

САБИНИНА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА

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

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный руководитель:

Мелехина Елена Валериевна – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Анохин Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Скрипченко Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей факультета переподготовки и дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 года в _____ час. _____ мин. на заседании Диссертационного Совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д.3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте института www.cgie.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, затронула весь мир, унесла 6,8 млн жизней к апрелю 2023 года [Акимкин В.Г. с соавт., 2023; «Коронавирус-граф», 2023]. 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 [Горелов А.В. с соавт., 2021; Лобзин Ю.В. с соавт., 2021]. Для диагностики МВС первоначально применялись критерии ВОЗ, опубликованные в мае 2020 года [Mayordomo-Colunga J. et al., 2022]. Позднее Центры по контролю и профилактике заболеваний [CDC, США] предложили собственные диагностические критерии, которые оказались более узкими по сравнению с прежними [Son M.B.F. et al., 2023].

Впервые публикации, описывающие данную патологию, появились в международной литературе в марте 2020 года. Среди детей с подтвержденным заражением COVID-19 доля МВС составила около 1% [Carzaniga T. et al., 2025].

Патогенез МВС, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией, в настоящий момент связывают с иммунной дисрегуляцией и гиперергическим иммунным ответом на инфекционный агент [Sethi S.K. et al., 2021]. У пациентов развивается синдром системного воспалительного ответа, аналог «цитокинового шторма» взрослых при COVID-19, с одновременным поражением нескольких систем и органов. 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 [van Oers J.A.H. et al., 2021; Haffke M. et al., 2022].

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) [Овсянников Д.Ю. с соавт., 2020]. 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) [Harwood R. et al., 2021]. Однако этот метод также имеет множество нежелательных и побочных эффектов и не показал преимуществ по сравнению с глюкокортикостероидами и внутривенными иммуноглобулинами [Кантемирова М.Г. с соавт., 2020].

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 [Рагимов А.А. с соавт., 2008]. 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 (например, селективная плазмофильтрация) – дорогостоящий метод, требующий специального оборудования, описан как эффективный метод терапии тяжелых форм COVID-19 у взрослых [Memish Z.A. et al., 2021].

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 [ВОЗ, 2020].

Существует ряд теорий развития, патогенеза и этиологических факторов МВС [Lee P.Y. et al., 2020; Chou J. et al., 2021; Sethi S.K. et al., 2021; Sharma C. et al., 2021; Noval R.M. et al., 2023; Patnaik S. et al., 2023, Root-Bernstein M. et al., 2023]. Вопросы диагностики и терапии МВС изучались разными авторами [Мелехина Е.В. с соавт., 2020; Беседина Е.А. с соавт., 2023; Abrams J.Y. et al., 2020; Bonow R.O. et al., 2020; Sethi S.K. et al., 2021, Sharma C. et al., 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 в литературе [Аврусин И.С. с соавт., 2023; Лобзин Ю.В. с соавт., 2021; Sik G. et al., 2023]. Однако они акцентировали внимание на лабораторные изменения у пациентов с МВС без дифференциации тяжести их состояния, не выделены предикторы неблагоприятного течения заболевания [Аврусин И.С. с соавт., 2023; Sik G. et al., 2023].

Особенности течения клинических симптомов в различные периоды пандемии представлены в публикациях [Савицкий Д.В. с соавт., 2022; Khemiri H. et al., 2022], тогда как динамика лабораторных показателей и данные инструментального обследования пациентов в зависимости от доминирующего геноварианта SARS-CoV-2 описаны фрагментарно [Carzaniga T. et al., 2025].

Предложена терапия МВС на основании схожести клинической картины заболевания с болезнью Кавасаки [Овсянников Д.Ю. с соавт., 2020; Abdeladim B. et al., 2023; Basaran O. et al., 2023]. Рекомендованы высокие дозы иммуноглобулина, гормонотерапия, биологическая терапия, плазмообмен [Memish Z.A. et al., 2021; Channon-Wells S. et al., 2023; Licciardi F. et al., 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 МВС, 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 МВС) и циркулирующего геноварианта SARS-CoV-2.

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

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 отекающего синдрома (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.

