

## АННОТАЦИЯ

диссертационной работы Джаксыбаевой Индиры Салиховны на тему:  
**«Клинико - иммунологические особенности мультисистемного  
воспалительного синдрома ассоциированного с COVID-19 у детей»**,  
представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по  
специальности «8D10103 – Медицина»

### **Актуальность темы исследования**

Дети и подростки, инфицированные SARS-CoV-2, чаще переносят заболевание бессимптомно или имеют более легкое течение по сравнению со взрослыми, однако после инфицирования существуют риски развития редкого, но тяжелого постинфекционного осложнения - мультисистемного воспалительного синдрома (MBC), ассоциированного с SARS-CoV-2, который имеет черты, сходные с тяжелым COVID-19, синдромом токсического шока и болезнью Кавасаки (БК) [Zhang Q. et al.2020]. Этот синдром возникает, как отсроченный иммунный ответ на инфекцию, при этом пик случаев приходится через 3–6 недель после пика волны инфицирования SARS-CoV-2.

Заболевание проявляется лихорадкой и системным воспалением, что приводит к поражению многих систем органов, включая сердечнососудистую, желудочно-кишечную (ЖКТ), дыхательную, мочевыделительную, неврологическую, слизисто-кожную и гематологическую [Feldstein L. R. et al. 2020]. Главными лабораторными критериями в диагностике MBC, ассоциированного с SARS-CoV-2, являются повышение маркеров воспаления, таких как СРБ, ферритин, прокальцитонин (ПКТ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), Д-димера [Miller A.D. et al.2021].

Нахождение больного в ОРИТ является одним из наиболее оцениваемых исходов тяжести MBC, ассоциированного с SARS-CoV-2. Систематические обзоры показали, что в связи с полиорганным поражением частота поступления в ОРИТ составляет 50–80%, а смертность 2-5% [Patel J.M. 2022]. Высокий риск госпитализации в ОРИТ у большинства пациентов с MBC, ассоциированным с SARS-CoV-2, связан с сердечной дисфункцией [Klymet E. et al. 2021]. Результаты инструментальных исследований сердечнососудистой системы (ССС) часто показывают различные изменения. Так отклонения на электрокардиограмме (ЭКГ) включали синусовую тахикардию, блокаду сердца и неспецифические аномалии ST. Эхокардиограмма (ЭХОКГ) может показать снижение систолической функции левого желудочка (ЛЖ) с фракцией выброса менее 55%, клапанные регургитации и аномалии коронарных артерий (КА), такие как аневризма и дилатация, но они менее распространены, чем при классической БК [Das N. et al 2023]. Учитывая широкий спектр клинических проявлений заболевания, выявление факторов, связанных с более тяжелым исходом, является немаловажным для прогноза и выбора необходимой терапии.

По данным зарубежных авторов развитие MBC связано с высокой иммунной активацией с повышенной продукцией цитокинов [Mazer M.V. et al.

2022]. Первые иммунологические исследования посвященные данному заболеванию описывали цитопению НК-клеток [Carter M.J. et al. 2020]. Отличительной чертой, также является лимфопения от легкой до умеренной степени со снижением общего количества Т-лимфоцитов, CD4 и CD8 Т-клеток, В-лимфоцитов [Lee P.Y. et al. 2020].

Одним из перспективных направлений в современной иммунологии является поиск, оценка и последующее определение роли наиболее значимых поверхностных антигенов, экспрессирующихся на иммунокомпетентных клетках при реализации нормального иммунного ответа и при патологии. В то время как точный патофизиологический механизм и риск развития аутоиммунных реакций еще не установлены, результаты исследований, использующих возможности многомерных иммунологических методов, позволяют уточнить патогенетические механизмы, а также, указать специфические диагностические и прогностические подходы. Учитывая вышперечисленное, в нашем исследовании мы определяли у пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 экспрессию маркеров активации (HLA-DR, CD25), иммунорегуляции (CD279) и апоптоза (CD95), которые ранее в других исследованиях у этих больных оценены не были.

Таким образом, МВС ассоциированный с SARS-CoV-2, является тяжелым патологическим состоянием, требующим всестороннего изучения, как в плане диагностики, так и методов лечения. Терапия данного заболевания направлена на подавление гиперактивного иммунного ответа и цитокинового шторма. Препаратами выбора являются иммуномодуляторы в виде моно- или комбинированных схем, которые включают системные глюкокортикостероиды (ГКС), внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ), а также биологические препараты [Irfan O. et al. 2021].

