследствии (таблица 29).

Дети с крайне тяжелым заболеванием имели поражение 4 и более систем органов уже при поступлении в стационар - Me (Q1-Q3) 4,00 (3,00 - 5,00), у детей с тяжелым МВС 3,00 (2,25- 3,00), $p=0,019$.

Таблица 29 – Жалобы и клинические симптомы при поступлении в стационар детей с МВС в зависимости от тяжести заболевания впоследствии

Показатель	Пациенты с МВС в тяжелом состоянии (n=10)		Пациенты с МВС в крайне тяжелом состоянии (n=57)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Мужской пол	3	30	34	59,6	0,098
Вялость, слабость	8	80	57	100	0,02*
Отсутствие аппетита	7	70	55	96,5	0,021*
Головная боль,	2	20	13	22,8	1,0
Жидкий стул	4	40	19	33,3	0,726
Боль в суставах,	3	30	5	8,8	0,091
Боль в мышцах	4	40	17	29,8	0,713
Сыпь	5	50	37	64,9	0,482
Изменение цвета мочи	0	0	3	5,3	1,0
Снижение диуреза	0	0	27	47,4	0,004*
Дизурия	1	10	2	3,5	0,389
Отечность ладоней и стоп	3	30	28	49,1	0,32
Отечность лица	1	10	26	45,6	0,041*
Инъекция склер, конъюнктивит	5	50	29	50,9	1,0
Боль в животе	6	60	24	42,1	0,324
Тошнота	5	50	29	50,9	1,0
Рвота,	5	50	25	43,9	0,743
Светобоязнь	1	10	5	8,8	1,0
Повышенная чувствительность кожи	2	20	10	17,5	1,0
Зуд	0	0	4	7,0	1,0
Менингит, неврологические симптомы	2	20	13	22,8	1,0
Явления риносинусита	2	20	6	10,5	0,341
Синусовая аритмия	8	80	45	78,9	1,0
Аускультативные признаки поражения нижних дыхательных путей	1	10	28	49,1	0,035*
Кожа, слизистых	7	70	45	78,9	0,681

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таким образом, дети, развившие крайне тяжелый МВС, при поступлении в стационар достоверно чаще имели одновременное поражение 4 и более систем органов, выраженный синдром интоксикации, отеки лица и снижение диуреза, а также аускультативные признаки поражения нижних дыхательных путей.

Анализ основных лабораторных показателей при поступлении в стационар у детей с МВС в зависимости от тяжести заболевания, которое они развили впоследствии, представлен в таблица 30.

Таблица 30 - Уровень гематологических показателей в крови у детей в зависимости от тяжести МВС

Показатель	Пациенты с МВС в тяжелом состоянии (n=10)		Пациенты с МВС в крайне тяжелом состоянии (n=57)		p
	Me/M	Q1-Q3/±SD	Me/M	Q1-Q3/±SD	
Уровень СРБ, мг/л (н 0-5 мг/л)	95,95	49,85 - 122,72	118,4	35,0 - 128,0	0,579
Уровень Д-димера в крови, нг/мл (н 0-0,55 нг/мл)	1,82	1,14 - 2,22	2,92	2,03 - 4,38	0,054
Уровень КФК, Ед/л (н 24-190 Ед/л)	118,55	80,9 - 286,32	335,4	86,95 - 719,15	0,35
Уровень КФК-МВ, Ед/л (н 0-24 Ед/л)	59,8	46,5 - 80,1	58,2	35,1 - 80,6	0,714
Уровень альбумина в сыворотке крови, г/л (н 35-50 г/л)	34,8	32,4 - 35,02	27,65	23,05 - 30,98	0,021*
Уровень креатинина, мкмоль/л (н 53-115 мкмоль/л)	44,85	32,33 - 57,9	49,6	33,1 - 82,5	0,515
Уровень мочевины, ммоль/л (н 2,5-8,32 ммоль/л)	5,08	3,75 - 6,36	7,25	4,7 - 12,7	0,038*
СКФ по формуле Шварца, мл/мин/1,73 м ²	132,38	122,09 - 197,17	155,32	75,45 - 192,85	0,725
Уровень лейкоцитов, $\times 10^9$ /л (н 4-9 $\times 10^9$ /л)	15,21	13,0 - 17,45	18,0	11,93 - 23,65	0,591
Уровень гемоглобина, г/л (н 120-160 г/л)	119,2	12,59	91,47	21,78	<0,001*
Уровень тромбоцитов, $\times 10^9$ /л, (н 180-420 $\times 10^9$ /л)	408	214,0 - 434,25	117	74,5 - 221,5	0,002*
Уровень ЛДГ в сыворотке крови, нг/мл (н 195-450 Ед/л)	593	515 - 639	663	511 - 939	0,26
Уровень АСТ, Ед/л (н 0-38 Ед/л)	50,2	33,55 - 72,78	45,8	35,6 - 79,2	0,86
Уровень АЛТ, Ед/л (н 0-40 Ед/л)	42,2	26,43 - 63,1	40,5	25,3 - 72,0	0,993
Уровень фибриногена крови, г/л (н 2-4 г/л)	2,77	2,26 - 6,21	3,03	2,31 - 4,09	0,791

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Для детей, развивших в последствие крайне тяжелое состояние, при поступлении в стационар были характерны анемия, тромбоцитопения, гипоальбуминемия и более высокий уровень мочевины.

Проведенные ROC-анализ для выявления пороговых значений вышеперечисленных показателей позволил установить, что уровень гемоглобина

(AUC = 0,875; 95% ДИ: 0,732 – 1,000, $p < 0,001$), тромбоцитов (см. страница 91) и уровень альбумина сыворотки (AUC = 0,755; 95% ДИ: 0,551 – 0,958, $p = 0,021$) являются статистически значимыми предикторами развития крайне тяжелых форм МВС.

Пороговые значения для гемоглобина составили 112 г/л, (Se 80,7%; Sp 80%), для тромбоцитов - $172 \times 10^9/\text{л}$ (Se 86%; Sp 70%), для альбумина – 33 г/л (Se 79,6%; Sp 75%).

Клинически значимое пороговое значение уровня мочевины установить не удалось, что не позволяет считать его предиктором развития крайне тяжелых форм МВС.

5.1 Оценка риска развития крайне тяжелого мультисистемного воспалительного синдрома при помощи прогностических показателей

МВС характеризуется одновременным поражением нескольких органов и систем, что определяет полиморфность клинической картины при манифестации заболевания. В главе 3 нами предложены практическому здравоохранению клинические варианты дебютных форм заболевания, позволяющие заподозрить МВС уже на уровне приемного отделения.

Другим важнейшим клиническим аспектом, определяющим прогноз МВС, является определение степени тяжести заболевания для начала стартовой терапии.

На основании анализа клинической картины в дебюте заболевания и дальнейшего его течения у 67 детей с МВС мы разработали и предложили оценку клинических и лабораторных показателей (достоверно отличавшихся при поступлении у пациентов, развивших крайне тяжелое состояние и не развивших его впоследствии) в баллах для прогноза течения МВС уже на уровне приемного отделения (таблица 31).

Разработаны 4 прогностических показателя (ПП), отражающие выраженность жалоб и симптомов, а также данных лабораторного и инструментального обследования пациента на момент поступления:

- **клинический показатель**, отражающий данные осмотра при поступлении = КП, который объединяет возраст, данные по группе крови, наличие особого фенотипа, жалобы и симптомы (астеновегетативный синдром, отечность лица, снижение диуреза, потребность в кислороде, аускультативные признаки поражения нижних дыхательных путей). Максимальный балл равен 8.

- **лабораторный показатель**, отражающий данные лабораторного обследования при поступлении = ЛП, который объединяет данные общего анализа крови (наличие анемии средней степени тяжести и ниже, наличие тромбоцитопении) и общего анализа мочи (макрогематурия), биохимические маркеры поражения мочевыделительной системы (повышение мочевины, креатинина, снижение СКФ), маркеры воспаления (СРБ выше 90 г/л, гипоальбуминемия 33 г/л и ниже), нарушения в системе гемостаза (повышение Д-димера более чем в 5 раз от нормы, повышение ЭТ-1 25 пг/мл и выше). Максимальный балл равен 10.

- **инструментальный показатель**, отражающий данные инструментального обследования при поступлении = ИП, а именно ультразвукового исследования внутренних органов – наличие асцита, плеврита, Эхо-КГ – наличие регургитации, выпота в полости перикарда, признаков эндокардита и миокардита, данные рентгенографии органов грудной клетки на выявления признаков пневмонии.

- **Клинико-лабораторно-инструментальный показатель**, отражающий данные комплексного обследования = КЛИП, который включает в себя объективные данные: возраст, данные по группе крови, наличие особого фенотипа, жалобы и симптомы (астеновегетативный синдром, отечность лица, снижение диуреза, потребность в кислороде, аускультативные признаки поражения нижних дыхательных путей, наличие макрогематурии в ОАМ, тромбоцитопении и умеренной или тяжелой анемии в ОАК, наличие абдоминального и плеврального выпота по данным УЗИ, а также данные об уровне СРБ, как степень выраженности воспалительного процесса.

Для подсчета ПП использовалась оценка в баллах (таблица 31).

Таблица 31 - Оценка анализируемых параметров в баллах для расчета прогностических показателей для маршрутизации детей с МВС в ОРИТ в условиях приемного отделения

Показатель	Оценка в баллах	
	0	1
Клинические показатели		
Группа крови по системе АВО	Не А (II)	А (II)
Возраст	До 5 лет	5 лет и старше
Предрасполагающий фенотип: ИМТ норма, вес и/или рост выше нормы	Нет	Да
Снижение диуреза по возрасту	Нет	Да
Астеновегетативный синдром	Нет	Да
Отечность лица	Нет	Да
Потребность в кислороде	Нет	Да
Аускультативные признаки поражения нижних дыхательных путей	Нет	Да
Лабораторные показатели		
Макрогематурия	Нет	Да
Снижение гемоглобина (<112 г/л)	Нет	Да
Тромбоцитопения (<172 x10 ⁹ /л)	Нет	Да
Повышение мочевины (>8,32 ммоль/л)	Нет	Да
Повышение сывороточного креатинина (>115 мкмоль/л)	Нет	Да
Снижение скорости клубочковой фильтрации (<90 мл/мин/1,73 м ²)	Нет	Да
Гипоальбуминемия (<33 г/л)	Нет	Да
Уровень СРБ (>90 мг/л)	Нет	Да
Д-димер (повышение более 5 раз от верхней границы референсных значений)	Нет	Да
Эндотелин -1 (≥25пг/мл)	Нет	Да
Результаты инструментального исследования (рентгенография органов грудной клетки, УЗИ внутренних органов, Эхо-КГ)		
Абдоминальный выпот	Нет	Да
Плевральный выпот	Нет	Да
Регургитация	Нет	Да
Перикардит	Нет	Да
Эндокардит	Нет	Да
Миокардит	Нет	Да
Пневмония	Нет	Да
Итого	0	25

Для подтверждения прогностической значимости предложенных нами показателей проведено сравнение их значений у детей с тяжелым МВС и с крайне тяжелым МВС.

Медиана анализируемых показателей была достоверно больше у пациентов, развивших крайне тяжелое состояние, чем в группе тяжелых (таблица 32).

Таблица 32 - Значения прогностических показателей у пациентов с тяжелыми и с крайне тяжелыми формами МВС

Показатель	Дети с МВС в тяжелом состоянии (n=10)		Дети с МВС в крайне тяжелом состоянии (n=57)		p
	Me/M± SD	Q1-Q3/95% ДИ	Me/M± SD	Q1-Q3/95% ДИ	
КП	2,0	2,0 – 3,75	4,0	3,0 – 5,0	0,003*
ЛП	2,0	1,0 – 2,75	4,0	3,0 – 6,0	0,001*
ИП	0,5	0,0 – 1,0	1,0	1,0 – 3,0	0,011*
КЛИП	3,7 ± 1,06	2,94 – 4,46	6,47 ± 2,24	5,88 – 7,07	<0,001*

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Таким образом, использование предложенных нами показателей позволяет быстро прогнозировать дальнейшее течение МВС у детей на основании количественной и качественной оценки выраженности симптомов заболевания и изменений лабораторных и инструментальных показателей еще на уровне приемного отделения.

На следующем этапе работы мы определяли пороговый уровень каждого из предложенных прогностических показателей, позволяющий выделить пациентов, имеющих риск развития тяжелого МВС и требующих лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков применялся метод анализа ROC-кривых для каждого из прогностических показателей.

Клинический показатель (КП) является статистически значимым предиктором тяжёлого течения болезни (AUC = 0,768; 95% ДИ: 0,631 – 0,918, p = 0,003).

Пороговое значение КП составило 3. Крайне тяжелая форма МВС прогнозировалась при значении КП выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 89,5% и 60,0%, соответственно.

Лабораторный показатель (ЛП) является статистически значимым предиктором тяжёлого течения болезни (AUC=0,820; 95% ДИ: 0,704 – 0,936, p=0,001).

Пороговое значение ЛП составило 3. Крайне тяжелая форма МВС прогнозировалась при значении ЛП выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 86% и 70,0%, соответственно.

Инструментальный показатель (ИП) является статистически значимым предиктором тяжёлого течения болезни (AUC=0,741; 95% ДИ: 0,596 – 0,887, p = 0,011).

Пороговое значение ИП составило 1. Крайне тяжелая форма МВС прогнозировалась при значении ИП выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 78,9% и 50,0%, соответственно.

Клинико-лабораторно-инструментальный показатель (КЛИП) является статистически значимым предиктором тяжёлого течения болезни (AUC=0,857; 95% ДИ: 0,757 – 0,957, p <0,001).

Пороговое значение КЛИП составило 5. Крайне тяжелая форма МВС прогнозировалась при значении КЛИП выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 66,7% и 100,0%, соответственно.

Таким образом, при получении значений прогностических показателей оценки тяжести состояния КП ≥ 3 , ЛП ≥ 3 , ИП ≥ 1 , КЛИП ≥ 5 у пациентов с МВС возможно прогнозировать у них развитие крайне тяжелого МВС, а, следовательно, необходимость лечения в условиях реанимационного отделения.

Таблица 33 - Чувствительность и специфичность прогностических показателей

Показатель	Чувствительность	Специфичность	AUC
КП	89,5%	60%	0,789
ЛП	86%	70%	0,82
ИП	78,9%	50%	0,741
КЛИП	75,4%	70%	0,857

Наибольшая чувствительность и специфичность выявлена у прогностического показателя ЛП, однако в условиях оценки в приемном отделении более выполним прогностический показатель КЛИП (таблица 33).

5.2 Клинический пример использования прогностических показателей

Пациент А., пол мужской, возраст 11 лет. ИМТ 38,2.

Жалобы: на повышение температуры до 39°C, сыпь по телу, боль в горле, кашель, общую слабость, снижение аппетита.

Анамнез заболевания: ребенок болеет 3-и сутки, с подъемами температуры до 39. Лечились дома самостоятельно-без эффекта. Доставлен СМП в стационар.

Эпиданамнез: на момент поступления в семье мама болеет пневмонией. Экспресс-тест на анти-SARS-CoV-2 IgM, IgG в приемном отделении сомнительный.

Кожные покровы бледные, отмечается яркая гиперемия щек, инъекция сосудов склер, эритематозная сыпь по всему телу. Отмечается отечность ладоней, пастозность голеней. Дыхательная система: дыхание самостоятельное адекватное, аускультативно проводится симметрично по всем легочным полям, жесткое, хрипов нет. Одышки нет. Респираторной поддержки не требуется. Сердечно-сосудистая система: тоны сердца приглушены, ритмичные. Патологических шумов нет. Периферическая пульсация удовлетворительная. Гемодинамика стабильная. В проведении кардиотонической терапии не нуждается. Живот: не вздут, обычной формы, мягкий, участвует в акте дыхания, безболезненный. Перитонеальных знаков нет. Перистальтика выслушивается. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Моча светло-желтая, дизурии нет. Неврологический статус без особенностей.

Учитывая данные анамнеза и осмотра на основании критериев диагностики на уровне приемного отделения было заподозрено течение МВС, тяжесть состояния расценили как тяжелое (не крайне тяжелое) и он может быть госпитализирован в ДИО.

Результаты лабораторных исследований:

Коагулограмма: АЧТВ 32 сек, МНО 1,12, фибриноген 3,9 г/л, Д-димер 5,2 нг/мл. Группа крови: АВ (IV), Rh(-) - отрицательный.

В клиническом анализе крови отмечается лейкопения $3,7 \cdot 10^9$ /л, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, палочкоядерные 22%, сегментоядерные 62%, лимфоциты 14%, моноциты 2%. Гемоглобин 128 г/л, гематокрит 35,6%, эритроциты $4,37 \cdot 10^{12}$ /л. Тромбоциты $145 \cdot 10^9$ /л.

Биохимический анализ крови: СРБ 86 мг/л, мочевины 9,2 ммоль/л, креатинин 41 мкмоль/л, общий белок 55 г/л, альбумин 32 г/л, МВ-КФК 47,2 Ед/л, КФК 167 Ед/л, ферритин 475 мкг/л.

Общий анализ мочи: рН=7, Относительная плотность 1015, белок 0,5 г/л. Лейкоциты 1-3 в п/з. бактерии+.

Рентгенография органов грудной клетки: картина правосторонней верхнедолевой пневмонии на фоне бронхита.

ЭКГ без патологии. Эхо-КГ – регургитация на митральном клапане +. Незначительный выпот в полости перикарда до 3 мм.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: Увеличение печени, селезенки, умеренные диффузные изменения поджелудочной железы. В малом тазу небольшое количество выпота.

Таблица 34 - Оценка клинических и лабораторных данных Пациента А и подсчет прогностических показателей

Показатель	Оценка в баллах		Баллы пациента А
	0	1	
Клинические показатели			
Группа крови по системе АВО	Не А (II)	А (II)	0
Возраст	До 5 лет	5 лет и старше	1
Предрасполагающий фенотип: ИМТ норма, вес и/или рост выше нормы	Нет	Да	0
Снижение диуреза по возрасту	Нет	Да	0
Астеновегетативный синдром	Нет	Да	1
Отечность лица	Нет	Да	0
Потребность в кислороде	Нет	Да	0
Аускультативные признаки поражения нижних дыхательных путей	Нет	Да	1
КП всего			3
Лабораторные гематологические показатели			
Макрогематурия	Нет	Да	0
Снижение гемоглобина (<112 г/л)	Нет	Да	0
Тромбоцитопения (<172 x10 ⁹ /л)	Нет	Да	1
Повышение мочевины (>8,32 ммоль/л)	Нет	Да	1
Повышение сывороточного креатинина (>115 мкмоль/л)	Нет	Да	0
Снижение скорости клубочковой фильтрации (<90 мл/мин/1,73 м ²)	Нет	Да	0
Гипоальбуминемия (<33 г/л)	Нет	Да	0
Уровень СРБ (>90 мг/л)	Нет	Да	0
Д-димер (повышение более 5 раз от верхней границы референсных значений)	Нет	Да	1
Эндотелин -1 (≥25пг/мл)	Нет	Да	0
ЛП всего			3
Результаты инструментального исследования (рентгенография органов грудной клетки, УЗИ внутренних органов, Эхо-КГ)			
Абдоминальный выпот	Нет	Да	1
Плевральный выпот	Нет	Да	0
Регургитация	Нет	Да	1
Перикардит	Нет	Да	1
Эндокардит	Нет	Да	0
Миокардит	Нет	Да	0
Пневмония по данным Рентгенографии или КТ органов грудной клетки	Нет	Да	1
ИП всего			4
КЛИП			5

При расчете значений ПП были получены следующие значения: КП=3, ЛП=3, ИП=4, КЛИП =5.

Таким образом, КП ≥ 3 , ЛП ≥ 3 , ИП ≥ 1 , КЛИП ≥ 5 , что соответствовало или было выше пороговых значений, прогнозирующих развитие крайне тяжелого состояния в дальнейшем и требовавших маршрутизации в ОРИТ. Однако этого проведено не было, ребенок маршрутизирован в детское инфекционное отделение. На 3 сутки состояние пациента ухудшилось, появилась кислородозависимость, пациент был переведен из ДИО в ОРИТ.

Таким образом, прогностические показатели более надежно, чем клиническая оценка, позволили предположить развитие крайне тяжелого МВС, что далее было подтверждено течением заболевания у данного пациента.

Несмотря на то, что в течение пандемии COVID-19 зарегистрировано снижение частоты регистрации МВС, тяжесть его течения оставалась неизменным – более 80% детей развивали крайне тяжелое состояние, требовавшие терапии в условиях ОРИТ.

В ходе проведенного исследования установлено, что дети с МВС, развившие крайне тяжелые формы заболевания, достоверно чаще имели мужской пол, нарушения нутритивного статуса и группу крови А (II) по системе АВО по сравнению с детьми, которые получали терапию в условиях детского инфекционного отделения.

