

## АННОТАЦИЯ

диссертациялық жұмыс Джаксыбаева Индира Салихқызы "8D10103 - Медицина" мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алуға ұсынылған **"Балалардағы COVID-19 – бен байланысты мультисистемалық қабыну синдромының клиникалық-иммунологиялық ерекшеліктері"** тақырыбында.

### **Зерттеу тақырыбының өзектілігі**

SARS-CoV-2 жұқтырған балалар мен жасөспірімдер ауруды симптомсыз түрде өткізеді немесе ересектермен салыстырғанда ағымы жеңілрек болады, бірақ жұқтырғаннан кейін сирек кездесетін, ауыр инфекциядан кейінгі асқыну қаупі бар - SARS-CoV-2-мен байланысты мультижүйелі қабыну синдромы (МҚС) дамиды, оның ауыр ауруға COVID-19, токсикалық шок синдромы және Кавасаки ауруына ұқсас белгілері бар (БК) [Zhang Q. et al.2020]. Бұл синдром инфекцияға кешіктірілген иммундық жауап ретінде пайда болады, жағдайлардың шыңы SARS-CoV-2 инфекциясы толқынының шыңынан 3-6 аптадан кейін пайда болады.

Ауру қызбамен және жүйелі қабынумен көрінеді, нәтижесінде көптеген ағзалар жүйелерінің, соның ішінде кардиоваскулярлық, асқазан-ішек (АІЖ), тыныс алу, зәр шығару, неврологиялық, шырышты тері және гематологиялық жүйе зақымдалады [Feldstein L. R. et al. 2020]. SARS-COV-2-мен байланысты МҚС диагностикасының негізгі зертханалық критерийлері СРБ, ферритин, прокальцитонин (ПКТ), эритроциттердің тұну жылдамдығы (ЭТЖ), Д-димер сияқты қабыну маркерлерінің жоғарылауы болып табылады [Miller A. D. et al.2021].

ҚТРБ-де науқастың болуы SARS-COV-2-мен байланысты МҚС ауырлығының ең жоғары бағаланған нәтижелерінің бірі болып табылады. Жүйелі шолулар көп мүшелі зақымдануға байланысты ҚТРБ-не түсу жиілігі 50-80% және өлім-жітім 2-5% екенін көрсетті [Patel J. M. 2022]. SARS-COV-2-мен байланысты МҚС пациенттерінің көпшілігінде ҚТРБ-не жатқызудың жоғары қаупі жүрек функциясының бұзылуымен байланысты [Klumet E. et al. 2021]. Жүрек-қан тамырлары жүйесінің (ЖҚЖ) аспаптық зерттеулерінің нәтижелері көбінесе әртүрлі өзгерістерді көрсетеді. Сонымен, электрокардиограммадағы (ЭКГ) ауытқуларға синусты тахикардиясы, жүрек блокадасы және ST сегментінің спецификалық емес ауытқулары кіреді. Эхокардиограмма (ЭХОКГ) сол жақ қарыншаның (СҚ) систолалық функциясының төмендеуін көрсетуі мүмкін, лақтырылу фракциясы 55% - дан аз, клапанның регургитациясы және аневризма және кеңею сияқты коронарлық артериялардың (КА) ауытқуларын көрсетеді, бірақ олар классикалық КА-на қарағанда сирек кездеседі [Das N. et al 2023]. Аурудың клиникалық көріністерінің кең спектрін ескере отырып, неғұрлым ауыр нәтижеге байланысты факторларды анықтау, қажетті терапияны болжау және таңдау үшін маңызды.

Шетелдік авторлардың пікірінше, МҚС дамуы цитокин өндірісінің жоғарылауымен иммундық белсендіктің жоғарылауымен байланысты [Mazer

M.V. et al. 2022]. Осы ауруға арналған алғашқы иммунологиялық зерттеулерде НК жасушаларының цитопениясы сипатталған [Картер М. Дж. және басқалар. 2020]. Айрықша ерекшелігі-Т-лимфоциттердің, CD4 және CD8 Т-жасушаларының, В-лимфоциттердің жалпы санының азаюымен жеңіл және орташа ауырлықтағы лимфопения [Lee P.Y. et al. 2020].