Личное участие автора в получении результатов

Автором сформулированы цели и задачи, определены материалы и методы исследований, проведен обзор имеющейся отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. На всех этапах исследования участие автора выражалось в создании дизайна исследования, определении групп наблюдения с учетом всех критериев включения и невключения. Автором лично осуществлены курация всех пациентов, проведена оценка клинической картины, создана база данных пациентов, выполнен сбор материала для лабораторного исследования, а также интерпретация лабораторно-инструментальных данных, проведена терапия всех пациентов в тяжелом состоянии, госпитализированных в

ОРИТ. Проведены статистический анализ и оценка полученных результатов, определены научная и клиническая значимость результатов диссертационного исследования, проанализированы и оформлены обсуждения с интерпретацией данных, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации.

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».

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 апробационной комиссии 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

Диссертация состоит из введения и 6 глав (обзора литературы; главы, описывающей материалы и методы исследования; 4 глав собственных наблюдений), заключения, выводов и практических рекомендаций. Объем работы – 180 страниц. Диссертация иллюстрирована

42 таблицами, 18 рисунками. Библиографический список включает в себя 156 источников, в том числе 37 отечественных и 119 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва (заведующий д.м.н., доцент Ж.Б. Понежева) в 2020-2025 гг. Набор материала проводился на клинической базе отдела в детском инфекционном отделении (заведующий отделением В.И. Барыкин) и анестезиолого-реанимационное отделение (АРО) для детей (заведующий отделением Д.В. Новиков) Химкинской Областной 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.

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 тяжелый (n=71, ДЗ1/М40), включая крайне тяжелую (критическую) форму COVID-19 – мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2 (n=67, Д30/М37).

Дизайн проведенного исследования представлен на рисунок 1.

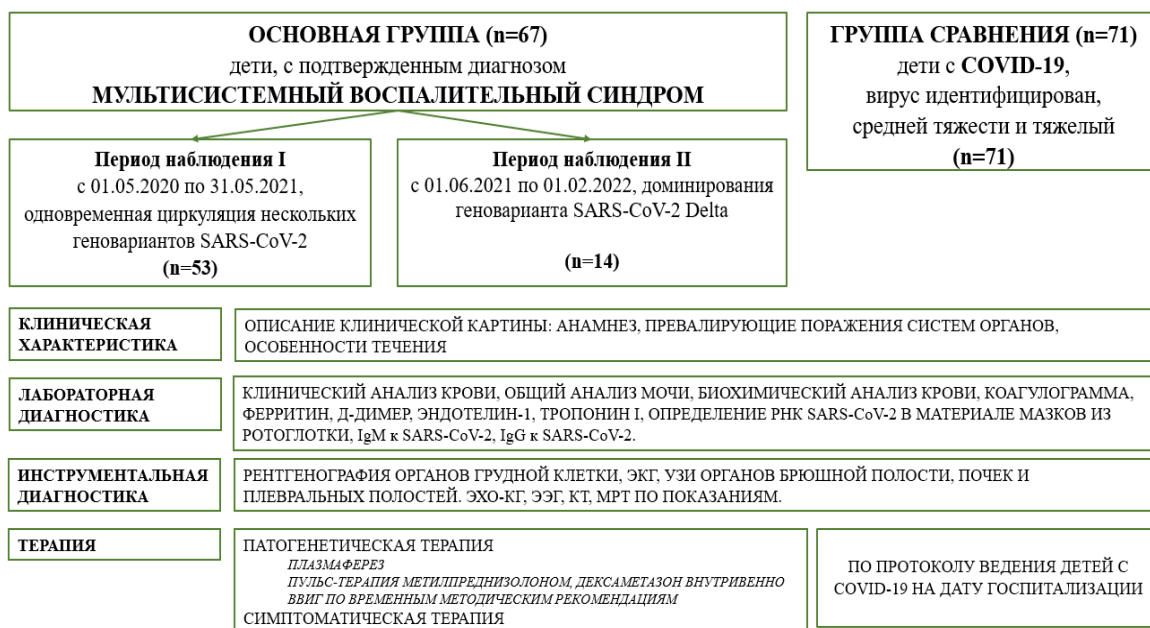


Рисунок 1 - Дизайн проведенного исследования

В зависимости от циркулирующих геновариантов SARS-CoV-2 мы разделили наши наблюдения на 2 периода в соответствии с данными ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора на основании проведения полногеномного секвенирования SARS-CoV-2. Период I (одновременная циркуляция геновариантов SARS-CoV-2 «Уханьский», B.1.1.523 и Alpha (B.1.1.7)) пришелся на временной интервал 05.2020 по 05.2021 (53 ребенка с MBC), а период II (доминирования геноварианта SARS-CoV-2 Delta) – с 06.2021 по 02.2022 (14 детей с MBC).