Учитывая высокий процент поражения ССС и относительно недавние возникновение заболевания актуальным также является наблюдение за этими пациентами в катамнезе, с целью выявления возможных осложнений, так как существующие данные об отдаленных последствиях ограничены.

**Цель исследования:** изучить клинико – иммунологические особенности течения мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2 у детей в Республике Казахстан.

#### **Задачи исследования**

1. Определить клинические и лабораторные признаки МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 у детей.
2. Выявить факторы риска, влияющие на степень тяжести заболевания и провести ROC анализ вероятности госпитализации в ОПИТ пациентов с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2.
3. Исследовать в сравнительном аспекте состояние иммунного ответа среди детей с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2 в зависимости от степени тяжести заболевания и пациентов, перенесших COVID-19 без развития МВС.
4. Провести динамическое исследование клеточного и гуморального иммунитета у детей с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2 в 3-х временных

точках (острый период, через 3 и 6 месяцев).

5. Изучить состояние здоровья детей в катамнезе после перенесенного МВС и модифицировать алгоритм динамического наблюдения реконвалесцентов МВС ассоциированного с SARS-CoV-2.

#### **Научная новизна**

1. Впервые в РК изучены клиничко – лабораторные особенности и течение нового педиатрического мультисистемного воспалительного синдрома ассоциированного с SARS-CoV-2.

2. Впервые проведено комплексное исследование иммунного профиля (определение показателей клеточного звена, уровней иммуноглобулинов и цитокинов) у детей с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2.

3. Впервые изучено в катамнезе (2 и более лет) здоровье детей после перенесенного МВС ассоциированного с SARS-CoV-2.

#### **Практическая значимость**

1. Комплексное изучение клинических и иммунологических особенностей течения МВС ассоциированного с SARS-CoV-2 в период пандемии COVID-19, создание регистра пациентов с момента выявления первого заболевания и анализ промежуточных и окончательных результатов исследования позволили своевременно оказать медицинскую помощь детям с данной патологией.

2. Исследование изменений клеточного и гуморального иммунитета позволили доказать роль иммунной дезрегуляции в патогенезе МВС ассоциированного с SARS-CoV-2.

3. Катамнестические исследования за период более 2-х лет позволили выявить отдаленные последствия после перенесенного заболевания, что явилось основанием для оптимизации алгоритма динамического наблюдения детей, перенесших МВС ассоциированный с SARS-CoV-2.

#### **Методы исследования.**

Нами было проведено трехэтапное комбинированное ретроспективное и проспективное исследование (заключение Локальной этической комиссии НАО «КАЗНМУ им. С.Д.Асфендиярова» IRB №1147). Получено письменное добровольное информированное согласие родителей детей на участие в исследовании.

Материалы исследования были собраны из 15 региональных детских медицинских организаций РК. С 1 августа 2020 г. по 1 августа 2023 г. под курацией Научного центра педиатрии и детской хирургии через платформу ZOOM было проведено 285 консультаций детей с подозрением на МВС, диагноз был подтвержден 100 пациентам.

Для всех пациентов была создана индивидуальная регистрационная карта, куда вошли следующие показатели: эпидемиология, клиника, лабораторные и инструментальные исследования, терапия.

#### **Клинические методы исследования**

1. Исследования для выявления инфекционного агента (ПЦР и ИФА на SARS-CoV-2).

2. ОАК, биохимические исследования (АЛТ, АСТ, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, амилаза, IL-6, ЦФ, КФК, ЛДГ).

3. Маркеры воспаления (ферритин, прокальцитонин, СРБ, фибриноген, Д-димер, СОЭ).

Пиковые значения (самый максимальный и минимальный) лабораторных показателей из медицинских карт были занесены в базу данных для статистической обработки.

### ***Иммунологические методы исследования***

Материалом для иммунологического исследования была венозная кровь, взятая из локтевой вены.

Иммунологическое исследование проводилось методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре FACS CANTO II (Becton Dickinson, USA). В исследовании использовалась следующая панель антител: CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, ИРИ, CD25, CD95, CD279.

Определение общей популяции всех классов иммуноглобулинов определяли методом ИХЛА, использованы наборы реактивов от компании "Abbott Laboratories, США", и анализ проводился на сертифицированном анализаторе "ARCHITECT" (США).