Клинически поражение у пациента с МВС 4 и более систем органов, выраженный синдром интоксикации, сопровождающийся не только высокой лихорадкой, но и выраженной слабостью и отсутствием аппетита, а также отеки лица, снижение диуреза и аускультативные признаки поражения нижних дыхательных путей являются основанием маршрутизации такого пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии уже из приемного отделения.

По данным лабораторного обследования для пациентов с крайне тяжелыми формами МВС характерны гипоальбуминемия, повышение уровня мочевины, анемия и тромбоцитопения. Предикторами развития крайне тяжелых форм МВС являются уровень гемоглобина 112 г/л и ниже, гипоальбуминемия 33 г/л и ниже, тромбоцитопения $172 \times 10^9/\text{л}$ и ниже, повышение уровня эндотелина-1 более 25 пг/мл.

На основании проведенного статистического анализа клинических и лабораторных показателей нами предложен метод объективизации прогноза течения МВС у детей. Подсчет лабораторного показателя (ЛП), отражающего данные лабораторного обследования при поступлении (наличие и выраженность анемии и тромбоцитопении; характер мочевого синдрома, сывороточный уровень мочевины, подсчет СКФ, уровень СРБ, сывороточного альбумина, Д-димера и ЭТ-1). При его значении 3 и более можно прогнозировать развитие крайне тяжелого состояния у данного пациента, что обосновывает маршрутизацию его в ОРИТ уже из приемного отделения. Несмотря на высокую чувствительность – 86% и специфичность - 70% показатели ЛП в практическом здравоохранении не всегда возможно проведение указанных лабораторных тестов на уровне приемного отделения. В связи с этим мы предлагаем клинико-лабораторно-инструментальный показатель (КЛИП), отражающий данные комплексного обследования (возраст, данные по группе крови, наличие особого фенотипа, выраженность астеновегетативного и отечного синдрома, снижение диуреза, потребности в кислороде, аускультативные признаки поражения нижних дыхательных путей, выраженность мочевого синдрома, тромбоцитопении и анемии, СРБ).

При КЛИП равном 5 и более у пациентов с МВС возможно прогнозировать развитие крайне тяжелого МВС и маршрутизировать их сразу в отделение реанимации и интенсивной терапии.

ГЛАВА 6. ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С КРИТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ – МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

6.1 Оценка применяемых терапевтических подходов при мультисистемном воспалительном синдроме у детей

Все дети с МВС получали терапию, согласно действовавшим на момент исследования временным методическим рекомендациям. Наиболее часто использовали пульс-терапию метилпреднизолоном 10-30 мг/кг №3 (50/74,6%). Плазмаферез (курс - 2-5 сеансов) применили у 32/47,8% детей, глюкокортикостероиды (дексаметазон 0,2-0,4 мг/кг/сут) парентерально - у 18/26,9% пациентов, внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) в дозе от минимальной до 1 г/кг на курс – 14/20,9% детей, диализ потребовался 5/7,5% детям.

Критериями эффективности терапии считались снижение температуры тела, снижение уровня СРБ, стабилизация жизненно важных функций (отсутствие кислородозависимости, отсутствие гемодинамических нарушений, нормализация функций почек, нормализация уровня сознания, нормализация гомеостаза).

Достоверных различий в зависимости от периода пандемии COVID-19 в методах использованной терапии не было. Внутривенные иммуноглобулины у детей с МВС в период II использовали реже (14,3%), чем в период I (20,8%), $p=0,586$, диализ в период II не потребовался ни одному пациенту (таблица 35).

Таблица 35 - Характеристика использованных методов терапии в зависимости от периода наблюдения

Методы терапии МВС	Пациенты с МВС в период I (n=53)		Пациенты с МВС в период II (n=14)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Пульс-терапия метилпреднизолоном № 3	40	75,5	10	71,4	0,758
Терапевтический плазмаферез	26	49,1	6	42,9	0,68
Дексаметазон 0,2-0,4 мг/кг/сут, в/в	14	26,4	4	28,6	0,872
ВВИГ	12	22,6	2	14,3	0,495
Гемодиализ № 1-3	5	9,4	0	0	0,233

Количество методов терапии, примененных последовательно для достижения клинического выздоровления детей с МВС, определялось тяжестью состояния пациентов и ответом на терапию в течение 48 часов наблюдения.

Наиболее часто для достижения полного клинического эффекта пациентам с МВС требовалось последовательное использование 2 методов терапии у 1 пациента (в 36 случаев /53,7%), реже, 1 метода - у 24 пациентов (35,8%), 3 методов - у 5 пациентов (7,5%), у 2 детей применили 4 метода. Таким образом, более половины пациентов (64,2%) требовали последовательного применения 2 и более вариантов терапии.

В период II требовалось применение меньшего количества методов терапии для достижения полного клинического эффекта у 1 пациента: 1 метод - в 42,9%, 2 метода - в 57,1%, тогда как в период I в 34% и в 52,8% случаев, соответственно. Хотя статистически значимой разницы не установлено в количестве методов примененной терапии между периода наблюдения не установлено ($p=0,64$), однако в периоде II ни у одного пациента мы не применили более двух методов терапии одновременно (таблица 36). К этому периоду нами был разработан и внедрен алгоритм дифференциального подхода к выбору стартовой терапии МВС на основании оценки факторов риска развития крайне тяжелых форм и внедрения терапевтического плазмафереза для лечения МВС у детей.

Таблица 36 - Количество методов терапии, необходимых для достижения клинического эффекта у 1 пациента с МВС в зависимости от периода наблюдения

Количество использованных методов терапии	Пациенты с МВС в период I (n=53)		Пациенты с МВС в период II (n=14)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
1	18	34,0	6	42,9	0,674
2	28	52,8	8	57,1	
3	5	9,4	0	0,0	
4	2	3,8	0	0,0	
более одного	35	66,0	8	57,1	0,64

Наиболее эффективным стартовым (не потребовавшим подключения других методов терапии) вариантом лечения были пульс-терапия метилпреднизолоном № 3 (эффективность как монотерапии в 50% наблюдений) и экстракорпоральных методов

терапии (плазмаферез и гемодиализ) – 25% наблюдений (у пациентов в крайне тяжелом состоянии). Наиболее редко был эффективным в качестве стартовой монотерапии ВВИГ (таблица 37).

Таблица 37 – Характеристика эффективной монотерапии у пациентов с МВС в зависимости от периода пандемии COVID-19

Метод терапии	Пациенты с МВС, у которых была эффективна монотерапия, (n=24)	
	Абс.	%
Пульс-терапия метилпреднизолоном № 3	12	50,0
Терапевтический плазмаферез	3	12,5
Гемодиализ № 1-3	3	12,5
Дексаметазон 0,2-0,4 мг/кг/сут, в/в	4	16,7
ВВИГ	2	8,3

Введение ВВИГ из расчета 1-2 г/кг/сутки было затруднено у пациентов с МВС в связи с высокими массо-ростовыми показателями, что требовало введения препарата в крайне высоких дозах. В 2 наших наблюдениях это привело к ухудшению состояния подростков за счет развития у них системной токсико-аллергической реакции по типу крапивницы (рисунок 17).



Рисунок 17 - Высыпания на коже подростка с МВС после введения ВВИГ

Характеристика методов терапии, примененных в качестве монотерапии у пациентов с МВС в разные периоды пандемии COVID-19, представлена в таблица 38.

Таблица 38 - Характеристика методов монотерапии МВС в зависимости от периода наблюдения

Использованные методы монотерапии	Пациенты с МВС в период I (n=53)		Пациенты с МВС в период II (n=14)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Пульс-терапия метилпреднизолоном № 3	9	17	3	21,4	0,7
Терапевтический плазмаферез	1	1,9	1	7,1	0,305
Дексаметазон 0,2-0,4 мг/кг/сут, в/в	3	5,7	1	7,1	0,836
ВВИГ	2	3,8	1	7,1	0,588
Гемодиализ № 1-3	3	5,7	0	0	0,363

Методы монотерапии МВС, эффективные в качестве стартовой терапии, достоверно не различались в зависимости от периода пандемии COVID-19. Однако показания к проведению гемодиализа были у пациентов только в период I.

Гемодиализ (это метод экстракорпоральной детоксикации, так как диализ проводился с применением гемодиалфильтров с мембраной AN-69, одним из свойств которых производителем отмечается сорбция цитокинов) был применен нами у пациентов с острым повреждением почек в симптомокомплексе МВС, протекавших под клинической маской гемолитико-уремического синдрома. Данный метод можно рассматривать как монотерапию критической формы COVID-19 - МВС только по строгим показаниям — развитие острого почечного повреждения 3 стадии по классификации KDIGO, когда требуется замещение функции почек. Его высокая эффективность в качестве монотерапии косвенно обосновывает использование плазмафереза для лечения тяжелых форм МВС.

Таблица 39 - Характеристика сочетания методов терапии МВС в зависимости от периода пандемии COVID-19

Использованные методы терапии	Пациенты с МВС в период I (n=53)		Пациенты с МВС в период II (n=14)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Плазмаферез+пульс-терапия	18	34	5	35,7	0,903
Дексаметазон+Пульс	1	1,9	2	14,3	0,047*
Пульс+ВВИГ	5	9,4	0	0	0,233
Дексаметазон+ВВИГ	3	5,7	1	7,1	0,836
Плазмаферез+дексаметазон	1	1,9	0	0	0,605
Дексаметазон+пульс+плазмаферез	2	3,8	0	0	0,461
Дексаметазон+пульс+диализ	1	1,9	0	0	0,605

Продолжение таблицы 39

Использованные методы терапии	Пациенты с МВС в период I (n=53)		Пациенты с МВС в период II (n=14)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
ВВИГ+пульс-терапия+ плазмаферез	1	1,9	0	0	0,605
Дексаметазон+пульс+ВВИГ	1	1,9	0	0	0,605
Дексаметазон+Пульс+ВВИГ+плазмаферез	1	1,9	0	0	0,605
Дексаметазон+Пульс+Плазмаферез+Диализ	1	1,9	0	0	0,605

* различия достоверны, $p < 0,05$, метод Хи-квадрат Пирсона.

Анализ эффективных сочетаний терапии МВС показал, что наиболее эффективно было проведение терапевтического плазмафереза после курса пульс-терапии метилпреднизолоном № 3 (у 23 пациентов – 34%).

В период II чаще применяли пульс-терапию метилпреднизолоном с переходом на в/в введение дексаметазона, таблица 39, таблица 37.

Вне зависимости от периода наблюдения сочетание пульс-терапии метилпреднизолоном и терапевтического плазмафереза была наиболее эффективным методом комбинированной терапии у 1/3 детей с МВС.

Эффективность стартовой терапии МВС зависела от тяжести состояния пациента. Внутривенное введение дексаметазона чаще было эффективно у детей с тяжёлым МВС (60%), чем с крайне тяжёлым (21%), $p=0,011$, а терапевтического плазмафереза – у пациентов с крайне тяжёлым МВС (54%), чем с тяжёлым (10%), $p=0,01$. Гемодиализ был применен только у детей с крайне тяжёлым заболеванием, а ВВИГ – чаще у детей с тяжёлым МВС. Пульс-терапия метилпреднизолоном применялась при всех формах МВС (таблица 40, таблица 38).

Таблица 40 - Характеристика эффективных методов терапии у пациентов с МВС в зависимости от тяжести МВС

Использованные методы терапии	Пациенты с МВС в тяжелом состоянии (n=10)		Пациенты с МВС в крайне тяжелом состоянии (n=57)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Пульс-терапия метилпреднизолоном	5	50	45	79	0,053
Терапевтический плазмаферез	1	10	31	54	0,01*
Дексаметазон 0,2-0,4 мг/кг/сут, в/в	6	60	12	21	0,011*
ВВИГ	4	40	10	18	0,108
Гемодиализ	0	0	5	9	0,331

* различия достоверны, $p < 0,05$, метод Хи-квадрат Пирсона

Количество примененных методов терапии МВС у детей связано с тяжестью заболевания. Монотерапия была эффективна у половины пациентов с тяжелым МВС, а 4 метода терапии применяли только у пациентов с крайне тяжелым МВС, таблица 41.

Таблица 41 - Характеристика эффективных методов терапии у пациентов с МВС в зависимости от тяжести МВС

Использованные методы терапии	Пациенты с МВС в тяжелом состоянии (n=10)		Пациенты с МВС в крайне тяжелом состоянии (n=57)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Монотерапия	5	50	19	33	0,311
2	4	40	32	56	0,346
3	1	10	4	7	0,741
4	0	0	2	4	0,548

Таким образом, в период пандемии COVID-19 педиатрическое сообщество столкнулось не только с новым возбудителем тяжелой респираторной инфекции (SARS-CoV-2), но и с новой, критической его формой – МВС. Во всем мире в основу временных клинических рекомендаций по лечению данного состояния легли рекомендации по лечению болезни Кавасаки, которая характерна для детей более раннего возраста. Одним из факторов риска развития крайне тяжелого МВС у детей является возраст старше 5 лет и особый фенотип, характеризующийся высокими массо-ростовыми показателями относительно возраста. Данные обстоятельства затрудняли применения ВВИГ, являющейся основой терапии болезни Кавасаки, у детей с МВС и требовали поиска новым методов терапии или их комбинаций.

Согласно полученным нами данным наиболее эффективным методом стартовой монотерапии в детей вне зависимости от тяжести МВС является пульс-терапия метилпреднизолоном (12 детей - 50% успешной монотерапии). Наиболее успешным сочетанием – плазмаферез после курса пульс-терапии метилпреднизолоном № 3 (23 ребенка – 53,5% успешной терапии с применением 2 и более методов терапии).

Нами разработан новый подход к лечению МВС у детей в условиях ограниченных ресурсов, который характеризуется минимальным числом побочных эффектов.

Сущность способа заключается в использовании плазмафереза у детей при лечении МВС без использования ВВИГ, «биологической терапии».

После пульс-терапии метилпреднизолоном (доза 10-30 мг/кг ежедневно 3 суток), ребенку устанавливается центральный венозный катетер (ЦВК) или периферический венозный катетер (ПВК) большого диаметра для проведения терапевтического плазмафереза и забора контрольных анализов крови.

Курс плазмафереза проводили по стандартной методике. За 1 сеанс производили забор 30-60% объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Замещение проводят растворами кристаллоидов и, при необходимости, раствором альбумина. Кратность сеансов составляла от 2 до 5 (максимально 10), через день. Количество сеансов устанавливали на основании динамики клинических проявлений (уровень лихорадочной реакции, восстановление жизненно важных функций) и снижения лабораторных маркеров воспаления (СРБ, Д-димера). После первого сеанса иногда отмечался «rebound effect» за счет поступления токсических веществ из тканей и выработки новых.

Терапевтический плазмаферез позволяет подавить гиперергический иммунный ответ за счёт элиминации иммуногенных субстанций и провоспалительных цитокинов из кровотока, снижая их концентрацию. Это прерывает воспалительный каскад, способствует нормализации реактивности организма и восстановлению адекватного иммунного ответа.

Клинический пример 1

Ребенок Ч. 6 лет.

Анамнез заболевания: на момент поступления Химкинскую ОБ болен 7-е сутки. В первый день заболевания повышение температуры тела, боль в горле. Через 2 дня присоединилась многократная рвота. Осмотрен участковым педиатром, Д-з: ОРВИ, назначено симптоматическое лечение. Через 2 дня состояние ухудшилось - ребенок госпитализирован в стационар. С 1 суток в стационаре состояние с отрицательной динамикой, на следующий день ребенок переведен в другой стационар, где осмотрен педиатром, реаниматологом, выставлен диагноз: Менингит. Менингококкцемия. Бригадой СМП транспортирован в Химкинскую ОБ,

госпитализирован в ОПИТ для детей. Экспресс-тест на Анти-SARS-CoV-2 IgG – положительный, Анти-SARS-CoV-2 Ig M отрицательный.

Анамнез жизни без особенностей. Аллергоанамнез не отягощен. Эпидемиологический анамнез: мама ребенка переболела COVID-19 за месяц до появления настоящих жалоб у ребенка. Сам ребенок перенес COVID-19 в бессимптомной форме.

При поступлении: T – 38,6°C, ЧСС 129 в мин, ЧДД 24 в мин, АД 99/59 мм.рт.ст., SpO₂ 93%.

Жалобы повышение температуры до 40°C, рвоту, сыпь, головную боль, боли в животе, ногах. Объективно: Состояние тяжелое. Мальчик правильного телосложения удовлетворительного питания.

Антропометрия: рост 128 см/z-score 1,67; масса 25 кг/ z-score 0,94; ИМТ 15,26 / z-score -0,1.

Сознание ясное, общая слабость. Гиперестезия. На осмотр реагирует капризно, плачет. Менингеальные знаки положительные: выражена ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, симптомы Брудзинского сомнительные. Очаговой симптоматики нет. Тонус мышц в норме. Глазные щели: D=S, зрачки равновеликие по 3 мм. Фотореакция живая. Склеры гиперемированы, на поверхности правого глаза небольшое кровоизлияние. Патологической глазной симптоматики нет. Носогубные складки симметричные. Язык по средней линии. Судорог нет. Кожные покровы бледно-розовые, пятнисто-папулезная сыпь в области переносицы, груди, живота, ладоней, стоп. Веки отечны. Язык суховат, обложен белым налетом. Телосложение правильное. Зев гиперемирован, налетов нет. Пастозность кистей, стоп. Дыхание самостоятельное. Аускультативно проводится по всем легочным полям, жесткое. Хрипы не выслушиваются. В выдыхаемом воздухе отмечен запах ацетона, сахар крови 6,1 ммоль/л. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Патологические шумы не выслушиваются. Периферическая пульсация удовлетворительная. Микроциркуляция не нарушена. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный, участвует в акте дыхания. Перистальтика выслушивается. Печень от края реберной дуги +1 см, селезенка не увеличена. Мочеиспускание не нарушено. Стула при осмотре не было.

Выставлен **диагноз:** Детский мультисистемный воспалительный синдром. Серозный менингит. Миокардит.

Проведено лечение: пульс-терапия метилпреднизолоном 250мг/сут курс №3, далее терапевтический плазмаферез курс №3 через день. Инфузионная терапия, антибактериальная терапия: меропенем в/в 40мг/кг х3 р/сут курс №7, ванкомицин в/в 10мг/кг х4 р/сут курс №7. Антикоагулянтная терапия (далтепарин натрия 2500 Ме/сут п/к). Симптоматическая терапия.

Лабораторно:

ОАК: гемоглобин 162 г/л, эритроциты $6,2 \times 10^{12}/л$, гематокрит 46%, лейкоцитоз $30 \times 10^9/л$ (с-89% л-6% м-3%, юные - 4%), тромбоциты $160 \times 10^9/л$, СОЭ-6 мм/час.

Б/х крови: ЛДГ 1039 Ед/л, КФК 699 Ед/л, МВ-КФК 629 Ед/л, ферритин 687 мкг/л, общий белок 60 г/л, альбумин 34 г/л, СРБ 129 мг/л.

Коагулограмма: АЧТВ 28 сек, МНО 1,15, фибриноген 2,8 г/л, Д-димер 5,03.

ОАМ: относительная плотность 1034, цвет насыщенно-желтый, лейкоциты 0-10 в п/зр.

Общий анализ ликвора: цитоз-19, нейтрофилы-95%. лимф-5% белок-0. глюкоза-4ммоль/л. При обследовании ликвора на выделение ДНК менингококка, листерий, Haemophilus influenzae, Str.pneumonia, вирусов герпеса человека (ВГЧ-6, ВГЧ-7, ЦМВ, ВЭБ, ВПГ-1), РНК энтеровируса – отрицательно.

Динамика состояния. На 3 сутки отрицательная динамика в виде нарастания дыхательной недостаточности (ДН) до 2-3 степени, расценено как последствия гиперволемии, а также течение МВС, после назначения диуретиков с положительной динамикой. При контрольной R-графии ОГК увеличение размеров сердца, по Эхо-КГ умеренное количество выпота в перикарде, дренирования не требует, ФВ в пределах нормы. После курса пульс-терапии метилпреднизолоном отмечается снижение СРБ до 67, однако сохранялась лихорадка до фебрильных цифр, явления миокардита и ДН. Далее применен терапевтический плазмаферез (курс №3 через день). После курса плазмафереза явления миокардита регрессировали, потребности в респираторной поддержке нет. Неврологические признаки менингита купированы. Гемодинамика стабильная. Физиологические оправления в норме. Аппетит восстановился.

Сохранялся СРБ 10 мг/л. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии на долечивание домой.

Данный пример демонстрирует развитие клинической картины МВС, ухудшение состояния в виде нарастания признаков полисерозита, в том числе, выпота в полость перикарда, дыхательной недостаточности. На фоне пульс-терапии метилпреднизолоном, несмотря на некоторую положительную динамику клинических и лабораторных показателей, у ребенка сохранялась лихорадка, высокий уровень маркеров системного воспаления, в связи с чем было принято решение о смене тактики терапии. После проведения пациенту курса плазмафереза №3 через день отмечали нормализацию температуры тела, уменьшение маркеров системного воспаления, восстановление функций жизненно важных органов, ребенок был переведен в бокс детского инфекционного отделения через 8 суток нахождения в отделении реанимации. На следующий день пациент под расписку выписан домой. Нормализация лабораторных показателей зафиксирована уже после четкого клинического улучшения.