Исследование выполнено в дизайне сплошного открытого сравнительного проспективного когортного – в него были включены все пациенты, соответствующие разработанным нами критериям включения (дети в возрасте от 1 мес до 18 лет; соответствие критериям постановки диагноза МВС (Критерии ВОЗ от 15 мая 2020 года); подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании) и при отсутствии критериев невключения (отказ от подписания информированного согласия; несоответствие хотя бы одному из критериев включения в исследование).

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

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. Дети с МВС в крайне тяжелом состоянии поступали в отделение реанимации (n=57), детям в тяжелом состоянии проводили терапию в детском инфекционном отделении (n=10).

В группе сравнения преобладали пациенты средней тяжести (62/87,5%), пациентов в тяжелом состоянии было 9/12,5%.

Таблица 1 - 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

У всех детей основной группы и группы сравнения подтверждена этиология заболевания прямыми и непрямими методами диагностики.

У всех детей основной группы (МБС) уровень IgG к SARS-CoV-2 превышал референсные значения. Специфические иммуноглобулины класса М выявлены у 8/53 (15,1%) детей с МБС. В материале мазков со слизистой ротоглотки РНК SARS-CoV-2 была выделена только у 3 пациентов (4,5%). У всех детей группы сравнения выявлена РНК SARS-CoV-2 в материале мазков из ротоглотки.

Объем проведенных лабораторных и инструментальных исследований представлен в таблица 1.

Клинико-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 с использованием программы ВОЗ AnthroPlus. Для оценки физического развития и его отклонений проводился расчёт z-score для массы, роста и ИМТ.

Лабораторное обследование выполнено в соответствии с временными методическими рекомендациями по COVID-19 и МБС у детей (клинический анализ крови, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, креатинин, мочеви́на, общий белок, альбумин, ЛДГ, ферритин), в том числе определение уровня С-реактивного белка, коагулограмма (АЧТВ, МНО, фибриноген), определение Д-димера, определение антител кассы 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.

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.

Инструментальный метод

Всем пациентам проведено УЗИ органов брюшной полости, плевральных полостей и забрюшинного пространства (на аппарате Philips HD11 XE (Philips, Нидерланды)), ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки (на переносном аппарате Philips Practix 360 (Philips, Нидерланды) и на стационарном рентгеновском аппарате ProxiDiagnost N90 Philips (Philips, Нидерланды)). По показаниям выполняли ЭхоКГ (на аппарате Philips HD11 XE (Philips, Нидерланды)), ЭЭГ, КТ, МРТ.

Статистическая обработка результатов исследования

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2018. Статистический анализ проводился в программе StatTech v. 3.0.9 (разработчик - ООО «Статтех», Россия). При проверке гипотез использовался порог значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Частота регистрации и клинико-лабораторные особенности мультисистемного воспалительного синдрома как критической формы COVID-19 у детей в зависимости от периода пандемии

Частота регистрации случаев мультисистемного воспалительного синдрома у детей

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

Проведен анализ частоты регистрации легких, среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19 у детей по данным официальных источников по Московской области, и критической формы COVID-19 - МВС по данным Химкинской Областной больницы за период с 2020 по 2022 (рисунок 2).