Количество цитокинов (IL-1b, IL-2, IL-6, IL-10, FNO) определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реактивов компании «Вектор БЭСТ» согласно инструкции, к набору реагентов. Исследование проводилось на сертифицированном оборудовании анализатором «Stat Fax-2100» (США).

Для определения антител к SARS-CoV-2 IgM и IgG в сыворотке крови был использован метод иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов компании "Вектор БЭСТ" согласно инструкции, прилагающейся к набору реагентов. Анализ проводился на сертифицированном оборудовании анализаторе "Stat Fax-2100" (США).

В основной группе определение иммуноглобулинов и интерлейкинов проводилось в острый период заболевания у 35 детей и через 6 месяцев после выписки у 31 ребенка. В контрольной группе данное исследование проводилось однократно.

Катамнестическое наблюдение включало ретроспективный анализ амбулаторных карт 94 пациентов через электронную систему Damimed. Были изучены данные ЭХОКГ у 58 детей и ЭКГ у 59. Проводился сравнительный анализ динамики ЭХОКГ и ЭКГ в острый период заболевания и в период амбулаторного наблюдения

### ***Статистический анализ***

Исследование включало статистический анализ с использованием программы StatTech v. 2.4.5. Количественные данные анализировались на нормальность распределения, описывались средними, стандартными отклонениями, медианами и квартилями. Категориальные данные представлены в абсолютных значениях и процентах. Для сравнения групп использовались t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни, хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера, а также коэффициент корреляции Спирмена и ROC-кривые.

Для множественных сравнений применялись дисперсионный анализ, критерии Тьюки, Геймса-Хауэлла, Краскела-Уоллиса и Данна. Тесты МакНемара и Уилкоксона использовались для связанных выборок. Графическое представление выполнено через Microsoft Excel и Prism 8. Уровень значимости установлен на  $p < 0.05$ .

**Объект исследования:**

В ретроспективное исследование вошли 100 пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2.

**Характеристика групп проспективного исследования**

В исследование вошли 50 пациентов.

**Основная группа:**

**1-группа:** дети с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 госпитализированные в ОПИТ (МВС ОПИТ «+») 20 детей.

**2-группа:** дети с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 не госпитализированные в ОПИТ (МВС ОПИТ «-») 15 детей.

**Контрольная группа:** условно здоровые дети, перенесшие COVID -19 по данным ИФА– 15 детей (COVID-19 МВС «-»).

**Критерии для включения:**

- согласие на участие в исследовании (письменное информированное согласие от родителей);
- дети с установленным Республиканской междисциплинарной группой экспертов диагнозом МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2;
- условно здоровые дети, перенесшие COVID - 19 по данным ИФА;
- возраст младше 18 лет.

**Критерии для исключения:**

- отказ от участия в исследовании (отсутствие письменного информационного согласия от родителей пациента);
- дети, которым после консультации экспертной группы не был выставлен диагноз МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2;
- дети с отрицательным ИФА на SARS-CoV-2 IgM, IgG;
- возраст старше 18 лет.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Педиатрический МВС в результате воздействия SARS-CoV-2 - тяжелое постинфекционное заболевание с отсроченной иммунной дезрегуляцией и обширным спектром клинических признаков в виде стойкой лихорадки (99%) и в 70% вовлечения в патологический процесс жизненно важных органов и систем (4 и более).

2. Важными предикторами определяющими степень тяжести МВС и повышение потребности в интенсивной терапии явились респираторные и кардиологические осложнения, ОПП и изменения лабораторных показателей в виде анемии, тромбоцитопении, повышения ПКТ, ЛДГ, трансаминаз, гипопропротеинемии, что способствовало критически тяжелому течению МВС у 50% больных.

3. Изучение иммунного профиля у пациентов с МВС выявило изменения в

виде снижения CD3, CD4 Т-лимфоцитов, NK-клеток, экспрессии маркера апоптоза CD95 при повышении популяции CD19+ В- лимфоцитов, HLA-DR+ на В-лимфоцитах и экспрессии маркера активации CD25, что патогенетически обосновывает наличие иммунной дезрегуляции в развитии данной патологии у детей.

4. По результатам сравнительного анализа выявлены более значительные изменения в иммунном профиле у детей с критически тяжелым МВС (ОРИТ «+»), по сравнению с группой МВС (ОРИТ «-») с тяжелым течением. Данный факт свидетельствует о наличии связи между риском госпитализации в ОРИТ и признаками глубокой иммунной дисфункции, у этих пациентов.