Клинический пример 2

Ребенок А. 10 лет.

Анамнез заболевания: болеет в течение 3 суток, когда появилась лихорадка 38-39С. Лечились дома самостоятельно антибактериальная терапия - без эффекта. На 3 сутки болезни вызвана СМП, доставлен в ГАУЗ МО «Химкинская ОБ», госпитализирован в инфекционное отделение, выставлен диагноз внебольничная пневмония. На фоне комплексной терапии состояние без динамики, на 5-й день болезни появилась сыпь на теле по типу васкулита (сетчатое ливедо), гиперемия склер. Заподозрен МВС. На 7 день от начала заболевания ребенок переведен в ОРИТ для детей.

Эпидемиологический анамнез: в семье мама болеет внебольничной пневмонией, новая коронавирусная инфекция не подтверждена. Экспресс тест на анти-SARS-CoV-2 IgM, IgG в приемном отделении сомнительный.

Выставлен **клинический диагноз**: Детский мультисистемный воспалительный синдром. Правосторонняя верхнедолевая пневмония. Нарушение жирового обмена.

Объективно: Жалобы на выраженную слабость. Лихорадка 38,0 С. Состояние тяжелое. Мальчик правильного телосложения избыточного питания.

Антропометрия: рост 157 см/z-score 1,68; масса 94 кг; ИМТ 38,14/ z-score 4,58. В ясном сознании, адекватен, контактен. Менингеальной, очаговой и общемозговой симптоматики нет. Тонус мышц в норме. Кожные покровы бледно-розовой окраски. Микроциркуляция умеренно нарушена, отмечается сетчатое ливедо. Видимые слизистые влажные, незначительный белесоватый налет на языке, отпечатки зубов. Ротоглотка незначительно гиперемирована, миндалины увеличены до 2 степени. ПЖК развита избыточно, распределена равномерно. Пастозность по всему телу, преимущественно шея, лицо, кисти, стопы. Дыхание самостоятельное адекватное, аускультативно проводится симметрично по всем легочным полям, жесткое, хрипов нет. Одышки нет. ЧДД 25 в мин, SpO₂ 94%. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Патологических шумов нет. Периферическая пульсация удовлетворительная. Гемодинамика стабильная. ЧСС 92 в мин, АД 105/67мм.рт. ст. Живот: не вздут, обычной формы, мягкий, участвует в акте дыхания, безболезненный. Перитонеальных знаков нет. Перистальтика выслушивается. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

Результаты лабораторных исследований:

ОАК: лейкопения $3.7 \cdot 10^9$ /л (п/я 22%, с/я 62%, лф 14%, м-2%). Гемоглобин 128 г/л, гематокрит 35.6%, эритроциты $4.37 \cdot 10^{12}$ /л. Тромбоциты $145 \cdot 10^9$ /л.

БХ крови: СРБ 50 мг/л, ферритин 312 мкг/л, альбумин 30 г/л. Остальные показатели в пределах нормы. Группа крови А(II) по системе АВ0

ОАМ: Отн. плотность 1015, белок 0,5 г/л. Лейкоциты 1-3 в п/з. бактерии+.

На Rg-графия ОГК: картина правосторонней верхнедолевой пневмонии.

ЭКГ без патологии.

Коагулограмма: Д-димер 2,67, остальные показатели в пределах нормы.

Анти-SARS-CoV-2 IgM: 9.2 (норма <2); IgG: 205.86 (норма <10).

Эндотелин-1 сыворотки 26,8 пг/мл.

Проведенное лечение: учитывая наличие у пациента факторов риска развития крайне тяжелого состояния (возраст старше 5 лет, мужской пол, группа крови А(II) по системе АВ0, избыточной массы тела на фоне физического развития выше среднего, пастозность лица, а также поражение нижних отделов респираторного тракта, тромбоцитопения менее $172 \times 10^9/\text{л}$, гипоальбуминемия менее 33 г/л, повышение Д-димера более чем в 5 раз) в качестве стартовой терапии в отделении реанимации было решено применить плазмаферез курс № 4 через день. Продолжена антибактериальная терапия – меропенем в/в 500мг*3р/сут курс №8, ванкомицин в/в 500 мг*4р/сут курс №8. Инфузионно-детоксикационная. Антикоагулянтная терапия - надропарин кальция 0,4 x 1 р/сут. Симптоматическая терапия.

Динамика состояния: Назначена респираторная поддержка – инсуффляция кислорода через назальные канюли 2-4 л/мин по показаниям. Начат курс плазмафереза. Лихорадка купирована, далее подъемов температуры не отмечалось. После 2 сеанса плазмафереза отмечается купирование гиперемии (за счет инъекции сосудов) склер. После 3 сеанса пастозность конечностей нивелирована. Респираторная поддержка отменена на 5 сутки. К 8 суткам состояние с положительной динамикой, средней степени тяжести. Сознание ясное. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Отеков нет. Жизненно важные функции стабильные. Живот мягкий, безболезненный. Аппетит сохранен. Физиологические отправления в норме.

Данный клинический пример демонстрирует эффективность монотерапии плазмафереза в лечении МВС у пациента, имеющего факторы риска развития крайне тяжелой формы заболевания. При СРБ менее 100 было принято решение о начале курса плазмафереза без терапии метилпреднизолоном. На фоне применения плазмафереза нормализован иммунный ответ пациента, купированы гиперергическое воспаление, отечный синдром, явления склерита и сыпь после 2 сеанса.

Клинический пример 3

Пациентка Ш., 16 лет 9 мес. Находилась в ОРИТ для детей с 15.08 по 01.09.

Клинический диагноз:

Мультисистемный воспалительный синдром. Двусторонняя полисегментарная пневмония. Сепсис. Септический шок. Синдром полиорганной недостаточности. Острое почечное повреждение. ДВС-синдром.

Анамнез заболевания: заболела остро, когда появились лихорадка и жидкий стул. После обращения в поликлинику по месту жительства, рекомендована голодная пауза в течение 3 суток. Через 3 суток отмечено ухудшения состояния, по каналу СМП доставлена в ГБУЗ МО «Росальская ГБ». При поступлении в больницу состояние было крайне тяжелым за счет гиповолемии, выраженной гипотензии (АД – 40/20 мм.рт. ст), общей интоксикации. Госпитализирована в ОРИТ. Проведена инфузионно-дезинтоксикационная терапия, трансфузия СЗП, начата антибактериальная терапия, гормонотерапия, симптоматическая терапия, инотропная поддержка допамином, антикоагулянтная терапия. Выполнено УЗИ органов брюшной полости - диффузные изменения печени и микролиты почек. Консультирована хирургом, гинекологом – патологии по профилю исключены. Переведена в ОРИТ для детей ГБУЗ МО «Химкинская ОБ».

Объективно: при поступлении состояние крайне тяжелое. Девочка правильного телосложения недостаточного питания. Антропометрия: рост 170 см/z-score 1,07; масса 48 кг; ИМТ 16,61 / z-score -1,85.

Уровень сознания умеренное оглушение (ШКГ 14 баллов). Очаговая и менингеальная симптоматика отрицательные. Мышечный тонус несколько снижен. На склере правого глаза отмечается кровоизлияние. Кожные покровы бледно-розовой окраски, сухие, прохладные на периферии. Сыпи нет. Отеков нет. Видимые слизистые бледно-розовые, чистые, сухие. Дыхание поверхностное, кислородозависима. При инсуффляции дополнительного O₂ 5 л/мин SpO₂ 93%, ЧД=28 в мин. Аускультативно дыхание ослаблено больше в нижних отделах, жесткое, хрипы не выслушиваются. В связи с нарастанием ДН переведена на ИВЛ. При санации ТБД аспирируется мутная и вязкая мокрота желтовато-бурого цвета. Гемодинамика с кардиотонической поддержкой норадреналином в дозировке 0,2 мкг/кг/мин, тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот подвздут, мягкий, участвует в акте дыхания, безболезненный. Перитонеальных знаков нет. Перистальтика выслушивается, печень +2 см. Селезенка

не пальпируется. При осмотре стула не было. Мочится по уретральному катетеру, моча светло-желтая, прозрачная.

Лабораторно:

ОАК: гемоглобин 89 г/л, эритроциты $2,77 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $19,3 \times 10^9$ /л, сдвиг формулы влево, тромбоциты 69×10^9 /л, СОЭ 54 мм/ч.

Б/х: АСТ 80,9 Ед/л, АЛТ 48,1 Ед/л, билирубин общий 10,3 мкмоль/л, креатинин 177,8 мкмоль/л, мочевины 7,28 ммоль/л, общий белок 39,9 г/л, альбумин 21,9 г/л, СРБ 121 мг/л, ферритин 1719,89 мкг/л

Группа крови А(II), Rh (+) - положительная.

Коагулограмма АЧТВ 36 сек, МНО 1,21, фибриноген 3,8 г/л, Д-димер 3,15 мг/л.

ОАМ цвет желтый, отн. плотность 1021, протеинурия 0,7 г/л.

Анти-SARS-CoV-2 IgM: 1,4 (норма <2); IgG: 178,05 (норма <10)

R-графия ОГК R-данных за наличие очаговых изменений в легких не получена. Картина бронхита. Признаки свободного выпота малого объема в плевральной полости в наружных нижних отделах справа.

УЗИ внутренних органов: плеврит, асцит.

Эхо-КГ Умеренные митральная, трикуспидальная и легочная регургитация. Перикард уплотнен, утолщен, в полости перикарда незначительное количество жидкости – до 50 мл.

ЭКГ: ритм синусовый. Диффузные изменения миокарда. ЧСС 76/мин.

Проведено лечение:

Учитывая наличие у пациента факторов риска развития крайне тяжелого состояния: возраст старше 5 лет, группа крови А(II) по системе АВ0, поражение нижних отделов респираторного тракта (бронхит, плеврит) анемию – гемоглобин менее 112 г/л, тромбоцитопению менее 172×10^9 /л, гипоальбуминемия менее 33 г/л, уровень СРБ более 90 мг/л, повышение уровня Д-димера более чем в 5 раз, в качестве стартовой терапии в отделении реанимации было решено применить пульс-терапию – метилпреднизолон 500 мг х 1р/сут курс №3.

Респираторная поддержка: ИВЛ 1 сутки. Инфузионно-детоксикационная терапия. Кардиотоническая поддержка норадреналином в дозировке (0,2 -0,1-0,05 мкг/кг/мин) 1 сутки.

На 3 сутки сохранялось гипоальбуминемия 25 г/л, тромбоцитопения $72 \times 10^9/\text{л}$, умеренная анемия Нв 92 г/л, лейкоцитоз $18,89 \times 10^9/\text{л}$, хотя СРБ снизился до 47,8 мг/л, решено продолжить терапию и провести плазмаферез курс №6 через день. Антибактериальная терапия: меропенем в/в 1гр х3 р/сут курс №10, ванкомицин в/в 10мг/кг х4 р/сут курс №10. Гемотрансфузия. Антикоагулянтная терапия: Далтепарин натрия 2500 МЕ п/к х 1 р/сут. Коррекция гипоальбуминемии. Симптоматическая терапия.

Динамика состояния:

С момента поступления тяжесть состояния нарастала, что потребовало кардиотонической поддержки и перевода на ИВЛ. На фоне комплексной медикаментозной терапии ребенок экстубирован, однако продолжена респираторная поддержка увлажненным O_2 через носовые канюли с потоком 2-3 л/мин, гемодинамика стабилизировалась через 1 сутки. На 8 сутки была проведена двусторонняя плевральная пункция, выделено суммарно 840 мл жидкости. После манипуляции показатели дыхательной функции улучшились, кислородозависимость регрессировала. Проведено 6 сеансов плазмафереза. На этом фоне состояние с положительной динамикой, жалоб нет, явления интоксикации, системного воспаления купированы (СРБ 7 мг/л). Однако, на 18 сутки от начала заболевания развился парез лицевого нерва справа, без нарушения чувствительности. При обследовании клиничко-лабораторные маркеры инфекции, вызванной ВПГ-1 не выявлены. Для долечивания ребенок переведен в педиатрическое отделение.

Данный клинический пример показывает эффективность запатентованного нами метода лечения МВС (включающий применение терапевтического плазмафереза после курса метилпреднизолона) при крайне тяжелом состоянии пациента с явлениями шока и полисерозита. В данном наблюдении потребовалось 6 сеансов терапевтического плазмафереза для полного разрешения клинических признаков МВС, купирования явлений полисерозита и нормализации лабораторных показателей. При таком тяжелом варианте течения МВС в осложнениях только парез лицевого нерва (не связано с плазмаферезом, а связано, скорее всего, с нарушением свертывания, развившегося вследствие ДВС-синдрома). Ребенок с минимальными

жалобами, после ИВЛ и вазопрессорной поддержки, переведен в отделение на долечивание пареза лицевого нерва.

Таким образом, данный метод предлагает высокоэффективный и недорогой способ лечения детей с критической формой новой коронавирусной инфекции - МВС. Метод эффективен и применим при любой тяжести состояния пациента, имеет минимальные противопоказания, подавляет гиперергический иммунный ответ и нормализует его.

6.2 Обоснование алгоритма терапевтической тактики детей с мультисистемным воспалительным синдромом

На основании выделенных факторов риска развития крайне тяжелых форм МВС нами разработан и внедрен алгоритм терапевтической тактики для пациентов с МВС.

При поступлении детей, соответствующих международным критериям диагностики МВС, с факторами риска развития крайне тяжелого заболевания (см. глава 5):

- отклонение ИМТ от нормальных значений,
- наличие у пациента группы крови А (II) по системе АВО,
- поражение 4 и более систем органов,
- выраженный синдром интоксикации (выраженной слабостью и отсутствием аппетита),
 - отеки лица,
 - снижение диуреза,
 - аускультативные признаки поражения нижних дыхательных путей.

Рекомендована маршрутизация пациента в отделение реанимации и проведение в качестве стартовой терапии пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 10-30 мг/кг/сут, курс №3 с последующим переходом на плазмаферез в случае неэффективности.

В отсутствии клинических факторов риска развития тяжелой формы, но при наличии лабораторных предикторов развития крайне тяжелой формы МВС -

снижения гемоглобина 112 г/л и ниже, тромбоцитов до $172 \cdot 10^9/\text{л}$ и ниже, альбумина сыворотки 33 г/л и ниже и повышения уровня сывороточного ЭТ-1 25 пг/мл и выше – необходима госпитализация в ОРИТ для стартовой пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 10-30 мг/кг/сут, курс №3.

При наличии соответствующих диагностических возможностей стационара риски формирования крайне тяжелого МВС могут быть объективно оценены на уровне приемного отделения с помощью подсчета ключевых симптомов в баллах и определения значения клинико-лабораторно-инструментального прогностического показателя (таблица 31).

Уровень ЭТ-1 входит в ЛП, который обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью. Однако не во всех стационарах есть возможность определять этот показатель на уровне приемного отделения. Тогда мы предлагаем воспользоваться показателем КЛИП. Он включает в себя оценку по баллам следующих данных пациента:

- возраст (младше 5 лет или старше),
- группа крови (наличие группы крови А(II)),
- предрасполагающий фенотип (повышенные рост и/или вес на возраст при нормальном ИМТ),
 - наличие жалоб на снижение диуреза,
 - характер периферических отеков,
 - наличие потребности в кислороде,
 - наличие макрогематурии,
 - наличие анемии,
 - наличие тромбоцитопении,
 - наличие и характер полостных отеков,
 - изменение уровня СРБ в сыворотке крови.

При уровне КЛИП 5 и более можно расценивать состояние как угрожаемое по развитию крайне тяжелого МВС, такой ребенок должен быть маршрутизирован в ОРИТ. В ОРИТ начинают стартовую терапию в виде пульс-терапии метилпреднизолоном (10-30 мг/кг/сут), при ее неэффективности – курс плазмафереза. При значении КЛИП менее 5 ребенка следует маршрутизировать в ДИО, следует

начать лечение или дексаметазоном 0,2-0,4 мг/кг/сут, или терапию ВВИГ 1-2 мг/кг/сут.

Оценка эффективности проводимой терапии проводится через 72 часа.

Критерии эффективности терапии:

- Нормализация температуры тела;
- Восстановление функции жизненно-важных органов;
- Снижение маркеров системного воспаления (СРБ, Д-димер).

При отсутствии факторов риска развития тяжелого заболевания пациент может находиться в условиях детского боксированного отделения, рациональна стартовая терапия препаратами ВВИГ в дозе 1-2 г/кг на курс у детей с массой менее 20 кг, при неэффективности – парентеральное введение глюкокортикостероидов (Дексаметазон) в дозе 0,2-0,4 мг/кг/сут с оценкой ее эффективности в течение 48-72 часов.

При отсутствии эффективности стартовой терапии в течение 48-72 часов целесообразен перевод ребенка в ОРИТ для проведения терапевтического плазмафереза (рисунок 18).



Рисунок 18- Алгоритм терапевтической тактики детей с МВС

Мы начали применять предложенную схему терапии с использованием в качестве стартовой терапии пульс-терапию метилпреднизолоном с последующим подключением терапевтического плазмафереза с 07.2020, что позволило увеличить долю пациентов, получавших 1 метод противовоспалительной терапии, таблица 42.

Таблица 42 - Характеристика эффективных методов терапии крайне тяжелого МВС в зависимости от периода наблюдения

Использованные методы терапии	Пациенты с МВС в период I (n=46)		Пациенты с МВС в период II (n=11)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Монотерапия	14	30	5	45	0,343
2	26	57	6	55	0,906
3	4	9	0	0	0,311
4	2	4	0	0	0,482

Кроме того, средние значения койко-дня у пациентов с МВС, получавших терапию с применением терапевтического плазмафереза, были меньше - $17,4 \pm 4,34$ дней, чем в группе пациентов, получавших другие методы терапии - $22,2 \pm 8$ дней, $p=0,248$.

Таким образом, выбор тактики стартовой терапии МВС у детей зависит от выраженности эндотелиальной дисфункции и наличия у пациентов факторов риска развития крайне тяжелых форм заболевания. При тяжелом МВС у детей с сывороточным уровнем ЭТ-1 ниже 25 пг/мл показана стартовая терапия внутривенными иммуноглобулинами в дозе 1-2 г/кг/сутки или парентеральное введение дексаметазона в дозе 0,2-0,4 мг/кг/сут. При наличии у пациентов факторов риска развития крайне тяжелых форм МВС и сывороточного уровня ЭТ-1 25 пг/мл и более оптимальной стартовой терапией является пульс-терапия метилпреднизолоном 10-30 мг/кг №3 с проведением терапевтического плазмафереза №2-5 при недостаточной ее эффективности. Применение разработанного нами алгоритма позволило сократить сроки пребывания в ОРИТ и стационаре, а также снизить лекарственную нагрузку у детей с МВС – в применении схем терапии с использованием 3 и 4 методов терапии больше не было необходимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 длилась с 11 марта 2020 года и официально закончилась 5 мая 2023 года, однако SARS-CoV-2 продолжает циркулировать в популяции. Начиная с марта 2020 года появились сообщения о тяжелом состоянии у детей, связанном с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 – МВС. Во все периоды пандемии COVID-19 дети переносили новую коронавирусную инфекцию легче, чем взрослые, однако МВС – это грозное состояние, которое может привести к летальному исходу, по разным данным до 1,7% случаев.

Согласно «Клиническому протоколу лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы» [12], МВС, развивающийся в остром периоде COVID-19 (2-6 недель от начала заболевания или инфицирования), является тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19 у детей.

Существуют исследования, посвящённые МВС, которые охватывают различные аспекты: этиологию [14], патогенез [106, 66, 93, 124, 109, 114, 147, 69, 112, 151, 79, 144, 118, 42], клинические проявления [15, 155], диагностику [105] и терапию [17, 150, 19, 93]. Также изучены факторы риска развития COVID-19 с позиций генетики [66, 114, 51, 79] и иммунологии [66, 144, 118]. Тем не менее, до настоящего времени не сформировано чёткого представления об этиологии и патогенезе МВС, о ведущих диагностических признаках на разных этапах пандемии, а также отсутствуют единые терапевтические подходы, учитывающие степень тяжести заболевания.

Частота развития МВС достаточно низкая, по разным данным от 2 до 627 на 100 000 детей, что составляет менее 1-4% инфицированных SARS-CoV-2 детей в зависимости от места регистрации случаев. Кроме того, частота регистрации МВС уменьшалась с течением пандемии COVID-19 до единичных случаев к 2023 году (М. Khoury (2025), К.С. Ма (2025), М. Shalabi (2025)). Как факторы, влияющие на снижение частоты возникновения МВС с течением пандемии, в настоящий момент рассматриваются 1) созревание иммунологической памяти к SARS-CoV-2 с течением времени; 2) влияние мутаций ключевых аминокислот белка S SARS-CoV-2; 3) формирование популяционного иммунного ответа, вызванного вакцинацией [76].