Қазіргі иммунологиядағы перспективті бағыттардың бірі-қалыпты иммундық реакцияны жүзеге асыруда және патологияда иммунокешенді жасушаларда көрінетін ең маңызды беттік антигендердің рөлін іздеу, бағалау және ары-қарай анықтау. Аутоиммунды реакциялардың нақты патофизиологиялық механизмі мен даму қаупі әлі анықталмағанымен, көпөлшемді иммунологиялық әдістердің мүмкіндіктерін пайдаланатын зерттеу нәтижелері патогенетикалық механизмдерді нақтылауға, сондай-ақ нақты диагностикалық және болжамдық тәсілдерді көрсетуге мүмкіндік береді. Жоғарыда айтылғандарды ескере отырып, біздің зерттеуімізде біз SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС бар емделушілерде бұрын осы науқастарда басқа зерттеулерде бағаланбаған активтендіру маркерлерінің (HLA-DR, CD25), иммунорегуляцияның(CD279) және апоптоздың (CD95) экспрессиясын анықтадық.

Осылайша, SARS-COV-2-мен байланысты МҚС диагностика мен емдеу тұрғысынан жан-жақты зерттеуді қажет ететін ауыр патологиялық жағдай. Бұл аурудың терапиясы гиперактивті иммундық жауап пен цитокиндік дауылды басуға бағытталған. Таңдаулы препараттар - жүйелік глюкокортикостероидтарды (ГКС), тамырішілік иммуноглобулиндерді (ТИИГ), сондай-ақ биологиялық препараттарды қамтитын моно немесе комбинирленген схемалар түріндегі иммуномодуляторлар [Irfan O. et al. 2021].

ЖҚЖ зақымдануының жоғары пайызын және аурудың салыстырмалы түрде жақында пайда болуын ескере отырып, ықтимал асқынуларды анықтау үшін осы науқастарды катамнезде бақылау да өзекті болып табылады, өйткені ұзақ мерзімді әсерлер туралы бар деректер шектеулі.

**Зерттеудің мақсаты:** Қазақстан Республикасындағы балаларда SARS – CoV-2-мен байланысты мультижүйелі қабыну синдромы ағымының клиникалық-иммунологиялық ерекшеліктерін зерделеу.

#### **Зерттеу тапсырмалары**

1. Балалардағы SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС клиникалық және зертханалық белгілерін анықтау.

2. Аурудың ауырлығына әсер ететін қауіп факторларын анықтау және SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС пациенттерінің ҚТРБ-не жатқызу ықтималдығына ROC талдауын жүргізу.

3. Аурудың ауырлығына және МҚС дамымаған COVID-19-бен ауыратын науқастарға байланысты, SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС бар балалар арасындағы иммундық жауаптың жай-күйін салыстырмалы түрде зерттеу.

4. 3 уақыт нүктесінде (жедел кезең, 3 және 6 айдан кейін) SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС бар балаларда жасушалық және гуморальдық иммунитетті динамикалық зерттеу жүргізу.

5. Бастан өткерген МҚС-нан кейін катамнездегі балалардың денсаулық жағдайын зерттеу және SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС реконвалесценттерін динамикалық бақылау алгоритмін өзгерту.

#### **Ғылыми жаңалық**

1. ҚР – да алғаш рет SARS-CoV-2-мен байланысты жаңа педиатриялық мультижүйелік қабыну синдромының клиникалық-зертханалық ерекшеліктері мен ағымы зерттелді.

2. SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС бар балалардағы иммундық Профильді кешенді зерттеу (жасушалық байланыс көрсеткіштерін, иммуноглобулиндер мен цитокиндердің деңгейін анықтау) алғаш рет жүргізілді.

3. Алғаш рет катамнезде (2 және одан да көп жыл) SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС-нан кейін балалардың денсаулығы зерттелді.

#### **Тәжірибелік маңыздылығы**

1. COVID-19 пандемиясы кезеңінде SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС ағымының клиникалық және иммунологиялық ерекшеліктерін кешенді зерттеу, бірінші ауру анықталған сәттен бастап пациенттердің тіркелімін жасау және зерттеудің аралық және түпкілікті нәтижелерін талдау осы патологиясы бар балаларға уақтылы медициналық көмек көрсетуге мүмкіндік берді.