5. Комбинированная иммуносупрессивная терапия с применением ВВИГ и ГКС была эффективной у детей с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2 в 94% и привела к восстановлению показателей клеточного и гуморального иммунитета у большинства пациентов.

6. Дети после перенесенного МВС ассоциированным с SARS-CoV-2 в 2% имели рецидив, различные соматические заболевания и нарушение функции ССС, что свидетельствует о необходимости мониторинга состояния их здоровья и динамического наблюдения в течение 2 лет.

#### **Результаты исследования.**

МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2, развивался у детей всех возрастов, с преобладанием в группе до 5 лет. Средний возраст на момент госпитализации составил 6 лет (Min-10 дней; Max-17 лет; IQR 3-10 лет). По половой принадлежности мальчиков 69 (69%), было больше, чем девочек 31 (31%).

В нашем исследовании у пациентов с МВС наблюдалось поражение многих органов. Самыми частыми проявлениями МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 по данным объективного осмотра и изменений лабораторных показателей были лихорадка (99%), поражение ЖКТ (77%), сыпь (74%), изменение слизистых полости рта (66%), болевой и (70%) отечный (60%) синдромы, конъюнктивит (60%), поражение сердца (65%), органов дыхания (59%) и печени (57%). Реже встречались: неврологические симптомы (46%), лимфаденопатия (25%), ОПП (21%), тромбозы (4%).

Большинство детей показали изменения в общем анализе крови, указывающие на воспалительный процесс: лейкоцитоз (85%), нейтрофилез (95%), лимфопения (91%), ускоренная СОЭ (93%), а также анемия (70%) и тромбоцитопения (53%). Выявлены повышенные основные маркеры воспаления: С-реактивный белок (98%), ферритин (88,9%), прокальцитонин (88,6%), IL-6 (73,3%) и Д-димер (82,4%). Другие изменения в биохимическом анализе крови включали гипопротеинемию (79%), гипоальбуминемию (77,4%), повышение уровней АЛаТ (59%), АСаТ (65%), общего билирубина (18%), а также повышение креатинина (21%) и мочевины (25%).

Из 100 пациентов с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2 50 детей по тяжести состояния нуждались в интенсивной терапии в условиях ОРИТ. С целью выявления факторов риска влияющих на тяжесть течения заболевания нами было рассчитано отношение шансов (ОШ) с учетом имевшихся клинических и

лабораторных проявлений. В ОРИТ статистически значимо чаще госпитализировались девочки  $p=0,046$  (ОШ 2,4; 95% ДИ: 1,1 – 6), дети с пневмонией  $p=0,022$  (ОШ 2,6; 95% ДИ: 1,1 – 6), плевритом  $p<0,001$  (ОШ 7; 95% ДИ: 2,8 – 17,2), миокардитом  $p=0,013$  (ОШ 3,3; 95% ДИ: 1,3 – 8,4), перикардитом  $p=0,003$  (ОШ 2,7; 95% ДИ: 1,6 – 6,7), ОПП  $p<0,001$  (ОШ 6; 95% ДИ: 1,9 – 19,4), анемией  $p=0,029$  (ОШ 2,7; 95% ДИ: 1,1 – 6,6), тромбоцитопенией  $p=0,002$  (ОШ 3,6; 95% ДИ: 1,6 – 8,4), повышенным прокальцитонином  $p=0,022$  (ОШ 6,1; 95% ДИ: 1,2 – 30,2), ЛДГ  $p=0,024$  (ОШ 3,9; 95% ДИ: 1,2 – 13,2), АЛт  $p<0,001$  (ОШ 5; 95% ДИ: 2,1 – 11,1) и АСаТ  $p<0,001$  (ОШ 6; 95% ДИ: 3,5– 19,4), гипопроотеинемией  $p=0,008$  (ОШ 4,2; 95% ДИ: 1,4 – 12,8).

При помощи ROC - анализа были оценены все имеющиеся лабораторные показатели. Ниже представлены только прогностические модели, имеющие статистически значимое значение.