Нами изучено течение среднетяжелого и тяжелого COVID-19 у 138 детей, включая его критическую форму - МВС (67 пациентов) в различные периоды пандемии.

В соответствии с данными, полученными на основании проведения полногеномного секвенирования SARS-CoV-2 в различные периоды пандемии COVID-19, мы разделили изученный временной интервал пандемии на 2 периода в зависимости от циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2: период I с мая 2020 по май 2021 года, когда в МО одновременно циркулировали нескольких геновариантов SARS-CoV-2 («Уханьский», B.1.1.523 и Alpha (B.1.1.7) [37] и период II (преимущественного доминирования геноварианта SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2+AY.*)) - с июня 2021 по февраль 2022 (В.Г. Акимкин, А.Ю. Попова, К.Ф. Хафизов и др. (2022)). За период I через детское инфекционное отделение и отделение реанимации Химкинской ОБ прошли 53 ребенка с МВС, за период II - 14 детей с МВС.

При сопоставлении данных официальной статистики заболеваемости COVID-19 у детей Московской области и частоты регистрации случаев его критической формы – МВС, установлено, что МВС – редкая форма COVID-19, частота регистрации которой снижалась с течением пандемии COVID-19, несмотря на увеличение заболеваемости COVID-19 на 100000 детского населения. Частота регистрации критической формы COVID-19 у детей – МВС - в Московской области за период с мая 2020 по январь 2022 снизилась с 1,06 на 100 тыс. детского населения в период I до 0,22 на 100 тыс. детского населения в период II.

По данным Химкинской областной больницы частота регистрации МВС в период I в среднем составила 4,4 ребенка в месяц, в период II МВС регистрировали в 2,5 раза реже - 1,8 ребенка в месяц. Это может быть связано с изменением антигенных свойств SARS-CoV-2 в течение пандемии и формированием популяционного иммунитета к SARS-CoV-2.

Полученные нами данные согласуются с данными мировой литературы о том, что частота регистрации МВС снизилась с течением пандемии: в период циркуляции «Уханьского» штамма МВС регистрировали чаще, в период циркуляции геноварианта Delta – гораздо реже [97, 139]. По данным Cohen JM, 2023

(Великобритания), в пересчете на подтвержденные случаи инфекции SARS-CoV-2, МВС регистрировали в течение периода Delta на 56% реже, чем в период Alpha, а случаи МВС в период Omicron - на 66% реже, чем в период Delta и на 95% реже, чем в период Alpha [97]

Для наиболее тяжелой, критической формой COVID-19 – МВС – спектр лабораторных маркеров отличается от пациентов со среднетяжелым и тяжелым COVID-19 и характеризовался выявлением в сыворотке крови специфических IgG к SARS-CoV-2 в 100%, специфических IgM к SARS-CoV-2 - в 15,09% (8/53 пациентов) наблюдений и РНК SARS-CoV-2 в материале мазков из ротоглотки – 5,7% случаев (3/52 пациентов) только в период I.

В работах Константиновой Ю.Е. (2024) у 93,3% детей с МВС выявлены анти-SARS-CoV-2 IgG, а молекулярно-генетическое исследование на вирус SARS-CoV-2 у всех детей было отрицательным [14]. В работах Карповича Г.С. продемонстрировано, что анти-SARS-CoV-2 IgM встречались у 53,85 % детей с МВС. Подтверждение COVID-19 с помощью ПЦР диагностики - у 12,14 % детей. У всех обследованных в сыворотке крови обнаружены антитела IgG [24].

Такое различие в частоте регистрации маркеров у пациентов с МВС может быть связано с региональными особенностями выборки и тест-систем, применяемых авторами указанных работ.

В связи с особенностями этиологической диагностики МВС изучение характеристик заболевания, развившегося в различные периоды пандемии, является часто встречающимся в зарубежной литературе [5, 11, 12, 14, 15, 39, 46, 65, 94, 97, 68].

Только в работе Carzaniga T (2025) каждый случай МВС у детей был отнесен к определённому варианту инфекции на основании анализа сывороточных антител к белкам определенного геноварианта SARS-CoV-2. Анализ сывороточных антител подтвердил, что пик регистрации МВС в Милане полностью связан с вариантом «Уханьский», а штамм Omicron в меньшей степени вызывает МВС [68]. Эти данные согласуются с полученными нами.

Изучение гендерных характеристик пациентов с МВС проводилось в целом ряде исследований [5, 12, 15, 65]. Особого внимания заслуживает крупнейшее эпидемиологическое исследование МВС, проведенного в США в 2021 году. На

основании обследования 69440 детей, зарегистрированных в Национальной базе США с подтвержденным COVID-19, МВС установлен у 2790. Мальчики болели COVID-19 и развивали МВС чаще (4734 случая на 100 000 случаев COVID-19), чем девочки (3373 случая МВС на 100 000 случаев COVID-19) ($p < 0,01$) [46].

По нашим данным мальчики развивали МВС чаще - 55,2%, чем девочки - 44,8%, $p > 0,05$, хотя по данным Константиновой Ю.Е. девочки болели в 3 раза чаще, чем мальчики [14]. Что может быть связано с малым размером выборки (15 пациентов), так как данные других исследователей совпадают с нашими [94, 97].

Возраст как фактор риска развития изучался как при МВС, так и при COVID-19. Для COVID-19 наиболее уязвимыми возрастными группами являются младенцы или подростки [11]. Фактором риска развития МВС в работах как отечественных, так и зарубежных авторов отмечается более старший возраст, в среднем, пик приходится на от 6 до 8 лет [15, 539].

До настоящего исследования ROC-анализ для определения порогового возраста (фактора риска развития МВС) для развития МВС не проводился. Пороговое значение (точка отсечения) в ROC-анализе — это значение маркера, при использовании которого в качестве граничного для разделения групп на не имеющих статусного показателя (0) и имеющих его (1) достигается максимальная диагностическая эффективность. По нашим данным пороговый возраст составляет 5 лет и старше. Это принципиально отличает МВС от болезни Kawasaki и имеет большую практическую значимость как статистически подтвержденный фактор риска.

Хотя в литературе описаны случаи МВС у новорожденных и взрослых, эти случаи единичны и в наших наблюдениях не зафиксированы [102, 116, 152].

Антропометрические характеристики пациентов с COVID-19 изучались как у детей, так и у взрослых. В нашем исследовании у пациентов с COVID-19 ожирение и белково-энергетическая недостаточность определены как факторы риска развития тяжелого течения, что совпадает с международными данными [39]. Влияние других антропометрических параметров, в частности, роста, гораздо менее изучено.

При оценке массы тела у детей с COVID-19 и МВС относительно возраста достоверных различий не получено. Однако при оценке роста по возрасту установлено, что имелась тенденция к преобладанию детей с ростом выше или ниже

относительно возрастной нормы в группе МВС по сравнению с COVID-19 ($p=0,06$). В группе COVID-19 69% имели средний рост по возрасту. Кроме того, в периоде I половина детей с МВС (49,1% детей) имели рост выше нормы, в отличие от периода II (14%).

Но при оценке ИМТ достоверной разницы между пациентами с МВС и с COVID-19 мы не получили. Хотя избыток массы тела по возрасту зафиксирован у 1/5 детей с МВС и отсутствовал у детей с COVID-19. При том, что ожирение выявлено у 6/18,8% детей с COVID-19, и только у 4/6% детей с МВС.

Таким образом, нами установлено, что у детей с МВС более, чем в 10 раз чаще, чем при других формах COVID-19, встречается высокий рост и вес по возрасту при нормальном ИМТ.

Среди всех обследованных детей с МВС и COVID-19 мы выделили детей, у которых ИМТ был в пределах возрастной нормы, но при этом регистрировали высокий рост по возрасту и высокий вес по возрасту для описания особенностей заболевания.

Такое деление было нами предпринято в связи с тем, что на момент обследования клинически создавалось впечатление, что дети с МВС выглядят старше и крупнее своего паспортного возраста. Высокий рост и массу по возрасту при нормальном ИМТ имели 14 детей из основной группы (МВС), что составило 20,9% (каждый 5 ребенок с МВС) и только 1 ребенок с COVID-19. Большинство из них поступали в период I - 13/92,9%. Средний возраст детей составил $M \pm SD$ 7,07 \pm 3,79 (95% ДИ: 4,88 – 9,26).

Нами установлено, что высокий рост и высокий вес по возрасту при нормальном или избыточном (но не ожирение) ИМТ — это фактор риска развития МВС. Полученные нами данные являются уникальными, так как подобных исследований не проводилось.

При сопоставлении группы крови по системе АВО у детей с МВС и пациентами с COVID-19 без МВС установлено, что группа крови А(II) встречалась достоверно чаще у детей с МВС (53,7%), чем при других формах COVID-19 (31,3%), $p=0,036$. Группа крови по системе АВО у детей и взрослых изучалась как фактор риска тяжелого течения COVID-19. Исследования у пациентов с МВС не проводились.

Наши данные косвенно подтверждаются зарубежными исследованиями, где выявлена связь неблагоприятного течения и высокий риск заражения SARS-CoV-2 у взрослых с А(II) группой крови [131, 143, 50].

Критическая форма новой коронавирусной инфекции - МВС - является «новым» заболеванием, с которым весь мир столкнулся в период пандемии COVID-19, потому описание его клинической картины является важным аспектом.

Обсуждаются наиболее частые симптомы МВС в начале заболевания.

Так, в работах С.А. Carone (2020), E.W. Cheung (2020), A. Kaushik (2020), К.М. Matic (2021) описано, что для детей с МВС характерны желудочно-кишечные симптомы у всех возрастных групп (более чем у 80%), реже - коагулопатию, шок с рефрактерной к терапии лихорадкой, поражения слизистой оболочки, лимфаденопатию и/или сердечно-сосудистые осложнения, такие как инфаркт миокарда и аневризмы коронарных артерий [117, 56, 98, 41].

Исследование O. Irfan (2021) показало на когорте из 286 пациентов с МВС из 17 европейских стран, что наиболее часто отмечено поражение миокарда (93%), желудочно-кишечные симптомы несколько реже (71%), шок (40%) и аритмия (35%) [58]. У всех пациентов наблюдалась стойкая лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$) и повышенные лабораторные маркеры воспаления.

В наших наблюдениях вне зависимости от периода наблюдения для детей с критической формой COVID-19 - МВС – при поступлении в стационар были характерны неспецифические жалобы на фебрильную лихорадку, вялость, слабость, отсутствие аппетита.

Жалобы при поступлении пациентов с МВС различались в зависимости от возраста: у детей 5 лет и старше достоверно чаще встречалась боль в мышцах (42%), чем у детей младше 5 лет (0%), $p=0,001$.

Характерными симптомами у детей с МВС при поступлении в стационар вне зависимости от периода пандемии были сыпь (62,7%), конъюнктивит/инъекция сосудов склер (50,7%) и гепатоспленомегалия (62,7%), отечный синдром, который в 3/4 случаев не был связан с нарушением функции почек (65,7%).

Отечный синдром был более выражен в период II за счет полостных отеков (8/57,1%), чем в период I (15/28,3%), $p=0,044$. Его выраженность определялась

сочетанием полостных и периферических отеков также чаще в период II (6/42,9%), чем в период I (9/17,0%), $p=0,039$.

Увеличение печени и/или селезенки зафиксировано достоверно чаще в период II (12/85,7%), чем в период I (30/56,6%), $p=0,046$.

При сравнении клинических проявлений заболевания в разных возрастных группах детей с МВС мы получили достоверные различия. При поступлении в стационар у детей младше 5 лет чаще встречались гепатомегалия (100%, $p=0,023$) и жидкий стул (64,7%, $p=0,002$), а для детей 5 лет и старше характерным симптомом являются боли в мышцах (42%, $p=0,001$).

В мировой литературе имеются данные о развитии МВС у пациентов разных возрастных групп – в том числе, новорожденных и пациентов старше 21 года [6, 30, 123, 156, 21, 23].

Так, Мусаев А. А. и соавт. (2022) описали, что факторами риска развития МВС в период новорожденности являются мужской пол (85,7%) и гестационный возраст 38-41 неделя (64,3%) [23]. Дыхательная недостаточность зафиксирована у 71,4% новорожденных в дебюте МВС, 57% детей нуждались в респираторной поддержке (ИВЛ, СРАР). Фебрильная лихорадка была не характерной для новорожденных с МВС (35,7%), также как экзантема различного характера (21,4%), поражение склер/конъюнктив (14,3%), отеки (42,9%); гепатомегалия (28,6%). Среди лабораторных проявлений выявлены повышение С-реактивного белка (6–57 мг/дл) и ускорение СОЭ (20–61 мм/ч). У 71,4% пациентов выявлены лейкоцитоз и высокий уровень D-димера (1300–6700 мкг/л). Гипопротеинемия была у 71,4%; у 50% наблюдались тромбоцитопения (менее 150×10^9 /л), анемия, повышенный уровень прокальцитонина (более 2 нг/мл), повышение уровня ферритина (300–2000 нг/мл). ПЦР орофарингеального мазка на РНК SARS-CoV-2 была отрицательной у 100% детей, антитела к SARS-CoV-2 были обнаружены у 100% [58].

Patel P и соавт. (2021) обобщили в системном обзоре данные 221 взрослого пациента с диагнозом МВС: максимальный возраст больных – 34 года (медиана – 21 год), 70% заболевших – мужчины, манифестная форма COVID-19 зафиксирована у 68%, 15 (7%) человек умерли. В сравнении с детьми взрослые с МВС чаще имели в анамнезе симптоматическую инфекцию COVID-19 и поражение сердечно-сосудистой

системы (миокардит, артериальная гипотензия), реже отмечались кожные проявления [38, 57].

Luz и соавт. сравнили течение МВС и других форм COVID-19 в детской практике и зафиксировали, что МВС является состоянием, протекающим в крайне тяжелых формах, часто заканчивающееся неблагоприятными исходами - смерть 67% при МВС, 3% при COVID-19, $p=0,001$ [120]. При МВС чаще, чем при других формах COVID-19 регистрировали респираторный дистресс-синдром (67% при МВС, 13% при COVID-19, $p=0,008$); гипоксемию (83% при МВС, 23% при COVID-19, $p=0,006$); артериальную гипотензию (50% при МВС, 3% при COVID-19, $p=0,004$). Все дети с МВС в данном наблюдении проходили терапию в ОРИТ (по сравнению с 60% при COVID-19, $p=0,003$); получали вазопрессорную поддержку 83% при МВС, 3% при COVID-19 ($p=0,001$); частота шока составила 83% при МВС, 5% при COVID-19, ($p=0,001$).

Прямых сравнительных исследований клинических проявлений МВС у детей разных возрастных групп не проводилось в связи с тем, что заболевание является редким и не всегда возможно выделить репрезентативные группы.

В исследования Карповича Г.С. (2022) проведено сравнение клинических проявлений МВС в возрастных группах 1-3 года, 4-7 лет, 8-10 лет и 11-14 лет, различий не получено, что, возможно, связано с малым размером выборки [24].

Для всех пациентов с критической формой COVID-19 – МВС – характерно одновременное поражение нескольких систем органов: 3 системы органов - в 23,8% наблюдений и 4 – в 29,8% случаев. В период II в 2 раза чаще регистрировали поражение 5 систем (7/50,0%), чем в период I (13/24,5%), в период I - 4 систем (19/35,8%), $p>0,05$.

Поражение кожи и слизистых установлено нами у 70,1% детей с МВС, основным клиническим проявлением заболевания, кроме лихорадки, оно было в 34,8%. У 44,8% детей с МВС фиксировали одновременное поражение кожи и слизистых. Для поражения кожи наиболее характерным симптомом была сыпь (62,7%), для поражения слизистых характерным было инъекция сосудов склер и/или конъюнктивит (50,7%), различий в зависимости от периода наблюдения не выявлено. Это согласуется с данными других авторов, которые показали, что частота сыпи,

конъюнктивита, лимфаденопатии, сухих облупленных губ составила от 50 до 60% [17, 24].

Проявления поражения нижних отделов респираторного тракта (бронхит и пневмония) фиксировали у 43,3% детей, при этом ведущим поражением респираторной системы было у 10,4% детей с МВС. Ведущим манифестным симптомом МВС респираторного тракта было только у 7/10,4% пациентов МВС, только в период I (13,2%, $p=0,151$). По данным крупнейшего обзора МВС у детей (2290 пациентов) поражение респираторного тракта составило до 53% [17]. По данным других исследований необходимость в ИВЛ у детей с МВС доходило до 83% [120].

Поражение ЖКТ было характерно для детей с МВС (43/64,2%), хотя являлось определяющим тяжесть состояния только у 15/22,7%. Характерными жалобами была тошнота (50,7%) и боли в животе (44,7%). Боли в животе были настолько выраженными, что 5 детей были прооперированы по поводу острого аппендицита и переведены в Химкинскую ОБ из хирургических отделений. Подобные наблюдения не являются редкостью в мировой практике. Во время пандемии австрийскими хирургами был разработан дифференциально-диагностический алгоритм МВС и острого аппендицита, включающий интраоперационные и постоперационные признаки [103].

Поражение ЦНС было выявлено у 15/22,4% детей с МВС, чаще в период II (5/35,7%), чем в период I (10/18,9%), $p=0,179$. Менингеальная форма выявлена у 7/10,6% детей, достоверных различий в зависимости от периода пандемии не выявлено. Неврологические симптомы при МВС у детей (головная боль, изменение ментального статуса или спутанности сознания) описаны в 28,9% наблюдений рядом других авторов [17].

Поражение сердца при МВС на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных зафиксировано у 53/79,1% детей с МВС, вне зависимости от периода наблюдения. Признаки шока с развитием потребности в вазопрессорных препаратах наблюдали только у 3/4,5% детей. В остальных случаях это было наличие синусовой тахи- или брадиаритмии (18/26,9% детей с МВС), зарегистрированные

достоверно чаще в период II (8/57,1%), чем в период I (7/13,2%), $p < 0,001$. Корреляций между высотой лихорадки и ЧСС не получено.

Поражение мочевыделительной системы в виде изменения цвета мочи, болями при мочеиспускании, отечным синдромом установлено в 14/21,7% наблюдений. Поражение почек, протекающее по типу гемолитико-уремического синдрома, зарегистрировано у 5 детей только в период I.

В работе Belay E.D. (2021) оценено количество пораженных систем у пациентов: в возрасте от 0 до 4 лет была самая низкая частота поражения - более 6 систем органов; 90,4% пациентов с МВС имели поражение хотя бы 4 систем [151].

МВС у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2, как критическая форма COVID-19 у детей является новым заболеванием, не имеющим в настоящий момент четкой классификации, критериев степени тяжести.

Рядом ученых предпринимались попытки классификации МВС в зависимости от степени тяжести состояния пациента. Так, Савицкий Д. В., 2023, классифицировал МВС с точки зрения врача-реаниматолога по фенотипам: Kawasaki подобный (79,4%) и шокоподобный (20,6%) [10].

Беседина Е.А. и соавторы в 2023 году предложили выделять подтипы МВС, в зависимости от клинической картины заболевания [19]: - «лихорадочное расстройство» (подтип МВС, для которого характерны постоянная лихорадка, головная боль, усталость и повышенные маркеры воспаления без признаков тяжелого мультисистемного поражения); - «Kawasaki-подобный симптом», (соответствует критериям полного или неполного симптомокомплекса БК, но не имеет признаков тяжёлого мультисистемного поражения или шока); - «тяжёлое заболевание» (характеризующееся повышенными маркерами воспаления и тяжёлым мультисистемным поражением).

Предложенные классификации, несомненно, имеют научно-практический интерес, однако не дают практикующим врачам понимания тактики ведения и маршрутизации пациента при первичном обращении.

Мы предложили выделение клинических дебютных форм МВС в зависимости от клинических проявлений, определяющих тяжесть заболевания. Мы выделили: кожный, абдоминальный, почечный, легочный, менингеальный, кардиальный и

сочетанный варианты заболевания, протекающие в среднетяжелой и тяжелой форме. Подобное деление позволяет определить тактику ведения пациента с первых дней поступления в стационар.

Среди клинических дебютных форм МВС у детей мы наиболее часто регистрировали кожную (34,8%) и абдоминальную форма (22,7%). На третьем месте оказалась почечная форма (15,2%). Менингеальная и легочная - по 10,6% случаев каждая; кардиальная и сочетанная формы встречались редко, в 4,5% и 1,5%, соответственно.

В период II чаще фиксировали менингеальную форму (15,4%), чем в период I (9,4%), а легочная и сочетанная формы встречались в 13,2% и 1,9% случаев соответственно только в период I.

Критериями степени тяжести состояния мы считали развитие дыхательной недостаточность (ДН) - 50,9%, синдром системной воспалительной реакции (ССВР) - 14%, почечная недостаточность (12,3%), неврологический дефицит (10,5%), развитие сепсиса 5,3%, сердечно-сосудистая недостаточность 3,5%, кетоацидоз 3,5%. Именно эти состояния определяли необходимость терапии пациентов с МВС в условиях отделения реанимации.