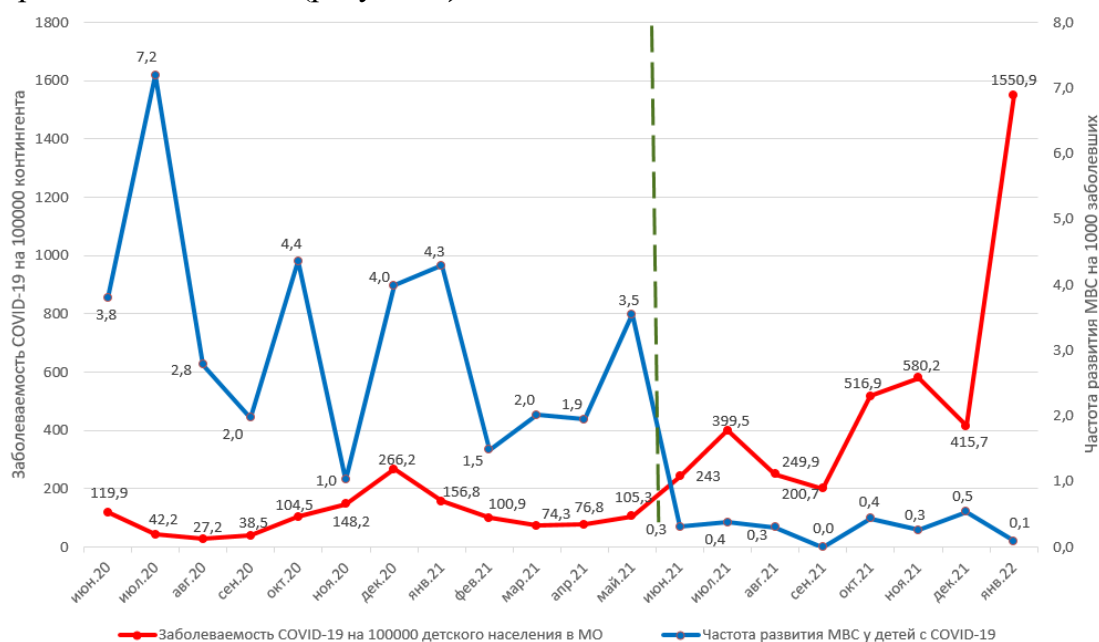


Рисунок 2 - Заболеваемость COVID-19 и частота регистрации МВС у детей на территории Московской области в I и II периоды наблюдения

Заболеваемость COVID-19 среди детей, проживающих в Московской области, за период I (с 2020 по май 2021) одновременная циркуляция геновариантов SARS-CoV-2 «Уханьский», B.1.1.523 и Alpha (B.1.1.7)) нарастала, но не превышала 266 на 100 тыс. детского населения, что соответствовало от 359 до 3509 случаев в месяц, а в период II (циркуляция геноварианта SARS-CoV-2 Delta) 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.

Таким образом, частота развития МВС у детей с COVID-19 за период с 2020 по 2022 снизилась в 13,5 раз при увеличении числа случаев легких, среднетяжелых и тяжелых форм.

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 2). Таким образом, 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 А(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%), $p = 0,001$).

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 зафиксирован нормальный ИМТ, но при этом высокий рост по возрасту и высокий вес по возрасту. Подобных детей 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).

Таблица 2 – 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.	%	
Возраст младше 5 лет	17	25,4	49	68,8	< 0,001*
Возраст 5 лет и старше	50	74,6	22	31,2	
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 ПО СИСТЕМЕ АВ0					
0(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 ($p < 0,05$)

Большинство детей с высоким ростом и массой при нормальном ИМТ поступали в период I – 13/92,9%. Мальчики составили 57,1%. Средний возраст детей $7,07 \pm 3,79$ (95% ДИ: 4,88 – 9,26). Преобладали дети 5 лет и старше – 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.

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%), $p = 0,039$. 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 отеочного синдрома при МВС наблюдалась на фоне противовоспалительной терапии.

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 была 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. 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 [1,4-3,0], $p<0,001$.

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 о проявлении общевоспалительного синдрома.

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), $p=0,002$.

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 – 4 [3,0-5,0]. 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. В период II в 2 раза чаще поражались 5 систем (50,0%), в период I – 4 системы (35,8%), $p>0,05$.

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), отеочным синдромом (14 детей).

Для поражения почек при МВС характерны гематурия 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%.

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 (3 пациента – 3 степень, 4 пациента – 2 степень).

Дебютные клинические формы мультисистемного воспалительного синдрома у детей

Опираясь на основные проявления и клиническое течение 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 3).

Таблица 3 - 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 синдрома	
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.	

Наиболее часто встречалась кожная (34,8%) и абдоминальная форма (22,7%). На третьем месте оказалась почечная форма (15,2%). Менингеальная и легочная формы 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 ($p=0,842$). 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 3).