– Лейкоциты: пороговое значение  $17 \times 10^9/\text{л}$ , чувствительность - 59%, специфичность - 58%, АUC- 0,640 (95% ДИ: 0,531 – 0,748),  $p = 0,017$ . Госпитализация в ОРИТ прогнозировалась при значении лейкоцитов выше данной величины или равном ей;

– Лимфоциты: пороговое значение 12%, чувствительность - 64,7%, специфичность - 60,4%, АUC- 0,624 (95% ДИ: 0,514 – 0,735),  $p = 0,033$ , риск госпитализации в ОРИТ был при значении ниже данной величины;

– Гемоглобин: пороговое значение 94 г/л, чувствительность - 64,7%, специфичность - 68,2%, АUC - 0,708 (95% ДИ: 0,606 – 0,811),  $p < 0,001$ , риск госпитализации в ОРИТ был при значении ниже данной величины;

– Тромбоциты: пороговое значение  $148 \times 10^9/\text{л}$ , чувствительность - 67,6%, специфичность - 68,8%, АUC - 0,703 (95% ДИ: 0,600 – 0,806),  $p<0,001$ , риск госпитализации в ОРИТ был при значении ниже данной величины;

– СРБ: пороговое значение 91 мг/л, чувствительность - 58,8%, специфичность - 66,7%, АUC - 0,625 (95% ДИ: 0,514 – 0,735),  $p = 0,033$ , риск госпитализации в ОРИТ был при значении выше данной величины;

– Ферритин: пороговое значение - 588 г/л, чувствительность - 60,1%, специфичность - 64,6%, АUC - 0,682 (95% ДИ: 0,569 – 0,796),  $p = 0,004$ , риск госпитализации в ОРИТ был при значении выше данной величины;

– Прокальцитонин: пороговое значение 5,62 нг/мл, чувствительность - 63,6%, специфичность - 64,2%, АUC - 0,690 (95% ДИ: 0,581 – 0,800),  $p = 0,002$ , риск госпитализации в ОРИТ был при значении выше данной величины.

В проспективной части исследования проведена сравнительная характеристика иммунного профиля у пациентов с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, в зависимости от степени тяжести заболевания и пациентов, перенесших COVID-19 без развития МВС. В обеих группах детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, было замечено снижение средних значений CD3+ Т-лимфоцитов ниже референтных значений (ОРИТ «+» - 52%, ОРИТ «-» - 54%), в то время как в контрольной группе детей с COVID-19 без МВС показатели были в пределах нормы (68%). Средние значения CD4+ Т-лимфоцитов также были ниже референтных значений в обеих группах МВС

(ОРИТ «+» и ОРИТ «-» - 25%), но не отличались статистически от группы детей с COVID-19 МВС «-» (35%).

Относительные значения цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов находились в пределах нормы у детей с МВС ОРИТ «+» (22%), в то время как в группах детей МВС ОРИТ «-» (33%) и COVID-19 МВС «-» (34%) было отмечено достоверное повышение этих клеток. В группе детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, требовавших лечения в ОРИТ, отмечалось снижение относительного количества НК-клеток до 4%, тогда как в группах сравнения эти показатели были в пределах нормы (11% и 12% соответственно).

В исследуемых группах была определена экспрессия маркера ранней активации CD25. При сравнении относительное значение экспрессии этого маркера было достоверно выше в группе детей МВС ОРИТ «+» по сравнению с детьми COVID-19 МВС «-» (5%;  $p=0,001$  и 2%;  $p=0,049$  соответственно).

В нашей работе при анализе медианы относительного значения маркера апоптоза CD95 наблюдалась слабая его экспрессия в обеих группах МВС (ОРИТ «+» - 1,5%; ОРИТ «-» - 1,4%), по сравнению с контрольной группой детей (4,6%;  $p=0,05$ ). При сравнении относительного значения экспрессии CD279 в трех группах нашего исследования не было выявлено достоверных отличий.

По результатам исследования уровней 5 цитокинов в сыворотке крови были получены следующие данные. Медиана уровня IL-2 была достоверно выше в обеих группах детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 по сравнению с контрольной группой детей COVID-19 без МВС. Медианы уровней IL-6, IL-10 и FNO были статистически значимо выше в группе детей МВС ОРИТ «+» по сравнению с группой COVID-19 МВС «-». При проведении корреляционного анализа между количеством повышенных интерлейкинов и количеством пораженных органов у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 была обнаружена умеренная прямая связь ( $p=0.011$ ).