Большинство детей (64,9%) требовало проведения методов экстракорпоральной детоксикации (плазмаферез 56,1%) или заместительной почечной терапии (8,8%).

В зарубежной литературе используется подобное деление, при котором критерием степени тяжести является необходимость госпитализации в ОРИТ (есть необходимость – тяжелое состояние, госпитализация в другие отделения – средней тяжести).

В ретроспективное исследование Аврусина И.С и соавторов 2023 года включено 166 пациентов (99 мальчиков, 67 девочек) в возрасте от 4 мес. до 17 лет с диагнозом МВС. В ОРИТ было госпитализировано 84/50,6% детей, остальные 82/49,4% ребенка не нуждались в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии [28]. Эти данные согласуются с международным мета-анализом, в которое были включены 13254 ребенка из 57 исследований, когда в ОРИТ были госпитализированы 44,7% [88]. Это отличается от наших данных, где 85% пациентов

были госпитализированы в ОРИТ. Возможно, это связано с периодом пандемии COVID-19 и страной, где были зарегистрированы анализируемые случаи.

Выделение дебютных форм МВС, на наш взгляд, имеет важное значение для своевременной постановки диагноза, что представляется весьма сложным из-за полиморфной клинической картины и мультисистемности поражения органов и систем, являющегося визитной карточкой МВС.

Определение степени тяжести является определяющим в назначении стартовой терапии и исходах заболевания. В наших наблюдениях за 67 детьми с МВС летальных исходов не зафиксировано. Однако по данным ряда авторов, летальность при МВС составляет от 0,5% до 2,0% [96, 44, 74]. В связи с этим выделение предикторов развития крайне тяжелого МВС с первых дней заболевания и/или обращения к специалистам является приоритетным направлением в изучении данного заболевания.

Для определения факторов риска развития крайне тяжелого МВС у детей в зависимости от периода пандемии COVID-19 мы разделили пациентов с МВС на группы тяжелого и крайне тяжелого МВС.

Мы установили, что факторами риска развития крайне тяжелого МВС у детей являются: мужской пол (мальчики развивают более тяжелые формы, чем девочки (91,9% и 76,7%, соответственно, $p=0,098$), у девочек тяжелых (а не крайне тяжелых) форм в 3 раза больше, чем у мальчиков (23,3% у девочек, 8,1% у мальчиков), избыточная масса (z -score 0,48)(18/31,6%), чем у пациентов без избыточной массы тела (1/10%), $p=0,024$, рост выше среднего (z -score 0,8) (почти половина детей с крайне тяжелым МВС имели высокий рост (26/46%), в отличие от детей с тяжелым МВС (2/20%), $p=0,13$), группа крови А(II) 32/56,1% у пациентов с крайне тяжелыми формами, 4/40% при тяжелом состоянии, $p=0,023$.

Антропометрические факторы риска развития крайне тяжелой формы МВС у детей — это высокий рост и высокий вес по возрасту при нормальном ИМТ.

Нами установлено, что у пациентов, развивших крайне тяжелый МВС, при поступлении в стационар достоверно чаще, чем при тяжелых формах фиксировали: поражение 4 и более систем органов ($p=0,08$), выраженный синдром интоксикации, сопровождающийся не только высокой лихорадкой, но и выраженной слабостью и

отсутствием аппетита ($p=0,02$), а также отеки лица ($p=0,041$), снижение диуреза ($p=0,04$) и аускультативные признаки поражения нижних дыхательных путей ($p=0,035$).

В работе Аврусина И.С. и соавт. (2023) [28] пациенты с наиболее тяжелым МВС были значительно старше - медиана возраста детей с тяжелым течением МВС 9,2 года, а 6,8 лет - у детей со среднетяжелым течением заболевания, $p = 0,006$. У них чаще фиксировали сыпь, отеки, гепатомегалию, спленомегалию, неврологические и респираторные симптомы. Гипотензия/шок и поражение миокарда гораздо чаще встречались у пациентов с тяжелым течением МВС. У этих пациентов наблюдалось значительное повышение уровня С-реактивного белка, креатинина, Тропонина и Д-димера. У пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, чаще наблюдались признаки гемофагоцитарного синдрома. Таким образом, согласно данным Аврусина И.С. с соавторами, факторами, определяющими тяжесть МВС, являются поражение сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, наличие респираторных и гемодинамических нарушений, особенно, проявлений гемофагоцитоза.

В нашем исследовании возраст не являлся достоверным фактором риска развития крайне тяжелого МВС. У коллег пациенты с более тяжелым течением были значительно старше. Также другие авторы изучали клинические и лабораторные симптомы и выявили, что основными факторами, определяющими тяжесть МВС, являются поражение сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, наличие респираторных и гемодинамических нарушений, особенно, проявлений гемофагоцитоза.

Все обследованные нами пациенты соответствовали лабораторным критериям диагностики МВС, описанными как ВОЗ, так и CDC. Мы регистрировали повышение лабораторных маркеров системного воспаления у всех пациентов с МВС (высокий уровень СРБ, ускорение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, высокий уровень ферритина и лактатдегидрогеназы, гипоальбуминемия, изменение фибриногена, высокий уровень Д-димера).

Повышение ферритина входит в диагностические критерии МВС и является фактором риска и развития крайне тяжелого МВС у детей.

Lee P.Y. и соавторы [67] отметили частоту повышения ферритина у 86,79% детей с МВС. В этой когорте частота госпитализаций в детские ОРИТ была 72,79%, развития шока – в 55,68%, а летальность составила 1,00%.

Luz S.M. et al. в 2023 году в обзорной статье отметили, что повышение уровня ферритина был значительно выше у пациентов с МВС, чем с COVID-19 [120].

Роль ферритина как белка острой фазы воспаления не вызывает сомнения. Но, кроме того, ферритин является важным биохимическим показателем обмена железа.

Нами выявлена анемия у 85,1% пациентов с МВС, при этом железодефицитная анемия выявлена у 52,2% детей с МВС, она была более характерна в период I (медиана уровня цветового показателя (0,79 (0,75 – 0,84), 0,86 (0,80 – 0,93) в период II, $p=0,027$.

Частота регистрации тяжелой анемии была выше в период II (14,3%), чем в период I (1,9%), $p=0,238$, когда МВС протекал тяжелее.

Проведенный ROC-анализ позволил установить, что уровень гемоглобина является статистически значимым предиктором развития крайне тяжелых форм МВС (AUC = 0,875; 95% ДИ: 0,732 – 1,000, $p < 0,001$), пороговое значение составило 112 г/л. Однако именно в этой когорте пациентов мы фиксировали низкие уровни ферритина (166,45 (90,95 – 502,90) по сравнению с его уровнем в период I (423,00 (228,57 – 901,58), $p=0,032$ – несопоставимые с клиническим течением заболевания.

Таким образом, развитие анемии (гемоглобин ниже 112 г/л) у детей с МВС можно расценивать как предиктор неблагоприятного течения, но ориентироваться на уровень ферритина как на маркер системного воспаления не рационально, так как он может быть снижен.

Синдром цитолиза (повышение АЛТ, АСТ) выявлен у 52 пациентов (77,6%), преимущественно, за счет повышения АСТ, чем АЛТ (повышение АСТ было выявлено в 48/71,6%, АЛТ 34/50,7%). Различия между АСТ и АЛТ наиболее выражены в период II (АЛТ 4/28,6%, АСТ 11/78,6%).

Сочетание увеличения печени с ферментемией установлено у 34/50,7%, чаще в период II (10/71,4%), чем в период I (24/45,3), $p=0,082$. Наиболее часто фиксировали повышение АСТ (не АЛТ) у пациентов с увеличением печени в период II (8/15,1% в период I, 8/57,1% в период II, $p=0,002$).

В ряде исследований некоторых авторов (М.Г. Кантемирова (2020), И.С. Аврусин (2022), Г.С. Карпович (2024)) выделяется отдельно синдром гепатита на основании ферментемии в виде повышения АЛТ и гепатомегалии. Данные авторы не исследовали характер выявленной ими ферментемии.

Для оценки причин синдрома цитолиза был рассчитан коэффициент де Ритиса (отношение АСТ/АЛТ), который норме составляет $1,33 \pm 0,42$ или $0,91-1,75$.

Медиана коэффициента де Ритиса у детей с МВС была в пределах нормальных значений - 1,18 (0,98 - 1,68), при других формах COVID-19 выше референсных значений 1,85 (1,42 - 3,00), $p < 0,001$. Пониженный коэффициент де Ритиса встречался только у пациентов с МВС (14/20,9%).

Сочетание увеличения печени с ферментемией установлено у 34/50,7% пациентов с МВС. Для них коэффициент де Ритиса рассчитали отдельно с целью дифференциальной диагностики причин синдрома цитолиза. Снижение коэффициента де Ритиса зафиксировано у 5/14,7% данной группы, повышение - у 8/23,5%, значения коэффициента де Ритиса в пределах референсных значений - у 21/61,8% детей.

Таким образом, только 14,7% детей с МВС с гепатомегалией и ферментемией имели сниженный коэффициент де Ритиса, который говорит о развитии гепатита. Во всех остальных случаях гепатомегалия не была связана ни с ферментемией, ни с гепатитом, что говорит об увеличении печени как об общевоспалительном проявлении.

Согласно полученным нами данным, изменения в системе гемостаза по данным лабораторных исследований установлена у 62 пациентов с МВС (92,5%), что подтверждалось изменением хотя бы одного из следующих показателей гемостаза: тромбоциты, АЧТВ, МНО, фибриноген, Д-димер.

Уровень тромбоцитов у пациентов с крайне тяжелым МВС был достоверно ниже $Me (Q1-Q3)$ 115,0 (75,0 – 219,0), чем у детей с тяжелым МВС 408,0 (214,0 – 434,25), $p=0,02$. Методом анализа ROC-кривых установлено, что уровень тромбоцитов периферической крови является статистически значимым предиктором развития крайне тяжелых форм МВС ($AUC = 0,814$; 95% ДИ: 0,646 – 0,982, $p = 0,002$). Пороговое значение составило $172 \times 10^9/л$. (Se 86% и Sp 70%).

На основании комплексной оценки изменений показателей гемостаза у пациентов с МВС в период I были чаще, чем в период II, выражены следующие изменения: повышение уровня АЧТВ (38,8% в период I, 28,6% в период II, $p=0,023$), повышение уровня МНО (39,6% в период I, 21,4% в период II, $p=0,367$), тромбоцитопения (59,6% в период I, 50,0% в период II, $p=0,181$), гипофибриногенемия (24,5% в период I, 21,4% в период II, $p=0,875$).

Таким образом, выявлена тенденция к гиперкоагуляции и склонности к тромбообразованию у пациентов с МВС в период II.

В целом ряде работ продемонстрированы высокие показатели D-димера у пациентов с МВС. В работе Романовой О.Н. (2022) средний уровень D-димера у пациентов с МВС составил 1020 (95% ДИ 622-2030) нг/мл [10]. В работе Luz и соавторов продемонстрировано повышение D-димера 41000 ng/mL (100%) у пациентов, перенесших COVID-19, развивших МВС и у пациентов, перенесших COVID-19, не развивших МВС (40%, $p=0,007$), а также то, что средние уровни D-димера, Тропонина I, ферритина были значительно выше у пациентов, развивших МВС [120].

В работе Vregel и соавторов средний уровень D-димера у пациентов с МВС, которые развили тромбоз, был в 2,3 раза выше (6537 нг/мл), чем у пациентов с МВС, которые не развили тромботические осложнения (2838 нг/мл), $p < 0,0007$ [148].

В работе Аврусина И.С. (2023) показано, что у пациентов с МВС высокий уровень D-димера (2224,5 нг/мл) является предиктором наиболее тяжелого течения [28].

В обзоре Neethu M. Menon и соавт. частота тромбозэмболических событий у пациентов с МВС составила от 1,4 до 6,5%, что свидетельствует о выраженной коагулопатии при данном заболевании [101].

Guner Ozenen G. и соавт. в 2023 году установили, что тромбозы при МВС встречаются чаще, чем при COVID-19 у детей. Так, тромбоз наблюдался у одного (0,2%) пациента в группе COVID-19 с тромбом в кубитальной вене, у двух (2,1%) пациентов в группе МВС с тромбозом церебрального венозного синуса у 1 пациента и тромбозом в полости сердца у другого пациента. Пациенты с тромботическими

осложнениями, как с COVID-19, так и с МВС, ранее были здоровы и имели не тяжелую форму заболевания [75].

Таким образом, известно, что коагулопатия у детей с МВС более выражена, чем у детей с COVID-19. Нами впервые показано, что изменения свертывающей способности крови у детей с МВС менялось с течением пандемии в зависимости от периода пандемии COVID-19. Установлены изменения основных факторов свертывания детей с МВС в течение пандемии COVID-19: смена тромбоцитопении на тромбоцитоз, увеличения АЧТВ на снижение, гипофибриногенемии на гиперфибриногенемии. Что обуславливало общую тенденцию к гиперкоагуляции в период I на тенденцию к гипокоагуляции в период II. Повышение уровня Д-димера выявлено у всех детей с МВС во все анализируемые периоды пандемии.

Достоверные различия клинико-лабораторных особенностей течения МВС в зависимости от анализируемого периода выявлены по следующим показателям: снижение частоты регистрации случаев МВС у детей в течении пандемии COVID-19: регистрировали случаи МВС и выявляли РНК SARS-CoV-2 у детей с МВС чаще в период I; в период II чаще встречались синусовые аритмии, отеки и гепатомегалия, отмечалась повышение КФК, склонность к гиперкоагуляции. Также мы отметили различия по формам дебюта заболевания: дети с МВС в период II чаще развивали менингеальную форму, а почечная форма в виде ГУС, легочная и сочетанная форма чаще развивались в период I.

Органами-мишенями при развитии коагулопатии и тромботических осложнений являются системы с наиболее развитым микроциркуляторным руслом: сердечно-сосудистая и органы мочевой системы. Нами проведено детальное изучение изменений указанных систем органов у пациентов с МВС для подтверждения гипотезы развития дисфункции мелких сосудов как основы патогенеза при МВС.

Поражение почек было ведущим в клинической картине заболевания и определяло его тяжесть у 10/15,2% детей, что позволило нам установить у них почечную форму МВС (в том числе ТМА, протекающую в форме ГУС у 5/7,5% только в период I). Жалобы и симптомы, касающиеся поражения мочевыделительной системы, были у детей не только с почечной формой заболевания: отечность ладоней

и стоп (46,3%), отечность лица (40,3%), снижение темпа диуреза (40,3%), болезненное мочеиспускание (4,5%) и изменение цвета мочи (4,5%).

Развитие отечного синдрома зафиксировано у 44/65,7% детей с МВС, чаще в период II (10/71,4%), чем в период I (34/64,2%), $p=0,610$.

Отечный синдром был более выражен в период II за счет полостных отеков (8/57,1%), чем в период I (15/28,3%), $p=0,044$.

Только у 14 из 44 детей (31,8%) с отечным синдромом зафиксировано нарушение выделительной функции почек (острое повреждение почек 1-3 стадии по KDIGO), вне зависимости от периода наблюдения. Таким образом, мы расцениваем отечный синдром при МВС как проявление системного воспаления (в 2/3 случаев). Положительная динамика отечного синдрома при МВС наблюдалась на фоне противовоспалительной терапии.

Однако лабораторно-инструментальные маркеры поражения почек были выявлены у большего количества пациентов - у 59/88,1% детей с МВС, различий в зависимости от периода не было. Поражение почек проявлялось мочевым синдромом 59/88%, азотемией 28/41,8%, изменениями на УЗИ почек 21/39,6% и снижением темпа диуреза 17/29,3%. При этом зависимости от периода наблюдения выявлено не было. У всех детей со снижением темпа диуреза был выявлен мочевого синдром. Мочевого синдром может быть первым признаком поражения почек по типу интерстициального поражения, в связи с этим мы считаем необходимым рекомендовать подсчет скорости клубочковой фильтрации всем детям с МВС и мочевым синдромом.

В исследовании Константиновой Ю.Е. у пациентов с МВС поражение почек в виде ОПП зафиксировано в 26,5% случаев, из них 85,3% в виде снижения темпа диуреза, лейкоцитурии в 20,6%, гематурии в 35,3% [14].

По данным Özen H и соавт. острое почечное повреждение (ОПП) зарегистрировано у 40 (40,8%) пациентов с острым течением COVID-19 и у 18 (27,7%) пациентов с МВС [42].

Поражение почек при МВС в виде тромботической микроангиопатии (ТМА) является проявлением эндотелиальной дисфункции. Nałçacıoğlu H и соавт. опубликовали серию случаев ТМА с поражением почек при МВС [54].

Таким образом, малосимптомное поражение органов мочевой системы при МВС зафиксировано в различных исследованиях, чаще всего в виде ОПП и ТМА. Наши данные совпадают с международными, однако мы более детально и подробно изучили маркеры поражения мочевыделительной системы.

Поражение сердца при МВС мы зафиксировали клинически только у 3 (4,5%) детей, лабораторно подтверждены изменения со стороны ССС у большинства пациентов, 79,1%. Кроме того, у 18/26,9% детей с МВС выявлена синусовые тахи- или брадиаритмии, не связанные с уровнем лихорадки. Этот симптом мы регистрировали достоверно чаще период II (8/57,1%), чем в период I (7/13,2%), $p < 0,001$.

Суммарно поражение сердечно-сосудистой системы зафиксировано у 53/79,1% детей с МВС, чуть реже в период I - 41/77,4%, чем в период II - 12/85,7%, $p=1$. Поражение сердца проявлялось повышением МВ-КФК (в 84,2% наблюдений), Тропонина I (в 75% случаев), изменениями при Эхо-КГ (у 70,7% детей), причем в период II изменения были более выражены (МВ-КФК 79,65 Ед/л), чем в период I (54 Ед/л), $p=0,079$, Тропонина I 0,7 нг/мл в период II, 0,6 нг/мл в период I, $p=0,848$, Эхографических изменений в структуре и работе сердца 76,9% в период II, 67,9% в период I, $p=0,719$). При этом изменения на ЭКГ не имели специфических черт и проявлялись в основном неспецифическими изменениями.

Таким образом, поражение сердца у детей с МВС протекает малосимптомно и характеризуется изменением клинико-лабораторных маркеров, в первую очередь, повышением КФК и его МВ-фракции, а также изменениями на Эхо-КГ. Несмотря на то, что клинически значимые проявления поражения сердца были зафиксированы только у 3 детей, лабораторно подтверждена заинтересованность ССС – большинства пациентов, 79,1%.

Константинова Ю.Е. в своей работе подробно изучила поражение сердечно-сосудистой системы. Поражение миокарда (31,4 %) в ее работе было представлено разными проявлениями — от изменений на электрокардиограмме в виде транзиторных нарушений ритма и проводимости до манифестной острой сердечной недостаточности, проявлявшейся в виде выраженного снижения фракции выброса и дилатации полостей сердца, носивших обратимый характер. По данным эхокардиографии у некоторых пациентов были выявлены перикардальный выпот

(29,5 %), дилатация/аневризмы коронарных артерий (16,2 %). В нашем исследовании дилатация/аневризмы коронарных артерий у детей с МВС не зафиксировано, а перикардиальный выпот отмечен у 40% детей с МВС.

В работе Романовой О.Н. анализировали показатели УЗИ сердца пациентов с МВС и отмечено, что патологические регургитации потока крови являются наиболее частыми нарушениями [10]. В нашем исследовании регургитация на клапанах также встречалась наиболее часто 30/73,2%, различий в зависимости от периода пандемии не было ($p=1$).

В исследовании Lee P.Y. в 2020 году частота клинических проявлений поражения ССС составила не более 35,9%, в то время как повышение высокого Тропонина-I зафиксировано гораздо чаще (76,34%) [67].

В наших наблюдениях перикардит зафиксирован у 14 /40% детей, миокардит - у 1/2,9%, эндокардит - у 2/5,7% детей. Другие изменения включали расширение правых 1/2,9% или левых отделов сердца 1/2,9%, кардиомегалию 2/5,7%, различий в зависимости периода наблюдений не было ($p=0,312$). Уровень Тропонина I был повышен у 75% пациентов с МВС. Таким образом, мы не оценивали дисфункцию миокарда отдельно, а также не выявили аневризм коронарных артерий, в остальном наши данные соответствовали данным Lee P.Y.

Таким образом, в ходе проведенного исследования нами установлено, что у детей с МВС происходит малосимптомное поражение органов и систем с наиболее развитым микрососудистым руслом: мочевой и сердечно-сосудистой системы. Изменение темпа диуреза и снижение скорости клубочковой фильтрации в дебюте заболевания является фактором риска развития крайне тяжелого МВС. В связи с вышеизложенным нами было предпринято изучение лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции для объективного подтверждения клинических наблюдений и поиска лабораторных предикторов развития крайне тяжелых форм МВС.

Известно, что эндотелиальная дисфункция лежит в основе многих инфекционных заболеваний, в том числе, гриппе [49], лептоспирозе [18], болезни Кавасаки [90, 91], COVID-19 [149].