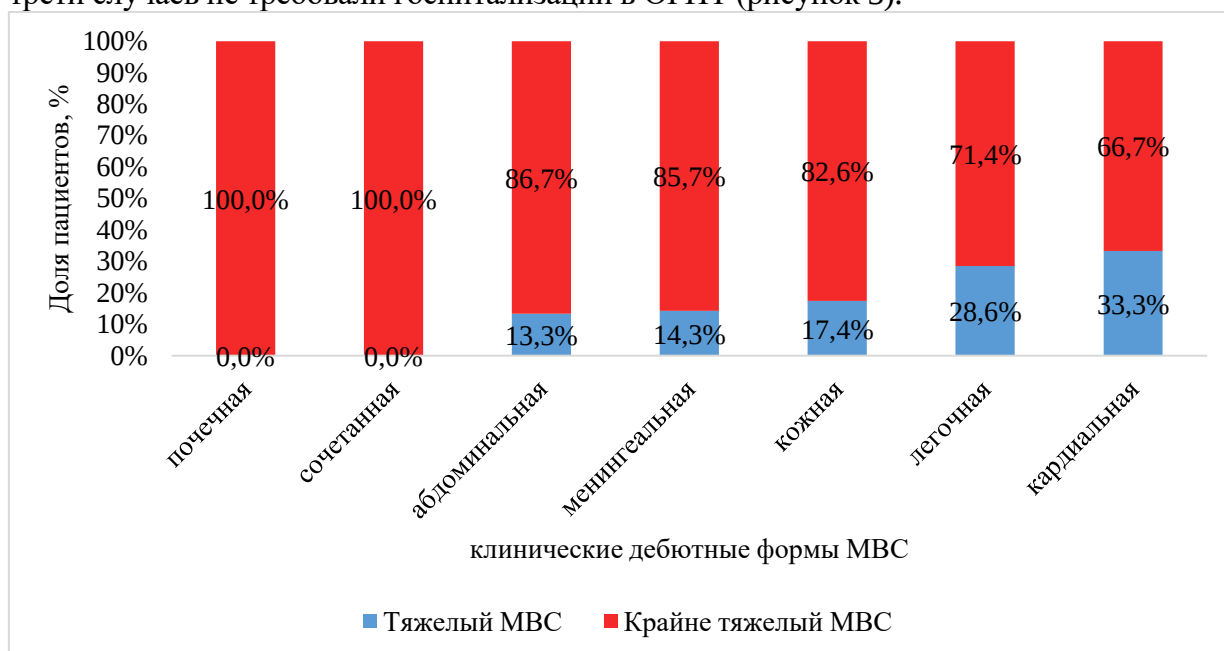


Рисунок 3 - Зависимость тяжести МВС у детей от дебютной формы заболевания

Таким образом, МВС характеризуется мультисистемностью поражения и полиморфностью клинической картины; выделение клинических дебютных форм МВС в зависимости от ведущих клинических проявлений в момент обращения за медицинской помощью позволяет своевременно диагностировать это жизнеугрожающее заболевание.

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

Сравнение 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 таблице 4.

Таблица 4 - Основные гематологические показатели у детей с COVID-19 в зависимости от формы.

Анализируемые показатели	Основная группа (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)

Доля пациентов с повышенным уровнем маркеров воспаления была достоверно выше при МВС, чем при других формах COVID-19 (таблица 5).

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.

Таблица 5 - 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 ($p < 0,05$)

Состояние системы гемостаза у детей с мультисистемным воспалительным синдромом

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

У пациентов с МВС чаще в период I, чем в период II, регистрировали повышение уровня АЧТВ (38,8% против 28,6%, $p=0,023$), тромбоцитопению (59,6% против 50,0%, $p=0,181$). Уровень тромбоцитов у детей с МВС был ниже, чем при других формах COVID-19 152 [83,25; 297,25] против 261 [223,5; 311], $p<0,001$, таблица 4.

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 детей с МВС зависел от тяжести состояния пациента и был ниже при крайне тяжелом 115 [75; 219], чем при тяжелом 408 [214; 434,25], $p=0,02$. С использованием метода 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, $p = 0,002$; Se 86% и Sp 70%). Пороговое значение составило $172 \times 10^9/\text{л}$.