Через 6 месяцев после заболевания у 31 ребенка с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, большинство иммунологических параметров нормализовались. Так CD3 Т-лимфоциты восстановились у 87,1% детей, но оставались пониженными у 12,9%. CD4 Т-лимфоциты восстановились у 54,8%, оставаясь пониженными у 45,2%, в то время как CD8 Т-лимфоциты оставались выше нормы у 77,4%. НК-клетки восстановились у 74,2% детей, CD19 В-лимфоциты - у 83,9%. Маркер активации CD3-HLA-DR+ был в норме у 87,1%, HLA-DR на Т-клетках - у 45,2%, маркер активации CD25 - у 90,3%, а маркер апоптоза оставался сниженным у 93,5%.

Из средств базовой терапии системные ГКС получили 91 (91%) детей, ВВИГ - 82 (82%) ребенка и только 1 (1%) ребенок получил биоинженерную иммунную терапию тоцилизумабом. Почти все пациенты (99%) получали антибактериальную терапию. Антикоагулянтная терапия применялась у 69% детей, лечение ацетилсалициловой кислотой - 28%. Медиана длительности стационарного лечения у этих детей составила 18 дней, а в группе детей, не госпитализированных в ОРИТ - 7 дней. Из 100 пациентов 94 выписались с улучшением, 6 умерли.



С учетом продолжительности катамнестического наблюдения все 94 ребенка перенесших МВС ассоциированный с SARS-CoV-2 были разделены на 3 группы:

- 1 группа, наблюдавшиеся более 2 лет (с авг. 2020 г.) - 60 (63,8%) детей;
- 2 группа, до 2 лет (с авг. 2021) - 31 (33%) детей;
- 3 группа, до 1 года (с авг. 2022 г.) – 3 (3,2%) детей.

После ретроспективного анализа амбулаторных карт, детей перенесших МВС, ассоциированный с SARS-CoV-2 было выявлено, что 25 (26,6%) детей имели госпитализации в клинику по поводу различных заболеваний. Еще у 23 (24,5%) детей имелись записи в амбулаторных картах с жалобами и симптомами со стороны различных органов и систем.

В 1-й год после перенесенного МВС, ассоциированного с SARS-CoV-2 у детей наблюдались наибольшее количество заболеваний, таких как рецидив МВС - 2 (2%), анемии - 8 (8,3%), расстройства вегетативной нервной системы (ВНС) - 10 (10,4%), аллергические высыпания- 5 (5,2%), изменение веса - 3 (3,1%), снижения зрения - 7 (7,5%) и реактивный артрит - 2(2%). На 2-м году наблюдения были выявлены следующие заболевания: расстройства ВНС - 1 (1%), изменение веса - 1 (1%), пневмонии - 2 (2%), аллергические высыпания- 2 (2%). После 2-го года наблюдения у 1 (1%) ребенка наблюдалась пневмония и у 1 (1%) аллергические высыпания.

В нашем исследовании 65% детей с МВС в острый период заболевания имели проблемы с сердечно-сосудистой системой. После перенесенного заболевания у детей при амбулаторном обследовании отмечалось статистически значимое уменьшение таких изменений на ЭХОКГ, как снижение фракции выброса левого желудочка ( $p<0,001$ ), перикардит ( $p<0,001$ ), легочная артериальная гипертензия ( $p=0,002$ ), дилатация правых и левых отделов сердца ( $p=0,046$ ), уплотнения створок клапанов сердца ( $p=0,046$ ). Однако у 1 ребенка сохранялась легочная гипертензия через 3 недели после выписки, но была незначительной (27 мм.рт.ст). Поражение КА наблюдалось у 6 (6,5%) детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2. При повторном ЭХОКГ на амбулаторном уровне умеренное расширение КА сохранялось через 2 года после выписки только у 1 ребенка.

Как при стационарном, так и при амбулаторном обследовании у половины детей с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2, наблюдались клапанные регургитации. На амбулаторном уровне отмечалось снижение частоты митральной ( $p=0,05$ ), и увеличение в 2 раза частоты регургитации легочного ( $p=0,05$ ) и трикуспидального клапана ( $p=0,002$ ). Все клапанные регургитации имели легкий или умеренный характер.

Анализ изменений на ЭКГ на амбулаторном уровне показал статистически значимое снижение частоты нарушений процессов реполяризации желудочков ( $p=0,013$ ) и замедления атриовентрикулярной проводимости ( $p=0,05$ ), но сохранении неполной блокады правой ножки пучка Гиса у большинства детей и увеличение частоты синусовых аритмий по сравнению с острым периодом заболевания, хотя разница была статистически не значимой.