Дисфункция эндотелия в поддержании воспаления и иммунной дисрегуляции определена как одно из ключевых патогенетических звеньев и причина длительных нарушений и летальности при COVID-19 у взрослых [71, 73]. Эндотелиальная дисфункция может развиваться как вследствие прямого действия вируса SARS-CoV-2 на эндотелиальные клетки, так и в результате гипоксии, гипервоспалительной и иммунной дисрегуляции [62]. Выделяют ряд маркеров, отражающих нарушение основных физиологических свойств эндотелия: метаболиты оксида азота, асимметричный диметиларгинин, эндотелин-1, продукты метаболизма арахидоновой кислоты, фактор фон Виллебранда, тромбомодулин, фактор роста эндотелия сосудов, вазогибин-1 и молекулы адгезии в возникновении и развитии ЭД. Также в литературе обсуждается значимость факторов, повреждающих эндотелий - С-реактивный белок, гомоцистеин и 8-гидрокси-2'-деоксигуанозин, при исследовании функции эндотелия [16]. Основное количество ЭТ-1 вырабатывается в эндотелии сосудов и вносит наибольший вклад в активность эндотелиновой системы. Обладает мощным сосудосуживающим действием.

В статье Ogawa S 1993 года оценен средний уровень ЭТ-1 при БК в острой фазе как $3,46 \pm 1,22$ в отличие от здоровых детей контрольной группы $1,57 \pm 0,45$ пг / мл, то есть средний уровень ЭТ-1 при БК был в 2 раза выше [80]. В нашем исследовании уровень ЭТ-1 у детей с COVID-19 и МВС был значимо выше, что, вероятнее всего, связано с различными тест-системами.

Мы изучали систему гемостаза у детей с различными формами COVID-19, включая МВС: помимо уровня тромбоцитов периферической крови, Д-димера, фибриногена, АЧТВ, МНО, кроме того, определяли уровень ЭТ-1 в сыворотке.

Для детей с МВС, в отличие от пациентов с другими формами COVID-19, характерна тромбоцитопения. Нами было показано, что у всех детей с COVID-19, независимо от формы, уровень ЭТ-1 в сыворотке повышен относительно нормальных значений и обратно пропорционален уровню тромбоцитов.

Согласно полученным данным, уровень ЭТ-1 (в пг/мл) зависел от формы COVID-19 (выше при МВС ($23,75 (13,15 - 32,98)$), чем при других формах COVID-19 ($16,39 (7,55 - 25,92)$), $p=0,011$); тяжести течения (при тяжелом и крайне тяжелом заболевании выше ($26,00 (13,70- 32,90)$), чем при среднетяжелом ($13,85 (7,57- 22,81)$),

$p=0,006$; от ИМТ (при избыточной массе тела выше (29,7), чем при нормальной массе (20,96) и дефиците массы тела (17,9), $p=0,439$.

С помощью ROC-анализа установлены значения ЭТ-1, являющие предиктором развития крайне тяжелых форм МВС, пороговое значение составило 25 пг/мл.

В зависимости от клинических проявлений в дебюте МВС уровень ЭТ-1 значимо различался. При почечной и легочной дебютных формах МВС медианы уровня ЭТ-1 были выше, чем при остальных формах, $p=0,056$. У всех пациентов с клиническими проявлениями поражения почек в дебюте МВС уровень ЭТ-1 был выше 25 пг/мл, при поражении нижних отделов дыхательной системы - у 80% пациентов, при поражении сердечно-сосудистой системы, а также кожи и слизистых только половина детей имела уровень ЭТ-1 выше 25 пг/мл.

У детей с МВС, имевших выраженный абдоминальный синдром и диарею более 3 раз в сутки в дебюте заболевания, уровень ЭТ-1 был выше 32,85 (31,00 – 34,77), чем у всех остальных 17,23 (9,98 – 28,92), $p<0,001$, что позволяет считать симптомы поражения ЖКТ у детей с МВС клиническим проявлением эндотелиальной дисфункции в данной категории пациентов.

Ранее уровень ЭТ-1 был изучен только при COVID-19 у взрослых [1, 22, 154] и при БК у детей [80], тогда как при МВС его уровень прицельно не изучался, показатель ЭТ-1 у детей с МВС нет ни в одной доступной работе.

Таким образом, в основе патогенеза МВС, особенно его крайне тяжелых форм, лежит поражение эндотелия мелких сосудов в результате развития неконтролируемого системного воспаления, что подтверждено более высоким уровнем ЭТ-1 у пациентов с МВС, чем при других формах COVID-19. Клиническими паттернами эндотелиальной дисфункции у детей с МВС являются симптомы поражения ЖКТ в дебюте заболевания (боли в животе, диарея), а также установленная нами высокая частота малосимптомного поражения почек по типу интерстициального поражения и развитие ТМА. Статистически подтверждена прогностическая значимость сывороточного уровня ЭТ-1 25 пг/мл и более как предиктора развития крайне тяжелых форм МВС.

Важнейшим аспектом, установленным в ходе анализа особенностей МВС у детей в разные периоды пандемии, является то, что, несмотря на уменьшение частоты

регистрации случаев МВС у детей с течением времени, тяжесть состояния пациентов не изменилась и требовала госпитализации для терапии в ОРИТ более чем в 80% наблюдений во все периоды наблюдения. Наши данные подтверждаются исследованием, сделавшим такой же вывод на основании изучения специфических IgM IgG к антигенам различных геновариантов SARS-CoV-2 у детей с МВС [68].

В связи с этим особое значение представляет установления факторов риска развития и выявления лабораторных предикторов наиболее тяжелых форм МВС.

Суммировав полученные данные, мы предложили способ объективизации прогноза течения МВС на основании подсчета клинических и лабораторных данных, выраженных в баллах.

Подсчет лабораторного показателя (ЛП) отражает данные лабораторного обследования при поступлении (наличие и выраженность анемии и тромбоцитопении; характер мочевого синдрома, сывороточный уровень мочевины, подсчет СКФ, уровень СРБ, сывороточного альбумина, Д-димера и ЭТ-1). При его значении 3 и более можно прогнозировать развитие крайне тяжелого состояния у данного пациента, что обосновывает маршрутизацию его в ОРИТ уже из приемного отделения. Несмотря на высокую чувствительность (86%) и специфичность (70%) показателя ЛП, не всегда возможно проведение указанных лабораторных тестов на уровне приемного отделения. В связи с этим мы предлагаем клинико-лабораторно-инструментальный показатель (КЛИП), отражающий данные комплексного обследования (возраст, данные по группе крови, наличию особого фенотипа, выраженность астеновегетативного и отечного синдрома, снижение диуреза, потребности в кислороде, аускультативные признаки поражения нижних дыхательных путей, выраженность мочевого синдрома, тромбоцитопении и анемии, СРБ).

При КЛИП равном 5 и более у пациентов с МВС возможно прогнозировать развитие крайне тяжелого МВС и маршрутизировать их сразу в отделение реанимации и интенсивной терапии.

В более ранних работах Константиновой Е.Ю. проводился анализ симптомов с целью выявления предикторов развития критических состояний при МВС, однако

статистическая значимость использования прогностических показателей продемонстрирована впервые.

Вопросы терапии МВС активно обсуждаются в мировой литературе до настоящего времени.

Впервые схема терапии МВС на русском языке была опубликована в 2020 г Овсянниковым Д.Ю. в учебном пособии «Детский мультисистемный воспалительный синдром», далее в методических рекомендациях «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» Версия 2 (03.07.2020). При лечении МВС у детей используют схему глюкокортикостероидные гормоны + внутривенные иммуноглобулины в высоких дозах, а также биологическую терапию. Каждый из вышеупомянутых способов имеет свои ограничения и сопровождается развитием осложнений. Помимо патогенетической терапии, рекомендована этиотропная терапия (АБТ при наличии возбудителя) и симптоматическая (инфузионная, антикоагулянтная, гастропротективная и т.п.). В связи с высоким риском тромбообразования особого внимания заслуживает антитромботическая терапия: во всех перечисленных рекомендациях, а также в рекомендациях CDC 2020 года рекомендуют применение низких доз ацетилсалициловой кислоты. Альтернативный подход включает препараты низкофракционированного гепарина или профилактику тромбообразования только при наличии факторов риска. В связи с высоким уровнем Д-димера и наличием эндотелиальной дисфункции у всех пациентов с МВС, мы проводили профилактику тромботических осложнений препаратами низкофракционированного гепарина в профилактических дозах (в связи с тем, что ацетилсалициловая кислота противопоказана у детей, а также она является дезагрегантом, а в нашем исследовании отмечается тенденция к снижению уровня тромбоцитов у детей с МВС - 19/28,8% детей с МВС при поступлении уровень тромбоцитов зафиксирован в пределах возрастной нормы, понижен – 38/57,6%, повышен – 9/13,6%, средний уровень тромбоцитов составил $152 \cdot 10^9/\text{л}$).

В связи со схожестью клинической картины и патогенеза БК и МВС с момента выявления первых случаев МВС были предложены методы терапии по аналогии с БК - ВВИГ, гормонотерапия, даже «биологическая терапия», методы

экстракорпоральной гемокоррекции (плазмаобмен, сорбция цитокинов, другие методы). Каждый метод имеет свои побочные эффекты и ограничения. В литературе описаны побочные эффекты применения ВВИГ [17, 110], побочные эффекты применения биологической терапии [12, 79, 113, 52], побочные эффекты терапии ГКС [67, 132, 134, 138].

При терапии 67 детей с МВС мы применяли следующие схемы и методы: монотерапия (ГКС 31,3%, ВВИГ 3%, ЭКД 6%– плазмаферез 1,5%, гемодиализ 4,5%) и комбинированная терапия (пульс-терапия+плазмаферез – 38,8%, гормонотерапия+плазмаферез – 3%, гормонотерапия+ВВИГ – 14,9%, пульс-терапия+ВВИГ+плазмаферез – 3%).

Эффективность стартовой терапии пациентов с МВС в наших наблюдениях зависела от тяжести состояния пациента. Внутривенное введение дексаметазона было эффективно у детей с тяжелым МВС (60%), чем с крайне тяжелым (21%), $p=0,011$, а терапевтического плазмафереза – у пациентов с крайне тяжелым МВС (54%), чем с тяжелым (10%), $p=0,01$. Гемодиализ был применен только у детей с крайне тяжелыми формами заболевания, а ВВИГ – чаще у детей с тяжелым МВС. Пульс-терапия метилпреднизолоном применялась при всех формах МВС.

Согласно полученным нами данным, наиболее эффективным методом стартовой монотерапии у детей вне зависимости от тяжести МВС является пульс-терапия метилпреднизолоном (12 детей - 50% успешной монотерапии). Наиболее успешным сочетанием для лечения крайне тяжелых форм заболевания – плазмаферез после курса пульс-терапии метилпреднизолоном № 3 (23 ребенка – 53,5% успешной терапии с применением более 2 методов терапии).

Нами разработан новый метод лечения МВС у детей в условиях ограниченных ресурсов, имеющий минимальное количество побочных эффектов.

Сущность способа заключается в использовании плазмафереза у детей при лечении МВС при неэффективности пульс-терапии метилпреднизолоном без использования ВВИГ, «биологической терапии».

Имеющиеся в литературе данные относительно выбора эффективной стартовой терапии МВС весьма противоречивы.

Так, по мнению Channon-Wells S и соавт. (2023) стартовое назначение ГКС является безопасной альтернативой иммуноглобулину или комбинированной терапии и может быть выгодным ввиду стоимости и ограниченной доступности ВВИГ во многих странах [84]. Одним из ограничений данного обзора является различия в дозировке и пути введения ГКС (от 1 до 5 мг/кг/сут по преднизолону, перорально или парентерально).

Krasic S и соавт. (2023) изучили воспалительный ответ и окислительно-восстановительный баланс после лечения МВС метилпреднизолоном (МП) [98]. У пациентов с благоприятным течением на фоне лечения МП было более высокая активность каталазы, которая является по мнению авторов критерием эффективности противовоспалительной терапии при МВС.

Существуют наблюдения развития гемолитической анемии и асептического менингита после применения ВВИГ у детей с МВС [78, 59].

Mahmoud, S. и соавт. (2022) оценили опыт применения биологической терапии, препаратов моноклональных антител к провоспалительным цитокинам у детей с МВС (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF α) и выявили, что при неэффективности первой линии терапии (ГКС+ВВИГ) применение биологической терапии (анакинра, инфликсимаб, тоцилизумаб) приводит к лучшим исходам, чем без нее [150]. Однако Беседина Е.А. и соавт. (2023) не показали преимуществ этого метода по сравнению с ГКС и ВВИГ [19].

На основании проведенного исследования мы разработали дифференцированный подход к выбору метода стартовой терапии МВС на основании выделенных нами факторов риска развития и формирования крайне тяжелых форм заболевания. При поступлении детей, имеющих факторы риска развития крайне тяжелого состояния (мужской пол; возраст младше 5 лет, высокий рост и высокий вес по возрасту при нормальном ИМТ, группа крови А (II) по системе АВО, поражение 4 и более систем органов, выраженный синдром интоксикации, (выраженной слабостью и отсутствием аппетита); отеки лица, снижение диуреза; аускультативные признаки поражения нижних дыхательных путей) рекомендована маршрутизация пациента в отделение реанимации, в качестве стартовой терапии - проведение пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 10-30 мг/кг/сут, курс №3 с последующей

оценкой его эффективности в течение 72 часов. В случае сохраняющейся лихорадки, нарушения функции жизненно важных органов необходим переход на терапевтический плазмаферез от 2 до 5 сеансов по стандартной методике. Наш метод эффективен и применим при любой тяжести состояния пациента, имеет минимальные противопоказания, подавляет гиперергический иммунный ответ и нормализует его.

Эффективность разработанного метода терапии подтверждена уменьшением госпитализации в среднем на 5 койко-дней у пациентов с МВС, получавших терапию с применением терапевтического плазмафереза, по сравнению с группой пациентов, получавших другие методы терапии. Кроме того, после применения разработанного алгоритма не было необходимости в применении 3 и более методов противовоспалительной терапии.

Ранее в работе Грознова О.С., и соавт. обсуждали возможности применения терапевтического плазмафереза [9], однако вызывает удивление тот факт, что тяжесть состояния детей не требовала госпитализации в стационар, дети лечились амбулаторно, что не сходится с критериями постановки диагноза МВС, также конкретных исследований и предложений выдвинуто не было.

Других упоминаний применения терапевтического плазмафереза в литературе нам выявить не удалось.

Персонафицированный подход к пациенту с определением факторов риска и предикторов развития крайне тяжелых форм МВС с поступления позволяет дифференцировать назначение стартовой терапии и определяет показания к подключению терапевтического плазмафереза. Внедрение разработанного нами алгоритма терапевтической тактики уменьшило лекарственную нагрузку на пациента, снизило риск развития нежелательных явлений проводимой терапии и сократило сроки пребывания детей не только в ОРИТ, но и в стационаре.

Таким образом, проведённое исследование показало, что МВС у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2, представляет собой редкую, но крайне тяжёлую форму COVID-19, частота которой снижалась в течение пандемии, однако тяжесть состояния пациентов оставалась высокой. Установлена динамика клинических проявлений МВС в зависимости от периода циркуляции различных геновариантов

SARS-CoV-2. На фоне снижения частоты регистрации МВС в период доминирования штамма Delta отмечено увеличение частоты отечного синдрома, гепатоспленомегалии, вовлечения большего числа органов, что позволяет рассматривать МВС как системную форму воспалительного ответа, зависящую от свойств вируса и иммунного фона популяции.

Определены клинико-лабораторные и антропометрические факторы риска развития крайне тяжёлого течения МВС: мужской пол, возраст старше 5 лет, группа крови А(II), высокий рост и вес по возрасту при нормальном ИМТ, выраженная интоксикация, множественное поражение органов, а также гипоальбуминемия, тромбоцитопения, анемия и повышение уровня эндотелина-1 ≥ 25 пг/мл. Установлены прогностические показатели (ЛП ≥ 3 и КЛИП ≥ 5), позволяющие с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать крайне тяжёлое течение и определять необходимость немедленной маршрутизации в ОРИТ. Эти данные впервые обосновывают значимость эндотелиальной дисфункции в патогенезе МВС и её лабораторное подтверждение с помощью уровня ЭТ-1.

На основании полученных результатов предложен персонифицированный подход к выбору стартовой терапии: для пациентов с риском крайне тяжёлого течения и высоким уровнем ЭТ-1 рекомендовано проведение пульс-терапии метилпреднизолоном с последующим терапевтическим плазмаферезом, что позволяет снизить лекарственную нагрузку и избежать использования биологических препаратов. Разработанный алгоритм терапии и стратификации риска является практически применимым, эффективным и безопасным в условиях ограниченных ресурсов.

ВЫВОДЫ

1. Частота развития МВС среди детей с COVID-19, проживающих на территории Московской области, в период с 2020 по 2022 год составила 0,91 на 1000 заболевших за весь анализируемый период и снизилась с 3,23 в период циркуляции геновариантов «Уханьский», B.1.1.523 и Alpha (B.1.1.7) до 0,24 в период циркуляции геноварианта Delta (B.1.617.2+AY.) на 1000 заболевших детей. В период наблюдения II у пациентов с МВС чаще регистрировали отечный синдром за счет полостных отеков (до 57,1%), гепатомегалию (до 85,7%), увеличилось число систем органов, вовлеченных в патологический процесс (до 5 и более). В отличие от других форм COVID-19 у детей, при МВС регистрировали поражение почек по типу гемолитико-уремического синдрома в 10,5% и поражение печени по типу гепатита в 14,7% наблюдений. Крайне тяжелые формы МВС установлены у 85% пациентов вне зависимости от периода наблюдения.

2. У 92,5% детей с МВС выявлены выраженные нарушения системы гемостаза, которые проявлялись тромбоцитопенией – в 56,7%, изменениями показателей АЧТВ - в 43,3 %, МНО - в 36,5% и сывороточного уровня эндотелина-1 - в 100%. Особенностью нарушения системы гемостаза у детей с МВС по сравнению с другими формами COVID-19 являются тромбоцитопения и сывороточный уровень эндотелина-1 25 пг/мл и выше. Наибольшие уровни ЭТ-1 характерны для почечной и легочной дебютных форм МВС.

3. Факторами риска развития крайне тяжелых форм мультисистемного воспалительного синдром являются отклонение индекса массы тела от нормы, группа крови А(II) по системе АВ0, вовлечение в патологический процесс 4 и более систем органов, снижение диуреза, поражение нижних дыхательных путей, а также значения клинико-лабораторных прогностических показателей при поступлении: лабораторный прогностический показатель (ЛП) ≥ 3 и клинико-лабораторный прогностический показатель (КЛИП) ≥ 5 .

4. Применение разработанного алгоритма тактики ведения детей с МВС позволяет обосновать назначение пульс-терапии метилпреднизолоном и

терапевтического плазмафереза в качестве стартовой терапии у пациентов с наличием факторов риска развития крайне тяжелого заболевания, уровнем эндотелина-1 ≥ 25 пг/мл и выше и значением клинико-лабораторного прогностического показателя (КЛИП при поступлении ≥ 5). Во всех остальных случаях показано применение внутривенных иммуноглобулинов в дозе 1-2 г/кг/сутки или парентеральное введение дексаметазона в дозе 0,2-0,4 мг/кг/сут.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клиническая диагностика мультисистемного воспалительного синдрома у детей должна осуществляться с учетом типологии клинических дебютов заболевания (кожная, почечная, абдоминальная, легочная, кардиальная, менингеальная и сочетанная формы).

При выявлении у пациента с мультисистемным воспалительным синдромом факторов риска развития крайне тяжелых форм заболевания: возраста старше 5 лет, фенотипа высокого роста и веса при нормальном ИМТ и группы крови А (II) по системе АВ0 необходима маршрутизация его в ОРИТ.

При значении прогностических показателей ЛП \geq 3, КЛИП \geq 5, а также уровне эндотелина-1 \geq 25 пг/мл и выше необходима маршрутизация пациента в ОРИТ для начала стартовой терапии с применением пульс-терапии метилпреднизолоном 10-30 мг/кг № 3 с последующим проведением терапевтического плазмафереза при ее неэффективности.