Уровень ЭТ-1 в сыворотке крови определен у 78 детей (33Д/45М), из них у 50 детей с МВС (38 в период I, 12 в период II) и у 28 детей с другими формами COVID-19. Повышение уровня ЭТ-1 выше референсных значений установлено у всех обследованных детей: $20,44 \pm 11,02$ (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. У детей с МВС зафиксированы достоверно более высокие уровни ЭТ-1 23,75 [13,15; 32,98] пг/мл, чем у детей с другими формами COVID-19 - 16,39 [7,55; 25,92], $p=0,011$. Установлена зависимость уровня ЭТ-1 от тяжести состояния пациентов. Так наиболее высокие уровни ЭТ-1 регистрировали у детей, развивших наиболее тяжелые и крайнетяжелые формы заболевания (дети с COVID-19 тяжелой формы, включая МВС) 26 [13,7; 32,9] пг/мл, по сравнению с детьми с COVID-19 средней тяжести 12,26 [7,36; 21,64] пг/мл, $p=0,002$.

С применением ROC-анализа установлено, что 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 (Se 53,5% и Sp 75,8%).

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 14 [11,5; 19] дней, чем дети, у которых уровень ЭТ-1 был ниже 25 пг/мл 11,5 [8; 17] дней, $p=0,032$.

При сопоставлении уровня ЭТ-1 и клинической картины заболевания продемонстрировано, что при почечной 30,50 пг/мл [18,17; 33,30] и легочной 32,85 [31; 34,77] дебютных формах МВС уровень ЭТ-1 выше, чем при остальных формах: кожная 26,35 [13,7; 31,58], кардиальная 19,99 [15,13; 24,84], менингеальная 18,49 [17,41; 26,35], абдоминальная 15,43 [11,18; 21,75], $p=0,056$.

Поражение ЖКТ при любых формах COVID-19 является важным клиническим проявлением и во многом определяет тяжесть заболевания. В 3 наших наблюдениях выраженность болевого абдоминального синдрома была настолько высокой, что 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 выше, чем у всех остальных пациентов с МВС: 32,85 [31; 34,77] против 17,23 [9,98; 28,92], $p<0,001$.

Уровень ЭТ-1 был обратно пропорционален уровню тромбоцитов. Данная тенденция была наиболее выражена при МВС, чем при других формах COVID-19: тромбоциты 152,00 [83,25; 297,25] при ЭТ-1 - 23,75 пг/мл [13,15; 32,98] в основной группе против 261,00 [223,5; 311], и 16,39 пг/мл [7,55; 25,92] в группе сравнения, $p<0,001$ для уровня тромбоцитов, $p=0,011$ для уровня ЭТ-1.

Таким образом, клиническими паттернами эндотелиальной дисфункции в детей с МВС являются симптомы поражения ЖКТ, клинически манифестного поражения почек и нижних дыхательных путей.

Факторы риска развития крайне тяжелого мультисистемного воспалительного синдрома у детей

Для определения факторов риска развития крайне тяжелого состояния у детей с МВС проведено сравнение клиническо-лабораторных показателей у 57 детей с МВС в крайне тяжелом состоянии и 10 детей в тяжелом состоянии.

Мальчики развивали крайне тяжелый МВС чаще (34/59,6%), чем тяжелый (3/30%), $p=0,098$. 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%, $p=0,008$. Пациенты с А(II) группой крови болели МВС тяжелее, чем пациенты с другой группой крови (детей с группой крови А(II) с крайне тяжелым МВС 32/56,1%, детей с группой крови А(II) при тяжелом состоянии 4/40%, $p=0,023$). Дети с крайне тяжелым заболеванием имели поражение 4 и более систем органов уже при поступлении в стационар - 4 [3;5], у детей с тяжелым МВС 3 [2,25; 3], $p=0,019$.

Таблица 6 – 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*
Снижение диуреза	0	0	27	47,4	0,004*
Отечность лица	1	10	26	45,6	0,041*
Поражение нижних дыхательных путей	1	10	28	49,1	0,035*

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

Для детей, развивших впоследствии крайне тяжелое состояние, при поступлении в стационар были характерны анемия, тромбоцитопения и гипоальбуминемия.