## **Выводы**

1. МВС ассоциированный с SARS-CoV-2 характеризовался широким спектром клинических симптомов и вовлечением в патологический процесс 4-х и более органов и систем (70%). Пациенты в 99% имели лихорадку, в 77% - поражение ЖКТ, папулезную сыпь - 74%, конъюнктивит - 60%, поражение сердца - 65%, органов дыхания - 59% и печени - 57%. В большинстве случаев МВС протекал с выраженным болевым (70%) и отечным (60%) синдромами.

2. Основными маркерами воспалительного процесса при МВС ассоциированного с SARS-CoV-2 были: лейкоцитоз (85%), нейтрофилез (95%), лимфопения (91%), ускорение СОЭ (93%), повышение СРБ (97%), ферритина (88,9%), прокальцитонина (88,6%), Д-димера (82,4%) и IL-6 (73,3%). Выявлена корреляционная взаимосвязь между уровнем снижения тромбоцитов ( $p < 0,001$ ), повышением ферритина ( $p < 0,001$ ) и количеством органов вовлеченных в патологический процесс.

3. В 50% дети с МВС ассоциированным с SARS-CoV-2 нуждались в интенсивной и реанимационной терапии. Риск госпитализации в ОРИТ был выше в среднем в 2,7 раза у девочек, у пациентов с пневмонией, миокардитом, перикардитом, анемией и тромбоцитопенией; в 5 раз у детей с плевритом, ОПП, повышенным прокальцитонином, ЛДГ, трансаминазами и гипопроотеинемией. По данным ROC-анализа вероятность перевода в ОРИТ зависела от пороговых значений лабораторных показателей: гемоглобина (94 г/л), лейкоцитов ( $17 \times 10^9$ /л), лимфоцитов (12%), тромбоцитов ( $148 \times 10^9$ /л), СРБ (91 мг/л), ферритина (588 г/л), прокальцитонина (5,62 нг/мл).

4. Исследование иммунного ответа при МВС выявило статистически достоверное снижение CD3, CD4 Т-лимфоцитов, NK-клеток, экспрессии маркера CD95 при повышении популяции CD19+ В-лимфоцитов, HLA-DR+ на В-лимфоцитах и экспрессии маркера активации CD25. Прогностически неблагоприятными факторами явилось повышение уровня FNO ( $p = 0,003$ ) и IL-6 ( $p = 0,001$ ). Также имелась связь между риском госпитализации в ОРИТ и признаками глубокой иммунной дисфункции: высокие относительные значения В-лимфоцитов ( $p = 0,002$ ), высокая экспрессия CD3-HLA-DR+ ( $p = 0,002$ ), CD25 ( $p = 0,049$ ) и низкие относительные значения NK-клеток ( $p = 0,001$ ) у этих пациентов.

5. Динамическое исследование иммунного профиля у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2 в 3-х временных точках, выявило восстановление показателей клеточного и гуморального иммунитета у большинства пациентов через 6 месяцев от начала заболевания. Повышение относительного значения Т-лимфоцитов - CD3+ у 87% детей и CD4+ у 55% детей, NK-клеток у 74%, снижение CD19+ В-клеток в 84%, экспрессии CD3-HLA-DR+ в 87% и снижение CD25 клеток в 90%.

6. Катамнестическое исследование не выявило тяжелых осложнений после перенесенного МВС. Рецидив МВС отмечался в 2%, расстройства ВНС в 11%, расстройства органов дыхания в 14%, сенсорные нарушения в 8,6%, реактивный артрит в 2%. Со стороны ССС после МВС на ЭХОКГ наблюдались регургитации:

ТК – 50%, МК – 35% и ЛК – 19%; на ЭКГ – синусовые аритмии в 25%. Поражение КА сохранялось ко 2-му году наблюдения только у 1,7% пациентов с положительной динамикой по размерам.

### **Практические рекомендации**

1. Основными причинами тяжелого течения МВС ассоциированного с SARS-CoV-2 являются сердечная дисфункция (65%) и поражение органов дыхания (59%), что требует своевременной и ранней терапевтической интервенции для предотвращения неконтролируемой прогрессии системного воспалительного процесса и необратимого повреждения тканей.

2. При МВС ранний мониторинг ССС, регулярный лабораторный контроль ключевых показателей воспаления (тромбоциты, СРБ, ферритин, прокальцитонин, Д-димер и ЛДГ) и своевременное применение иммуносупрессивной терапии приводят к благоприятному исходу заболевания у большинства пациентов (94%).