При значении прогностических индексы ЛП $<$ 3, КЛИП $<$ 5, а также уровне эндотелина-1 $<$ 25 пг/мл целесообразна стартовая дексаметазоном в дозе 0,2-0,4 мг/кг/сут и ВВИГ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Изучение долгосрочных последствий МВС у детей.
2. Определение генетических и иммунных факторов, влияющих на развитие МВС.
3. Разработка и внедрение новых биомаркеров для прогнозирования развития крайне тяжелого МВС.
4. Изучение клинической картины МВС, вызванного геновариантом SARS-CoV-2 Omicron.
5. Обоснование эффективности плазмафереза у пациентов с МВС на основании изучения иммунологических особенностей заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БК – болезнь Кавасаки

ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

ГКС - глюкокортикостероиды

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

МВС – мультисистемный воспалительный синдром

МП - метилпреднизолон

ОПП – острое повреждение почек

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ТП - терапевтический плазмаферез

ПКС – постковидный синдром

СРБ – С-реактивный белок

ЭТ-1 – Эндотелин-1

COVID-19 - COronaVirus Disease 2019 — коронавiрусная инфeкция 2019 года,

HUS – гемалитико-уремический синдром.

iET - иммунореактивный эндотелин

ME/CFS – синдром хронической усталости

SARS-CoV-2 - Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2 – вирус, вызвавший пандемию COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агейкин, А.В. Клинико-патогенетические аспекты поражения сердца при новой коронавирусной инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук: код специальности 3.1.22 Инфекционные болезни / А.В. Агейкин. – Москва, 2022. – 21 с. – Текст: непосредственный.
2. Воинов, В.А. Мембранный плазмаферез. Рекомендации для врачей / В.А. Воинов // Эфферентная и физико-химическая медицина. – 2011. – № 1. – С. 58-74.
3. Галстян, Г.М. Коагулопатия при COVID-19 / Г.М. Галстян // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 645-657. – DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657.
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. 99, № 6. – С. 57-62. – DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62.
5. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (covid-19): учебное пособие / под ред. Д.Ю. Овсянникова, Е.Е. Петрайкиной. – Москва: РУДН, 2020. – 62 с. – ISBN: 978-5-209-10170-3.
6. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение / М.Г. Кантемирова, Ю.Ю. Новикова, Д.Ю. Овсяников [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2020. - Т. 17, № 3. - С. 219-229. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2126.
7. Изучение маркеров эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений у пациентов с covid-19 / Е.С. Некаева, А.Е. Большакова, Е.С. Малышева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 6. – С. 123. – DOI: 10.17513/spno.31221.
8. Иммунопатогенез мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с COVID-19, у детей / И.М. Османов, И.М. Хегай, И.И. Трунина [и др.]. –

DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-1-217-223. – Текст: непосредственный // Иммунология. – 2022. – Т. 43, № 1. – С. 217-223.

9. Кавасаки-подобный мультисистемный воспалительный синдром у детей в отсроченном периоде коронавирусной инфекции (COVID-19): современное состояние проблемы и возможные новые подходы к лечению (плазмаферез) / О.С. Грознова, В.А. Воинов, Д. Донич [и др.] // Педиатр. – 2021. – Т. 12, № 4. – С. 45–57. – DOI: 10.17816/PED12445-57.

10. Клинико-эпидемиологическая характеристика мультисистемного воспалительного синдрома у детей на фоне текущей пандемии COVID-19 / О.Н. Романова, Н.Д. Коломиец, Д.В. Савицкий [и др.] // Педиатрия. Восточная Европа. - 2022. - Т. 10, № 4. - С. 447-464. - DOI: 10.34883/PI.2022.10.4.001.

11. Клинико-эпидемиологические особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в периоды подъема заболеваемости в городе Москве в 2020-2021 гг. / Л.Н. Мазанкова, Э.Р. Самитова, И.М. Османов [и др.] // Детские инфекции. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 5-10. – DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-3-5-10.

12. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / под ред. А.И. Хрипуна. – Москва: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2021. – 92 с. – ISBN 978-5-907404-80-9.

13. Козлов, С.Н. Глюкокортикоидные препараты / С.Н. Козлов, А.П. Зузова, Ю.А. Белькова. – Изд. 3-е. – Смоленск: МАКМАХ, 2014. – 110 с. – ISBN: 978-5-9903685-7-6.

14. Константинова, Ю.Е. Клинико-лабораторная характеристика и дифференциальная диагностика мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, у детей: автореф. ... канд. мед. наук: код специальности 3.1.22 Инфекционные болезни / Ю.Е. Константинова. – Санкт-Петербург, 2024. – 25 с.

15. Коронавирус в Мире, свежая статистика на сегодня по заболевшим: сайт. - URL: <https://coronavirus-graph.ru/mir> (дата обращения 11.04.2023). - Текст: электронный.
16. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) / Т.В. Степанова, А.Н. Иванов, Н.Е. Терешкина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2019. - Т. 64, № 1. - С. 34-41. - DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-34-41>.
17. Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2. (утв. Минздравом России) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. - 2020. - 3 июля. - URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf (дата обращения: 03.08.2021). - Текст: электронный.
18. Мойсова, Д.Л. Клиника и патоморфология нарушений гемостаза при тяжелом лептоспирозе / Д.Л. Мойсова, В.Н. Городин // Инфекционные болезни. - 2020. - Т. 18, № 1. - С. 43-52. - DOI: [10.20953/1729-9225-2020-1-43-52](https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-1-43-52).
19. Мультисистемный воспалительный синдром или Kawasaki-подобный синдром у детей, ассоциированный с COVID-19 / Е.А. Беседина, А.С. Бадьян, С.Г. Пискунова [и др.] // Медицинский вестник Юга России. - 2023. - Т. 14, № 2. - С. 76-83. - DOI: [10.21886/2219-8075-2023-14-2-76-83](https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-76-83).
20. 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.] // Практическая медицина. - 2022. - Т. 20, № 5. - С. 97-102. - DOI: [10.32000/2072-1757-2022-5-97-102](https://doi.org/10.32000/2072-1757-2022-5-97-102).
21. Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с коронавирусной инфекцией COVID-19, у взрослого пациента: клиническое наблюдение / И.Х. Белялетдинова, М.А. Сайфуллин, Г.Д. Гусева, Н.Е. Перекопская // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2023. - Т. 12, № 1. - С. 123-127. - DOI: [10.33029/2305-3496-2023-12-1-123-127](https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-1-123-127).

22. Некаева, Е.С. Клиническое значение показателей гемостаза и эндотелиальной дисфункции у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) в первую волну: автореф. дис. ... канд. мед. наук: код специальности 3.1.18 – Внутренние болезни / Е.С. Некаева. – Казань, 2022. – 24 с. – Текст: непосредственный.

23. Неонатальный мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2 / А.А. Мусаев, Н.Д. Рагимова, А. Исмаилова, С.И. Асадова // Российский педиатрический журнал. - 2022. - Т. 3, № 1. - С. 208.

24. 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. – DOI: 10.18699/SSMJ20220508.

25. Особенности поражения желудочно-кишечного тракта у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19 / И.С. Аврусин, К.Е. Белозеров, О.С. Ефремова [и др.]. – DOI: 10.25789/YMJ.2022.79.15. – Текст: непосредственный // Якутский медицинский журнал. – 2022. – № 3(79). – С. 57-61.

26. 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. – DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20.

27. Практические рекомендации Ассоциации анестезиологов-реаниматологов и общественной организации «Российский сепсис-форум» Экстракорпоральная гемокоррекция с COVID-19 (Версия 1.0 от 20.04.2020). – URL: <https://association-ar.ru/wp-content/uploads/2020/04/ЭМЛ-при-COVID-рекомендации.pdf>. – Текст: электронный.

28. Предикторы тяжелого течения мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, у детей: результаты ретроспективно-проспективного многоцентрового исследования / И.С.

Аврусин, Н.Н. Абрамова, К.Е. Белозеров [и др.] // Педиатр. – 2023. – Т. 14, № 1. – С. 45-59. – DOI: 10.17816/PED14145-59.

29. Применение внутривенного иммуноглобулина человека (иммуновенина) в клинической практике. Методические рекомендации МР ФМБА России 05.1-2017. – Санкт-Петербург: Агентство «ВиТ-принт», 2017. – 16 с.

30. Рагимов, А.А. Плазмаферез при системном воспалительном ответе / А.А. Рагимов, С.А. Порешина, Э.Л. Салимов. – Москва: Практическая медицина, 2008. – 127 с. – ISBN: 978-5-98811-106-1.

31. Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии / под ред. Л.А. Бокерия, М.Б. Ярустовского. – Изд. 2-е. – Москва: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2013. – 466 с. – ISBN: 978-5-7982-0317-8.

32. Синдром мультисистемного воспаления у детей и подростков стау COVID-19. Научная справка // Всемирная организация здравоохранения. – 2020. – 15 мая. – URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332095/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Multisystem_Syndrome_Children-2020.1-rus.pdf. – Текст: электронный.

33. Случай мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, у ребенка 8 лет / Е.В. Мелехина, С.В. Николаева, Т.Ю. Зыбина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 6. – С. 253-258– DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-253-258.

34. 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. – Т. 25, № 3. – С. 14-22. – DOI: 10.47183/mes.2023.040.

35. Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при острой лихорадке у детей / Минздрав РФ, Союз педиатров России, Российское общество скорой медицинской помощи. — Москва: 2015. — 10 с.

36. Шамитова, Е.Н. Что такое эндотелины, понятие, роль, происхождение, значение / Е.Н. Шамитова, А.А. Серебрякова, А.А. Жукова // Международный студенческий научный вестник. – 2019. – № 2. – С. 12. – URL:

<https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19594> (дата обращения: 29.06.2023). – Текст: электронный.

37. Эпидемиологическая характеристика новой коронавирусной инфекции на территории Московской области / Г. А. Гасанов, С. В. Углева, Д. В. Дубоделов, В. Г. Акимкин // От теории саморегуляции к мировой самоизоляции: современные вызовы эпидемиологической науке и практике : Сборник статей Всероссийской межведомственной научно-практической конференции, посвящённой 100-летию со дня рождения академика В.Д. Белякова, Санкт-Петербург, 10–11 ноября 2022 года / Под редакцией А.А. Кузина. – Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова, 2022. – С. 39-43. – EDN QSTWQS.

38. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 // World Health Organization: сайт. – 2021. – 6 October. – URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (дата обращения: 23.10.2024). – Текст: электронный.

39. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process / R. Harwood, B. Allin, C.E. Jones [et al.] // The Lancet. Child & Adolescent Health. – 2021. – Vol. 5, Issue 2. – P. 133-141. - DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30304-7.

40. A randomised controlled trial of plasma exchange compared to standard of care in the treatment of severe COVID-19 infection (COVIPLEX) / N. Arulkumaran, M. Thomas, M. Stubbs [et al.]. – Текст: электронный // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14. – Art. 16876. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-67028-3>.

41. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection / A. Kaushik, S. Gupta, M. Sood [et al.] // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2020. – Vol. 39, Issue 11. – P. e340-e346. – DOI: 10.1097/INF.0000000000002888 28.

42. Acute kidney injury in critically ill children with COVID-19 and MIS-C / H. Özen, A.D. Aslan, B. Balaban [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2023 – Vol. 38, Issue 10. – P. 3475-3482. – DOI: 10.1007/s00467-023-05987-x.

43. Algorithm for the diagnosis and management of the multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 / S. Emeksiz, B. Çelikel Acar, A.E. Kibar [et al.]. – Текст: электронный // *International Journal of Clinical Practice*. – 2021. – Vol. 75, № 9. – Art. e14471. – URL: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14471>.

44. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1 / L.A. Henderson, S.W. Canna, K.F. Friedman [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2020. – Vol. 72, Issue 11. – P. 1791-1805. – DOI: 10.1002/art.41454.

45. An autopsy study of the spectrum of severe COVID-19 in children: From SARS to different phenotypes of MIS-C / A.N. Duarte-Neto, E.G. Caldini, M.S. Gomes-Gouvêa [et al.] // *eClinicalMedicine*. – 2021. – Vol. 35. – P. 100850. – URL: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00130-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00130-9/fulltext) (дата обращения: 16.10.2024). – Текст: электронный. – DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100850.

46. An epidemiological study of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and young adults among COVID-19-positive patients - data from National Inpatient Sample database / S. Aggarwal, J.S. Dhaliwal, N. Kumar [et al.] // *Reumatologia*. – 2024. – Vol. 62, Issue 3. – P. 214-216. – DOI: 10.5114/reum/189213.

47. 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.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, Issue 10239. – P. 1771-1778. – URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31103-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31103-X/fulltext) (дата обращения: 05.11.2024). – Текст: электронный. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.

48. Anticoagulation and Thrombotic Events in the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Experience of a Single-center Cohort and Review of the Literature / F. Pegoraro, D. Lasagni, S. Trapani [et al.] // *Journal of Pediatric Hematology/ Oncology*. – 2023. – Vol. 45, Issue 5. – P. 256-261. – DOI: 10.1097/MPH.0000000000002590.

49. Armstrong, S.M. Endothelial activation and dysfunction in the pathogenesis of influenza A virus infection / S.M. Armstrong, I. Darwish, W.L. Lee // *Virulence*. – 2013. – Vol. 4, Issue 6. – P. 537–542. – DOI: 10.4161/viru.25779.

50. Association between ABO blood groups and COVID-19 infection, severity and demise: A systematic review and meta-analysis / B.B. Wu, D.Z. Gu, J.N. Yu [et al.] // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2020. – Vol. 84. – P. 104485. – DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104485.

51. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality / R.O. Bonow, G.C. Fonarow, P.T. O'Gara PT, C.W. Yancy // *JAMA Cardiology*. – 2020. – March 27. – Vol. 5, Issue 7. – P. 751-753. – URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763844> (дата обращения: 23.10.2024). – Текст: электронный. – DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1105.

52. Association of endothelial activation assessed through endothelin-I precursor peptide measurement with mortality in COVID-19 patients: an observational analysis / C. Gregoriano, D. Damm, A. Kutz [et al.] // *Respiratory Research*. – 2021. – Vol. 22, Issue 1. – P. 148. – DOI: 10.1186/s12931-021-01742-8.

53. Autoantibodies against interleukin-1 receptor antagonist in multisystem inflammatory syndrome in children: a multicentre, retrospective, cohort study / J. Pfeifer, B. Thurner, C. Kessel [et al.] // *The Lancet Rheumatology*. – 2022. – Vol. 4, Issue 5. – P. e329-e337. – DOI: 10.1016/S2665-9913(22)00064-9.

54. Case report: Thrombotic microangiopathy in pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19: a case series / H. Nałçacıoğlu, H.G. Önal, B.B. Bozkaya [et al.] // *Frontiers in pediatrics*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1254308. – DOI: 10.3389/fped.2023.1254308.

55. 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.]. – DOI: 10.1016/j.ijid.2020.11.145. – Текст: непосредственный // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 102. – P. 319-326.

56. 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. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.06.044 26.

57. Clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in adults: A systematic review / P. Patel, J. DeCuir, J. Abrams [et al.] // JAMA Network. – 2021. – Vol. 4, Issue 9. – P. e2126456. - DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.26456.

58. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis / O. Irfan, F. Muttalib, K. Tang [et al.] // Archives Disease in Childhood. – 2021. – Vol. 106, Issue 5. – P. 440-448. – DOI: 10.1136/archdischild-2020-321385.

59. Clinical Course Associated with Aseptic Meningitis Induced by Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children / C.C. Young, K.L. LaRovere, M.M. Newhams [et al.] // The Journal of Pediatrics. – 2023. – Vol. 257. – P. 113372. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2023.01.025.

60. Clinical outcomes and safety of anakinra in the treatment of multisystem inflammatory syndrome in children: a single center observational study / B.L.P. Dizon, C. Redmond, E.C. Gotschlich [et al.] // Pediatric Rheumatology. – 2023. – Vol. 21, Issue 1. – P. 76. – DOI: 10.1186/s12969-023-00858-z.

61. Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12–April 2, 2020 / CDC COVID-19 Response Team. – Текст: электронный // Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). – 2020. – Vol. 69, № 14. – P. 422-426. – URL: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>.

62. COVID-19 and cardiovascular consequences: is the endothelial dysfunction the hardest challenge? / S. Del Turco, A. Vianello, R. Ragusa [et al.] // Thrombosis research. – 2020. – Vol. 196. – P. 143-151. – DOI: 10.1016/j.thromres.2020.08.039.

63. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 / В.Г. Акимкин, А.Ю. Попова, К.Ф. Хафизов [и др.]. – DOI: 10.36233/0372-9311-295. – Текст: непосредственный // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 4. – С. 381-396.

64. COVID-19: Clinical manifestations and diagnosis in children. (Electronic resource) / J.G. Deville, E. Song, C.P. Ouellette // UpToDate: сайт. – 2024. – 15 April. –

URL: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children> (дата обращения: 29 июля 2021). – Текст: электронный.

65. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis / M.B.F. Son, K. Friedman; ed. E. TePas // UpToDate: сайт. – URL: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis> (дата обращения: 26.09.2024). – Текст: электронный.

66. Deep 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.] // *Science Immunology*. – 2021. – Vol. 6, Issue 57. – P. eabf7570. – DOI: 10.1126/sciimmunol.abf7570.

67. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children / P.Y. Lee, M. Day-Lewis, L.A. Henderson [et al.] // *J Clin Invest*. – 2020. – Vol. 130, Issue 11. – P. 5942-5950. – DOI: 10.1172/JCI141113.

68. Dynamics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) associated to COVID-19: steady severity despite declining cases and new SARS-CoV-2 variants-a single-center cohort study / T. Carzaniga, V. Calcaterra, L. Casiraghi [et al.] // *Eur J Pediatr*. – 2025. – Vol. 184, Issue 6. – P. 327. - DOI: 10.1007/s00431-025-06153-1.

69. Emerging Insights Into the Pathophysiology of Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in Children / J. Lin, A.S. Harahsheh, G. Raghuveer [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2023. – Vol. 39, Issue 6. – P. 793-802. – DOI: 10.1016/j.cjca.2023.01.002.

70. Endothelial Cell Response in Kawasaki Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children / J. Kim, C. Shimizu, M. He [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, Issue 15. – P. 12318. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/15/12318> (дата обращения: 14.10.2024). – Текст: электронный. – DOI: 10.3390/ijms241512318.

71. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS) / M. Haffke, H. Freitag,

G. Rudolf [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2022. – Vol. 20, Issue 1. – P. 138. – DOI: 10.1186/s12967-022-03346-2.

72. Endothelin antagonism and sodium glucose Co-transporter 2 inhibition. A potential combination therapeutic strategy for COVID-19 / M. Fisk, M. Althage, S. Moosmang [et al.] // *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. – 2021. – August. – Vol. 69. – P. 102035. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109455392100047X?via%3Dihub> (дата обращения: 21.09.2024). – Текст: электронный. – DOI: 10.1016/j.pupt.2021.102035.

73. Endothelium-associated biomarkers mid-regional proadrenomedullin and C-terminal proendothelin-1 have good ability to predict 28-day mortality in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: A prospective cohort study / J.A.H. van Oers, Y. Kluiters, J.A.P. Bons [et al.] // *Journal of Critical Care*. – 2021. – Vol. 66. – P.173-180. – DOI: 10.1016/j.jcrc.2021.07.017.

74. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease – the SHARE initiative / N. de Graeff, N. Groot, S. Ozen [et al.] // *Rheumatology*. – 2019. – Vol. 58, Issue 4. – P. 672-682. – DOI: 10.1093/rheumatology/key344.

75. Evaluation of antithrombotic prophylaxis and thrombotic events in children with COVID-19 or MIS-C: A tertiary pediatric center experience / G.G. Ozenen, A.A. Kara, E. Boncuoglu [et al.] // *Archives de Pédiatrie*. – 2023. – Vol. 30, Issue 3. – P. 172-178. – DOI: 10.1016/j.arcped.2023.01.006.

76. Exploring Factors Influencing Changes in Incidence and Severity of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children / P. Castaldo, G. d'Alanno, G.B. Biserni [et al.] // *Pathogens*. – 2023. - Vol. 12, Issue 8. – P. 997. - doi: 10.3390/pathogens12080997.

77. Giryes, S. Immune and non-immune mechanisms that determine vasculitis and coronary artery aneurysm topography in Kawasaki disease and MIS-C / S. Giryes, D. McGonagle // *Autoimmunity Reviews*. – 2023. – Vol. 22, Issue 2. – P. 103240. – DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103240.

78. Hemolytic anemia following intravenous immunoglobulins in children with PIMS-TS: Two case reports / E. Sedlin, S. Lau, H. von Bernuth [et al.] // *Frontiers in pediatrics*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1144914. – DOI: 10.3389/fped.2023.1144914.

79. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series / B.T. Bradley, H. Maioli, R. Johnston [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 396, Issue 10247. – P. 320-332. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2.

80. HLA class I-associated expansion of TRBV11-2 T cells in multisystem inflammatory syndrome in children / R.A. Porritt, L. Paschold, M.N. Rivas [et al.] // *J Clin Invest*. – 2021. – Vol. 131, Issue 10. – P. e146614. – DOI: 10.1172/JCI146614.

81. Human genetic and immunological determinants of SARS-CoV-2 infection and multisystem inflammatory syndrome in children / H. Kholaiq, Y. Abdelmoumen, A. Moundir [et al.]. – Текст: электронный // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2025. – Vol. 219, № 1. – Art. uxae062. – URL: <https://doi.org/10.1093/cei/uxae062>.

82. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic / S. Riphagen, X. Gomez, C. Gonzalez-Martinez [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, Issue 10237. – P. 1607-1608. – URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31094-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31094-1/fulltext) (дата обращения: 17.09.2024). – Текст: электронный. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.