2. Жасушалық және гуморальдық иммунитеттің өзгеруін зерттеу SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС патогенезіндегі иммундық дисрегуляцияның рөлін дәлелдеді.

3. 2 жылдан астам кезеңдегі катамнестикалық зерттеулер аурудан кейінгі ұзақ мерзімді әсерлерді анықтады, бұл SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС-мен ауыратын балаларды динамикалық бақылау алгоритмін оңтайландыруға негіз болды.

#### **Зерттеу әдістері.**

Біз үш кезеңді біріктірілген ретроспективті және проспективалық зерттеу жүргіздік ("С. Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ" КЕАҚ IRB №1147 жергілікті этикалық комиссиясының қорытындысы). Зерттеуге қатысуға балалардың ата-аналарының жазбаша ерікті ақпараттандырылған келісімі алынды.

Зерттеу материалдары ҚР 15 өңірлік балалар медициналық ұйымдарынан жиналды. 2020 жылдың 1 тамызынан 2023 жылдың 1 тамызына дейін Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығының жетекшілігімен ZOOM платформасы арқылы МҚС күдікті балаларға 285 кеңес берілді, диагноз 100 пациентке расталды.

Барлық пациенттер үшін жеке тіркеу картасы жасалды, оған мынадай көрсеткіштер кірді: эпидемиология, клиника, зертханалық және аспаптық зерттеулер, терапия.

#### **Клиникалық зерттеу әдістері**

1. Инфекциялық агентті анықтауға арналған зерттеулер (SARS-CoV-2-ге ПТР және ИФА).

2. ЖҚА, биохимиялық зерттеулер (АЛТ, АСТ, жалпы ақуыз, альбумин, креатинин, мочевина, амилаза, IL-6, СФ, КФК, ЛДГ).

3. Қабыну маркерлері (ферритин, прокальцитонин, СРБ, фибриноген, Д-

димер, ЭТЖ).

Медициналық карталардағы зертханалық көрсеткіштердің ең жоғары мәндері (ең жоғары және ең төменгі) статистикалық өңдеу үшін дерекқорға енгізілді.

### ***Иммунологиялық зерттеу әдістері***

Иммунологиялық зерттеу материалы шынтак венасынан алынған веноздық қан болды.

Иммунологиялық зерттеу FacsCANTOII (Becton Dickinson, USA) ағындық цитофлуориметрінде ағындық цитометрия әдісімен жүргізілді. Зерттеуде келесі антиденелер панелі қолданылды: CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, ИРИ, CD25, CD95, CD279.

Жалпы анықтау иммуноглобулиндердің барлық кластарының популяциясы ИХЛА әдісімен анықталды, "Abbott Laboratories, АҚШ" компаниясының реактивтер жиынтығы пайдаланылды және талдау сертификатталған "ARCHITECT" анализаторында (АҚШ) жүргізілді.

Цитокиндердің саны (IL-1b, IL-2, IL-6, IL-10, FNO) нұсқаулыққа сәйкес реагенттер жиынтығына сәйкес "Вектор Бест" компаниясының реагенттер жиынтығының көмегімен иммуноферменттік талдау әдісімен анықталды. Зерттеу "Stat Fax-2100" (АҚШ) анализаторымен сертификатталған жабдықта жүргізілді.

Қан сарысуындағы SARS-CoV-2 IgM және IgG антиденелерін анықтау үшін реагенттер жиынтығымен бірге берілген нұсқауларға сәйкес "Вектор Бест" компаниясының реагенттер жиынтығын пайдалана отырып, иммуноферментативті талдау әдісі қолданылды. Талдау сертификатталған "Stat Fax-2100" (АҚШ) анализаторында жүргізілді.

Негізгі топта иммуноглобулиндер мен интерлейкиндерді анықтау аурудың жедел кезеңінде 35 балада және шығарылғаннан кейін 6 айдан кейін 31 балада жүргізілді. Бақылау тобында бұл зерттеу бір рет жүргізілді.