При анализе симптомов установлено, что у детей, развивших крайне тяжелый МВС, чаще встречались снижение темпа диуреза (27/47,4%), отечность лица (26/45,6%), аускультативные признаки поражения нижних дыхательных путей (45/78,9%) по сравнению с детьми с тяжелым МВС (0/0%, 1/10%, 1/10%), $p=0,004$, $0,041$, $0,035$, соответственно.

Таблица 7 - 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/ $\pm$ SD	Me/M	Q1-Q3/ $\pm$ SD	
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 мочевины, ммоль/л (н 2,5-8,32 ммоль/л)	5,08	3,75 - 6,36	7,25	4,7 - 12,7	0,038*
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*

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

Проведенный 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 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 – 172×10^9 /л (Se 86%; Sp 70%), для альбумина – 33 г/л (Se 79,6%; Sp 75%).

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.

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, особенности физического развития, 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 = ЛПП, который объединяет данные общего анализа крови

(наличие анемии и тромбоцитопении), характер мочевого синдром, биохимические маркеры поражения органов мочевой системы (повышение мочевины, креатинина, снижение СКФ), маркеры воспаления (СРБ < 90 г/л, альбуминемия ≤ 33 г/л и ниже), нарушения в системе гемостаза (повышение Д-димера > 5 раз от нормы, повышение ЭТ-1 > 25 пг/мл). 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, наличию 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.

Значения прогностических показателей были достоверно больше у пациентов, развивших крайне тяжелое состояние, чем в группе тяжелых (таблица 8).

Таблица 8 - 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 $\pm$ SD	Q1-Q3/95% ДИ	Me/M $\pm$ 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 $\pm$ 1,06	2,94 – 4,46	6,47 $\pm$ 2,24	5,88 – 7,07	<0,001*

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

Определен пороговый уровень каждого из предложенных прогностических показателей, позволяющий выделить пациентов, имеющих риск развития крайне тяжелого МВС и требующих лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии при помощи метода анализа ROC-кривых для каждого из прогностических показателей.

Пороговыми значениями, позволяющими прогнозировать развитие крайне тяжелого состояния у детей с МВС при КП ≥ 3 (AUC 0,789, Se 85,9%; St 60%), ЛП ≥ 3 (AUC 0,82, Se 86%; St 70%), ИП ≥ 1 (AUC 0,741, Se 78,9%; St 50%), КЛИП ≥ 5 (AUC 0,857, Se 75,4%; St 70%), у пациентов с МВС возможно прогнозировать у них развитие крайне тяжелого МВС, а, следовательно, необходимость лечения в условиях реанимационного отделения.

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

Оптимизация терапии детей с критической формой новой коронавирусной инфекции – мультисистемным воспалительным синдромом

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).

В 2020 году стартовую терапию применяли эмпирически и при отсутствии эффективности одного метода в течение 48 часов переходили на другой. Таким образом, количество методов, 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.

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.

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.

Сочетание пульс-терапии метилпреднизолоном и терапевтического плазмафереза было 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 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 тяжелым заболеванием, 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 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).

На основании полученных результатов 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 проводили терапевтический плазмаферез 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 определяли в соответствии с критериями эффективности терапии у пациентов с МВС.

Применение разработанного нами подхода позволило сократить сроки пребывания в ОРИТ и стационаре (с $22,2 \pm 8$ койко-дней до $17,4 \pm 4,34$ койко-дней), а также снизить

лекарственную нагрузку у детей с МВС – в применении схем терапии с использованием 3 и 4 методов терапии больше не было необходимости с июня 2021 г.

Разработка и 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, 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 крайне 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 уровне клинико-лабораторно-инструментального прогностического показателя КЛИП ≥ 5 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 в течение 48 часов – терапевтический плазмаферез. При значении КЛИП < 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.

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 4).



Рисунок 4- Алгоритм терапевтической тактики детей с МВС

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 <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 оптимальной стартовой терапией является пульс-терапия метилпреднизолоном 10-30 мг/кг №3 с проведением терапевтического плазмафереза №2-5 при недостаточной ее эффективности.