83. Immune dysregulation and autoreactivity correlate with disease severity in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children / A. Ramaswamy, N.N. Brodsky, T.S. Sumida [et al.] // *Immunity*. – 2021. – Vol. 54, Issue 5. – P. 1083-1095.e7. – DOI: 10.1016/j.immuni.2021.04.003.

84. Immunoglobulin, glucocorticoid, or combination therapy for multisystem inflammatory syndrome in children: a propensity-weighted cohort study / S. Channon-Wells, O. Vito, A.J. McArdle [et al.] // *The Lancet Rheumatology*. – 2023. – Vol. 5, Issue 4. – P. e184-e199. – DOI: 10.1016/S2665-9913(23)00029-2.

85. Immunomodulatory Therapy for MIS-C / N. Ouldali, M.B.F. Son, A.J. McArdle [et al.] // *Pediatrics*. – 2023. – Vol. 152, Issue 1. – P. e2022061173. – DOI: 10.1542/peds.2022-061173.

86. Immunomodulatory therapy in children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS, MIS-C; RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial / RECOVERY Collaborative Group // *The Lancet Child & Adolescent Health*. – 2024. – Vol. 8, Issue 3. – P. 190-200. – DOI: 10.1016/S2352-4642(23)00316-4.

87. Immunopathological signatures in multisystem inflammatory syndrome in children and pediatric COVID-19 / K. Sacco, R. Castagnoli, S. Vakkilainen [et al.] // *Nature Medicine*. – 2022. – 17 February. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01724-3#citeas> (дата обращения: 14.09.2024). – Текст: электронный. – DOI: 10.1038/s41591-022-01724-3.

88. In-hospital unfavorable outcomes of MIS-C during 2020-2022: a systematic review / G. Alvarado-Gamarra, K. Alcalá-Marcos, P. Balmaceda-Nieto [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2024. – Oct 1. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-024-05787-x>. – Текст: электронный. – DOI: 10.1007/s00431-024-05787-x.

89. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2 / A.B. Payne, Z. Gilani, S. Godfred-Cato [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2021. – Vol. 4, Issue 6. – P. e2116420. – URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2780861> (дата обращения: 21.09.2024). – Текст: электронный. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.16420.

90. Increased plasma endothelin levels in Kawasaki disease: a possible marker for Kawasaki disease / T. Morise, Y. Takeuchi, R. Takeda [et al.] // *Angiology*. – 1993. – Vol. 44, Issue 9. – P. 719-723. – DOI: 10.1177/000331979304400908.

91. Increased plasma endothelin-1 concentration in Kawasaki disease / S. Ogawa, J. Zhang, K. Yuge [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 1993. – Vol. 22, Suppl 8. – P. S364- S366. – DOI: 10.1097/00005344-199322008-00095.

92. Khoury, M. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – Emerging Insights From Large Datasets / M. Khoury. – Текст: электронный // *JAMA Network Open*. – 2025. – January 28. – Vol. 8, № 1. – Art. e2456229. – URL: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.56229>.

93. Khwaja, A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury / A. Khwaja // *Nephron Clinical Practice*. 20121. – Vol. 20, Issue 4. – P. c179-c184. – DOI: 10.1159/000339789.
94. Kidney involvement in multisystem inflammatory syndrome in children: a pediatric nephrologist's perspective / S.K. Sethi, A. Rana, H. Adnani [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2021. – Vol. 14, Issue 9. – P. 2000-2011. – DOI:10.1093/ckj/sfab073.
95. Kumar, R. Thrombotic complications in children with Coronavirus disease 2019 and Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood / R. Kumar, M.J. Rivkin, L. Raffini // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2023. – Vol. 21, Issue 9. – P. 2313-2326. – DOI: 10.1016/j.jth.2023.05.020.
96. Loke, Y.H. Multisystem inflammatory syndrome in children: Is there a linkage to Kawasaki disease? / Y.H. Loke, C.I. Berul, A.S. Harahsheh. – DOI: 10.1016/j.tcm.2020.07.004. – Текст: непосредственный // *Trends in Cardiovascular Medicine*. – 2020. – Vol. 30, № 7. – P. 389-396.
97. Lower risk of multisystem inflammatory syndrome in children with the delta and omicron variants of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 / J.M. Cohen, M.J. Carter, C.R. Cheung [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 76, Issue 3. – P. 518-521. – DOI: 10.1093/cid/ciac553.
98. Matic, K.M. SARS-CoV-2 and Multisystem Inflammatory Syndrome In Children (MIS-C)/ K.M. Matic // *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. – 2021. – Vol.51, Issue 4. – P. 101000. – DOI: 10.1016/j.cppeds.2021.101000.
99. Mechanisms of redox balance and inflammatory response after the use of methylprednisolone in children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 / S. Krasic, V. Vukomanovic, S. Ninic [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1249582. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1249582.
100. Mechanisms underlying genetic susceptibility to multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) / J. Chou, D.C. Platt, S. Habiballah [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2021. – Vol. 148, Issue 3. – P732-738.e1. – DOI: 10.1016/j.jaci.2021.06.024.

101. Menon, N.M. Thromboembolism in children with multisystem inflammatory syndrome: a literature review / N.M. Menon, L.V. Srivaths // *Pediatric Research*. – 2022. – Vol. 92. – P. 946-950. – DOI: 10.1038/s41390-021-01873-0.

102. Mis-C in A Very Preterm Elbw Neonate Due To In Utero Maternal Sars-Cov-2 Igg Exposure / A. Samanta, I Karmakar, R. Golash, A. Halder // *Medical Case Reports*. – 2021. – Vol. 8, Issue 1. – P. 212.

103. MIS-C-Implications for the Pediatric Surgeon: An Algorithm for Differential Diagnostic Considerations / N. Manz, C. Höfele-Behrendt, J. Bielicki [et al.] // *Children (Basel)*. – 2021. - Vol. 8, Issue 8. – P. 712. - DOI: 10.3390/children8080712.

104. Mortality risk factors among critically ill children with MIS-C in PICUs: a multicenter study / G. Sık, A. Inamlık, N. Akçay [et al.] // *Pediatric Research*. – 2023. – Vol. 94, Issue 2. – P. 730-737. – DOI: 10.1038/s41390-023-02518-0.

105. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in 45 children: a first report from Iran / S. Mamishi, Z. Movahedi, M. Mohammadi [et al.] // *Epidemiology & Infection*. – 2020. – Vol. 148. – P. e196. – DOI: 10.1017/S095026882000196X.

106. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Centers for disease control and prevention: сайт. – 2020. – May 14. – URL: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp> (дата обращения: 01.10.2024). – Текст: электронный.

107. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19, clinical characteristics: A multi-center observational study from Jordan / M. Shalabi, S. Ghanem, I. Al-Ammouri [et al.]. – Текст: электронный // *Global Epidemiology*. – 2025. – June. – Vol. 9. – Art. 100185. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.gloepi.2025.100185>.

108. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in a Low-income Country: What Treatment Should be Adopted in Case of a Lack of Immunoglobulin? / B. Abdeladim, B. Massilia, E. Aziza [et al.] // *Reviews on Recent Clinical Trials*. – 2024. – Vol. 19, Issue 2. – P. 150-157. – DOI: 10.2174/0115748871257131231204114803.

109. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with COVID-19: Insights from simultaneous familial Kawasaki Disease cases / R. Ebina-Shibuya, H. Namkoong, Y. Shibuya, N. Horita // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – June 14. – Vol. 97. – P. 371-373. – URL: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30450-1/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30450-1/fulltext) (дата обращения: 15.10.2024). – DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.014. – Текст: электронный.

110. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19: Scientific Brief // World Health Organization: сайт. – 2020. – 15 May. – URL: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (дата обращения: 11.10.2024). – Текст: электронный.

111. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison / C. Sharma, M. Ganigara, C. Galeotti [et al.] // *Nature reviews rheumatology*. – 2021. – 29 October. – Vol. 17. – P. 731-748. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41584-021-00709-9#citeas> (дата обращения: 23.09.2024). – Текст: электронный. – DOI: 10.1038/s41584-021-00709-9.

112. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review / J.Y. Abrams, S.E. Godfred-Cato, M.E. Oster [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2020. – August 04. – Vol. 226. – P. 45-54.e1. – URL: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(20\)30985-9/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(20)30985-9/fulltext) (дата обращения: 26.10.2024). – Текст: электронный. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.08.003.

113. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State / E.M. Dufort, E.N. Koumans, E.J. Chow [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, N 4. – P. 347-358. – DOI: 10.1056/NEJMoa2021756.

114. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier / L.M. Yonker, T. Gilboa, A.F. Ogata [et al.] // *J Clin Invest*. – 2021. – Vol. 131, Issue 14. – P. e149633. – URL: <https://www.jci.org/articles/view/149633> (дата обращения: 13.11.2024). – Текст: электронный. – DOI: 10.1172/JCI149633.

115. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review / M. Ahmed, S. Advani, A. Moreira [et al.] // *eClinicalMedicine*. – 2020. – September. – Vol. 26. – P. 100527. – URL: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(20\)30271-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30271-6/fulltext). – Текст: электронный. – DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100527.

116. Multisystem Inflammatory Syndrome of the Adults (MIS-A) - The undercover threat for young adults. A systematic review and meta-analysis of medical cases / C. Michailides, K. Papantoniou, T. Paraskevas [et al.] // *Le Infezioni in Medicina*. – 2024. – Vol. 32, Issue 3. – P. 272-279. – DOI: 10.53854/liim-3203-2.

117. 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 Network*. – 2020. – Vol. 324, Issue 3. – P. 294-296. – DOI: 10.1001/jama.2020.10374 25.

118. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock / G. Tavazzi, C. Pellegrini, M. Maurelli [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22, Issue 5. – P. 911-915. – DOI: 10.1002/ejhf.1828.

119. Outcomes of MIS-C patients treated with anakinra: a retrospective multicenter national study / F. Licciardi, C. Covizzi, M. Dellepiane [et al.] // *Frontiers in pediatrics*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1137051. – DOI: 10.3389/fped.2023.1137051.

120. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19: Insights in pathogenesis and clinical management / M.S. Luz, F.F.B. Lemos, S.L.R. Pinheiro [et al.] // *World Journal of Virology*. – 2023. – Vol. 12, Issue 3. – P. 193-203. – DOI: 10.5501/wjv.v12.i3.193.

121. Peng, Z. Progress on diagnosis and treatment of multisystem inflammatory syndrome in children / Z. Peng, G. Zhou. – Текст: электронный // *Frontiers in Immunology*. – 2025. – Vol. 16. – Art. 1551122. – URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1551122>.

122. Phenotypic Classification of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Using Latent Class Analysis / K.C. Ma, A.R. Yousaf, A. Miller [et al.]. – Текст: электронный // *JAMA Network Open*. – 2025. – January 28. – Vol. 8, № 1. – Art. e2456272. – URL: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.56272>.

123. Plasma exchange in the treatment of complex COVID-19-related critical illness: controversies and perspectives / Z.A. Memish, F. Faqihi, A. Alharthy [et al.] // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2021. – Vol. 57, Issue 2. – P. 106273. – DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106273.

124. Polyclonal expansion of TCR V β 21.3+ CD4+ and CD8+ T cells is a hallmark of multisystem inflammatory syndrome in children / M. Moreews., L.K. Gouge, S. Khaldi-Plassart [et al.] // *Science Immunology*. – 2021. – Vol. 6, Issue 59. – P. eabh1516. – DOI: 10.1126/sciimmunol.abh1516.

125. Potential of therapeutic plasmapheresis in treatment of COVID-19 patients: Immunopathogenesis and coagulopathy / S. Balagholi, R. Dabbaghi, P. Eshghi [et al.]. – Текст: электронный // *Transfusion and Apheresis Science*. – 2020. – Vol. 59, № 6. – Art. 102993. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102993>.

126. PTSD as an Endothelial Disease: Insights From COVID-19 / A. Sfera, C. Osorio, L. Rahman [et al.] // *Frontiers in cellular neuroscience*. – 2021. – 29 October. – Vol. 15. – P. 770387. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience/articles/10.3389/fncel.2021.770387/full> (дата обращения: 23.09.2024). – Текст: электронный – DOI: 10.3389/fncel.2021.770387..

127. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S.E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, N 2. – P. 120-128. – DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.

128. Race/Ethnicity Among Children With COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome / E.H. Lee, K.L. Kepler, A. Geevarughese [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2020. – Vol. 3, Issue 11. – P. e2030280. – URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2773289> (дата обращения: 30.09.2024). – Текст: электронный. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30280.

129. Rapid Risk Assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children // *European Centre for Disease Prevention and Control*: сайт. – 2020. – 15 May. – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment> (дата обращения: 12.11.2024). – Текст: электронный

130. Rationale for use for monoclonal antibody therapy in multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review / J. Reyes, S. Salter, F. Sanfilippo [et al.] // Research Square. – 2023. – 28 September. – Version 1. – URL: <https://www.researchsquare.com/article/rs-3371624/v1>. – Текст: электронный. – DOI: 10.21203/rs.3.rs-3371624/v1.

131. Relationship between blood group and risk of infection and death in COVID-19: a live meta-analysis / F. Pourali, M. Afshari, R. Alizadeh-Navaei [et al.] // New Microbes and New Infections. – 2020. – Vol. 37. – P. 100743. – DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100743.

132. Rivas, M.N. Kawasaki Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Common Inflammatory Pathways of Two Distinct Diseases / N.M. Rivas, M. Arditi // Rheumatic Disease Clinics of North America. – 2023. – Vol. 49, Issue 3. – P. 647-659. – DOI: 10.1016/j.rdc.2023.03.002.

133. RNAseq-based transcriptomics of treatment-naïve multi-inflammatory syndrome in children (MIS-C) demonstrates predominant activation of matrisome, innate and humoral immune pathways / S. Patnaik, P. Mruthyunjaya, K.C. Murmu [et al.] // Rheumatology International. – 2023. – Oct 12. – Vol. 44. – P. 1445-1454. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-023-05478-0> (дата обращения: 05.11.2024). – Текст: электронный. – DOI: 10.1007/s00296-023-05478-0.

134. Root-Bernstein, R. From Co-Infections to Autoimmune Disease via Hyperactivated Innate Immunity: COVID-19 Autoimmune Coagulopathies, Autoimmune Myocarditis and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children / R. Root-Bernstein // Int J Mol Sci. – 2023. – Feb 3. – Vol. 24, Issue 3. – P. 3001. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/3/3001> (дата обращения: 14.10.2024). – Текст: электронный. – DOI: 10.3390/ijms24033001.

135. SARS-CoV-2 and the Gastrointestinal Tract in Children / M.G. Puoti, A. Rybak, F. Kiparissi [et al.] // Frontiers in pediatrics. – 2021. – Vol. 9: – P. 617980. – DOI: 10.3389/fped.2021.617980.

136. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome / M. Dolhnikoff, J.F. Ferranti, R.A. de Almeida Monteiro [et al.] // The Lancet Child & Adolescent Health. – 2020. – Vol. 4, Issue 10. – P. 790-794. – DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1.

137. SARS-CoV-2 infection in pediatric population before and during the Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) variants era / H. Khemiri, K. Ayouni, H. Triki, S. Haddad-Boubaker // *Virology Journal*. – 2022. – Vol. 19, N 144. DOI: 10.1186/s12985-022-01873-4.

138. SARS-CoV-2 Spike protein in intestinal cells of a patient with coronavirus disease 2019 multisystem inflammatory syndrome / J. Mayordomo-Colunga, A. Vivanco-Allende, I. López-Alonso [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2022. – Vol. 243. – P. 214-218.e5. – URL: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(21\)01155-0/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(21)01155-0/fulltext) (дата обращения: 30.09.2024). – Текст: электронный. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.11.058.

139. SARS-CoV-2-Related MIS-C: A Key to the Viral and Genetic Causes of Kawasaki Disease? / V. Sancho-Shimizu, P. Brodin, A. Cobat [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2021. – № 218. – P. e20210446. - DOI: 10.1084/jem.20210446.

140. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome / M.F.B. Pereira, N. Litvinov, S.C.L. Farhat [et al.] // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2020. – Vol. 75. – P. e2209. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1807593222004896?via%3Dihub> (дата обращения: 29.09.2024). – Текст: электронный. – DOI: 10.6061/clinics/2020/e2209.

141. Son, M.B.F. A New Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children / M.B.F. Son, J.C. Burns, J.W. Newburger // *Pediatrics*. – 2023. – Vol. 151, Issue 3. – P. e2022060302. – URL: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/151/3/e2022060302/190436/A-New-Definition-for-Multisystem-Inflammatory?autologincheck=redirected> (дата обращения). – Текст: электронный. – DOI: 10.1542/peds.2022-060302

142. Sustained inflammation, coagulation activation and elevated endothelin-1 levels without macrovascular dysfunction at 3 months after COVID-19 / L.H. Willems, M. Nagy, H.C. Ten [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2021. – December 03. – Vol. 209. – P. 106-114. – URL: [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(21\)00549-1/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(21)00549-1/fulltext) (дата обращения: 13.10.2024). – Текст: электронный. – DOI: 10.1016/j.thromres.2021.11.027.

143. Systematic review and meta-analysis of the susceptibility of ABO blood group to COVID-19 infection / S.M. Kabrah, A.M. Kabrah, A.F. Flemban, S. Abuzerr //

Transfusion and Apheresis Science. – 2021. – Vol. 60, Issue 4. – P. 103169. – DOI: 10.1016/j.transci.2021.103169.

144. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2 / L. Chen, X. Li, M. Chen [et al.] // Cardiovascular Research. – 2020. – Vol. 116, Issue 6. – 1097-1100. – DOI: 10.1093/cvr/cvaa078.

145. The Effect of Biologics in the Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (Mis-C): A Single-Center Propensity-Score-Matched Study / O. Basaran, E.D. Batu, U.K. Akca [et al.] // Children. – 2023. – Vol. 10, Issue 6. – P. 1045. – DOI: 10.3390/children10061045.

146. The emergence of a new cytokine storm during the COVID-19 pandemic: Multisystem inflammatory syndrome in children / M.-C. Yang, C.-C. Tsai, Y.-T. Su, J.-R. Wu. – DOI: 10.1002/kjm2.12347. – Текст: непосредственный // Kaohsiung Journal of Medical Sciences. – 2021. – Vol. 37, № 3. – P. 255-256.

147. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19 / C.R. Consiglio, N. Cotugno, F. Sardh [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 183, Issue 4. – P. 968-981.e7. – DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016.

148. Thrombosis in Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 in Children: Retrospective Cohort Study Analysis and Review of the Literature / L.V. Bregel, O.S. Efremova, K.Y. Kostyunin [et al.] // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, Issue 8. – P. 2206. – URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/8/2206> (дата обращения: 29.10.2024). – Текст: электронный. – DOI: 10.3390/biomedicines11082206.

149. TIM3⁺ TRBV11-2 T cells and IFN γ signature in patrolling monocytes and CD16⁺ NK cells delineate MIS-C / L. Hoste, L. Roels, L. Naesens [et al.] // Journal of Experimental Medicine. – 2022. – December 16. – Vol. 219, Issue 2. – URL: <https://rupress.org/jem/article/219/2/e20211381/212918/TIM3-TRBV11-2-T-cells-and-IFN-signature-in> (дата обращения: 16.10.2024). – Текст: электронный. – DOI: 10.1084/jem.20211381.

150. Treatment of MIS-C in Children and Adolescents / S. Mahmoud, M. El-Kalliny, A. Kotby [et al.] // Current Pediatrics Reports. – 2022. – Vol. 10. – P. 1-10. – DOI: 10.1007/s40124-021-00259-4.

151. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic / E.D. Belay, J. Abrams, M.E. Oster [et al.] // *JAMA Pediatrics*. – 2021. – Vol. 175, Issue 8. – P. 837-845. – DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.0630.

152. Unilateral dystrophic circumferential calcified ureteral stenosis with hydronephrosis associated with multisystem inflammatory syndrome in adults following coronavirus disease 2019 / M. Hibino, Y. Kasai, H. Higa [et al.] // *IDCases*. – 2024. – Vol. 38. – P. e02082. – DOI: 10.1016/j.idcr.2024.e02082.

153. Update on the treatment of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 / F. Long, S. Zhu, Z. Wang [et al.]. – Текст: электронный // *Future Virology*. – 2022. – 04 March. – P. 63-74. – URL: <https://doi.org/10.2217/fvl-2022-0048>.

154. Vascular Function, Systemic Inflammation, and Coagulation Activation 18 Months after COVID-19 Infection: An Observational Cohort Study / L.H. Willems, L.M. Jacobs, L.A. Groh [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12, Issue 4. – P. 1413. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/4/1413> (дата обращения: 23.09.2024). – Текст: электронный. – DOI: 10.3390/jcm12041413.

155. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 // World Health Organization: сайт. – 2020. – 11 February. – URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (дата обращения: 29.09.2024). – Текст: электронный.

156. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 // World Health Organization: сайт. – 2020. – 11 February. – URL: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (дата обращения: 05.10.2024). – Текст: электронный.