3. Неполное восстановление клеточного и гуморального иммунитета у детей с МВС, ассоциированным с SARS-CoV-2, определяет необходимость исследования иммунного статуса в динамике (в течение последующих 2 лет).

4. Мультидисциплинарный подход и применение системных ГКС и ВВИГ является эффективной стратегией лечения МВС ассоциированного с SARS-CoV-2. Назначение ГИБП в детском возрасте ограничено и должно применяться только при сочетании высоких уровней IL-6, IL-10, FNO и маркеров воспаления.

5. Согласно модифицированного «Алгоритма динамического наблюдения детей, перенесших МВС ассоциированный с SARS-CoV-2» не требуется длительный мониторинг и динамический контроль ССС в долгосрочном периоде наблюдения. В отличие от Болезни Kawasaki при МВС ассоциированным с SARS-CoV-2 риск формирования аневризм коронарных артерий оказался не столь высоким (1,7%). В связи с чем, рекомендуется общий срок динамического наблюдения снизить с 5 до 2 лет.

**Апробация результатов диссертации.** Результаты проведенных исследований по теме диссертации доложены и обсуждены на:

– Международной научно-практической конференции «Пандемия COVID – 19 актуальные проблемы и пути решения», 12 февраля 2021г., Алматы, Казахстан;

– «COVID – 19. Клиника. Диагностика. Лечение. Профилактика», 24 февраля 2021г., Нурсултан, Казахстан.

– Международной научно-практической конференции «Школа молодых ученых», 3 апреля 2021г., Алматы, Казахстан;

– Международной научно-практической конференции «Life after COVID-19», 24 апреля 2021г., Алматы, Казахстан;

– Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы биологической безопасности в современных условиях», 22-23 сентября 2021г., Нурсултан, Казахстан;

– Международная научно-практическая конференция «Молодой исследователь: вызовы и перспективы развития современной педиатрии и детской хирургии», 22 апреля 2022г., Алматы, Казахстан;

– Научно-практическая конференция «Коморбидный пациент: мультидисциплинарный взгляд на проблему», 28 мая 2022г., Алматы, Казахстан;

– Международная научно-практическая конференция «Наука и молодежь» 25 апреля 2023 г. Алматы, Казахстан;

– Международная научно-практическая конференция «Наука и молодежь» 25 апреля 2023 г. Алматы, Казахстан;

– 1-й международный форум «Asfen For Um, Новое поколение 2023» 5-6 июня 2023г, г. Алматы, Казахстан;

– VII Международной научно-практической конференции «Аллергология и иммунология перспективы и достижения» (постерный доклад) 21-23 сентября 2023г.;

– Молодой исследователь: вызовы и перспективы развития современной педиатрии и детской хирургии 13 октября 2023г.

**Публикации по теме диссертации.** По результатам исследования опубликовано и принято к печати 11 научных работ, из них:

– в журналах, индексируемых в базе данных Scopus с не менее 25 перцентилем – 3;

– в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Республики Казахстан – 3;

– в материалах международных конференций – 4;

– получено 1 авторское свидетельство;

– разработаны и опубликованы методические рекомендации: «Диагностика и лечение мультисистемного воспалительного синдрома ассоциированного с COVID-19 у детей» (выпущена в 2020г) и утверждена РЦРЗ

**Авторское свидетельство:** «Алгоритм динамического наблюдения детей, перенесших МВС ассоциированный с SARS-CoV-2» (№43302 от 27 февраля 2024 г.).

**Личный вклад докторанта** заключается в выборе, обосновании направления исследования; создании дизайна исследования; организации и проведении всех его этапов; сборе, обработке и анализе данных; оформлении, представлении и обсуждении результатов диссертации. Лично автором проведен сбор лабораторного материала каждого пациента на всех этапах наблюдения, объем специальных методов исследования осуществлен также при личном участии диссертанта. Диссертант участвовал в организации междисциплинарных консультаций детям с подозрением на МВС ассоциированный с SARS-CoV-2, создание реестра его анализа и статистической обработки. Проведена формулировка выводов, заключения, практических рекомендаций. Автор участвовал в разработке методических рекомендаций, а также оптимизировал алгоритм катamnестического наблюдения.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 129 страницах,

состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, разделов результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, двух приложений. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 22 рисунками. Библиографический список содержит 176 источников.