Благодаря внедрению разработанного нами алгоритма удалось существенно оптимизировать процесс лечения детей с МВС: уменьшилась продолжительность лечения в стационаре, при этом удалось снизить лекарственную нагрузку, исключив необходимость применения комплексных схем терапии, включающих 3-4 метода лечения.

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 A(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 ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сабина Т.С., Музыка А.Д., Шалбарова Т.В., Мелехина Е.В., Горелов А.В. Постковидные состояния у детей. //Вопросы практической педиатрии. 2023. Т. 18. № 4. С. 34-42.*
2. Новиков Д.В., Сабина Т.С., Шалбарова Т.В., Чугунова О.Л., Мелехина Е.В. Серия случаев вторичной тромботической микроангиопатии при мультисистемном воспалительном синдроме у детей, ассоциированном с COVID-19 // РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. Т. 5. № 11. С. 773-777. *
3. Шалбарова Т.В., Сабина Т.С., Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Новиков Д.В., Барыкин В.И., Сугян Н.Г., Кремлевская С.П., Горелов А.В. К вопросу о клинико-лабораторных особенностях мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2 // Вопросы практической педиатрии. 2021. Т. 16. № 6. С. 7-17. *
4. Мелехина Е.В., Шалбарова Т.В., Солдатов Е.Ю., Музыка А.Д., Сабина Т.С., Кремлевская С.П., Барыкин В.И. Герпесвирусные инфекции и мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с sars-cov-2, у детей в клинических примерах. // Вопросы практической педиатрии. 2022. Т. 17. № 4. С. 155-163. *
5. Сабина Т.С., Мелехина Е.В., Усенко Д.В., Тархишвили Г.С., Сугян Н.Г., Новиков Д.В. Вирусные поражения нижних дыхательных путей у детей в период пандемии covid-19: этиологические особенности и возможности коррекции. //Медицинский оппонент. 2022. № 3 (19). С. 34-44.*
6. Novikov D., Melekhina E., Sabinina T., Shalbarova T., Cremplevskaya S., Barykin V., Muzyka A., Ponezheva Z., Pshenichnaya N. SARS-CoV2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: data from khimki hospital. // International Journal of Infectious Diseases. 2022. Т. 116. № S. С. S41. **
7. Novikov D., Sabinina T., Melekhina E., Shalbarova T., Muzyka A., Ponezheva Z., Chugunova O., Pshenichnaya N. Case series of acute kidney injury in children with sars-cov2

associated multisystem inflammatory syndrome. // International Journal of Infectious Diseases. 2022. Т. 116. № S. С. S46-S47. **

8. **Сабинина Т.С.**, Новиков Д.В., Шалбарова Т.В., Мелехина Е.В. Терапевтический плазмаферез в лечении мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с sars-cov-2 // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского. Москва, 2022. С. 190.

9. Шалбарова Т.В., **Сабинина Т.С.**, Кремплевская С.П., Музыка А.Д., Барыкин В.И., Новиков Д.В., Мелехина Е.В. Роль дополнительных инфекционных триггеров в формировании мвс, ассоциированного с sars-cov-2 у детей. // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского. Москва, 2022. С. 191.

10. Новиков Д.В., Мелехина Е.В., Шалбарова Т.В., **Сабинина Т.С.**, Чугунова О.Л. Серия случаев острого повреждения почек при мультисистемном воспалительном синдроме у детей, ассоциированном с sars-cov-2. // Материалы научно-практических конференций в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2021). Сборник тезисов. Москва, 2021. С. 165-166.

11. Сабинина Т.С., Музыка А.Д., Мелехина Е.В. Особенности клинических проявлений мультисистемного воспалительного синдрома у детей в зависимости от геноварианта sars-cov-2. // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XVI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского. Москва, 2024. С. 171.

12. **Сабинина Т.С.**, Музыка А.Д., Мелехина Е.В. Уровень эндотелина-1 как маркер эндотелиальной дисфункции при covid-19 и мультисистемном воспалительном синдроме у детей. // Сборник тезисов IV Ежегодной конференции по инфекционным болезням "Покровские чтения". Москва, 2024. С. 57.

*поименованы в перечне ВАК Министерства образования и науки РФ

** Scopus/WoS

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ 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 — коронавирусная инфекция 2019 года,

HUS – гемолитико-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.