Катамнестикалық бақылауға 94 пациенттің амбулаториялық карталарын ретроспективті талдау Damumed электронды жүйесі кірді. 58 балада ЭХОКГ және 59 балада ЭКГ деректері зерттелді. Аурудың жедел кезеңінде және амбулаториялық бақылау кезеңінде ЭХОКГ және ЭКГ динамикасына салыстырмалы талдау жүргізілді

### ***Статистикалық талдау***

Зерттеу Stat Tech V. 2.4.5 бағдарламасын қолдана отырып статистикалық талдауды қамтыды. Сандық деректер орташа, стандартты ауытқулармен, медианалармен және квантильдермен сипатталған үлестірудің қалыпты деңгейіне талданды. Категориялық деректер абсолютті мәндер мен пайыздарда берілген. Топтарды салыстыру үшін Стьюденттің t критерийі, Манн-Уитнидің U критерийі, Пирсонның хи-квадраты және Фишердің дәл критерийі, сондай-ақ Спирменнің корреляция коэффициенті және Рос қисықтары қолданылды. Бірнеше салыстыру үшін дисперсиялық талдау, Тьюки, Геймс-Хоуэлл, Краскел-Уоллис және Данн критерийлері қолданылды. Байланысты үлгілер үшін МакНемар мен Уилкоксон сынақтары қолданылды. Графикалық көрініс

Microsoft Excel және Prism 8 арқылы орындалады. Маңыздылық деңгейі  $p < 0.05$ -ке орнатылған.

**Зерттеу нысаны:**

Ретроспективті зерттеуге SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС бар 100 пациент кірді.

**Перспективалық зерттеу топтарының сипаттамасы**

Зерттеуге 50 пациент кірді.

**Негізгі топ:**

**1-топ:** SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС бар балалар ҚТРБ-не жатқызылған (ҚТРБ "+" МҚС) 20 бала.

**2-топ:** SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС бар балалар ҚТРБ-не жатқызылмаған (ҚТРБ "-" МҚС) 15 бала.

**Бақылау тобы:** ИФА– 15 (COVID-19 МҚС"-") деректері бойынша COVID-19 жұқтырған шартты түрде сау балалар.

**Қосу критерийлері:**

- зерттеуге қатысуға келісім беру (ата-аналардың жазбаша хабардар етілген келісімі);
- SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС диагнозы қойылған республикалық дисциплинааралық сарапшылар тобы бар балалар;
- ИФА мәліметтері бойынша COVID - 19 жұқтырған шартты түрде сау балалар;
- жасы 18 жасқа толмаған балалар.

**Алып тастау критерийлері:**

- зерттеуге қатысудан бас тарту (пациенттің ата-анасынан жазбаша ақпараттық келісімнің болмауы);
- сараптама тобының кеңесінен кейін SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС диагнозы қойылмаған балалар;
- SARS-CoV-2-ге ИФА IgM, IgG теріс балалар;
- жасы 18 жастан асқан балалар.

**Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер:**

1. SARS-CoV-2 әсерінің нәтижесінде педиатриялық МҚС-ауыр постинфекционды ауру, иммундық реттелуі кешіктірілген және тұрақты қызба түріндегі клиникалық белгілердің кең спектрі (99%) және өмірлік маңызды ағзалар мен жүйелердің патологиялық процеске 70% қатысуы (4 және одан да көп).

2. МҚС ауырлық дәрежесін және қарқынды терапияға қажеттіліктің артуын анықтайтын маңызды болжаушылар тыныс алу және кардиологиялық асқынулар, БЖЗ және анемия, тромбоцитопения, ПКТ, ЛДГ, трансаминазалар, гипопротеинемия түріндегі зертханалық көрсеткіштердің өзгеруі болды, бұл пациенттердің 50% МҚС ауыр ағымына ықпал етті.

3. МҚС пациенттеріндегі иммундық профильді зерттеу CD3, CD4 Т-лимфоциттердің, NK-жасушалардың төмендеуі, CD19+ В - лимфоциттер популяциясының жоғарылауы кезінде CD95 апоптоз маркерінің экспрессиясы, В-лимфоциттердегі HLA-DR+ және CD25 белсендіру маркерінің экспрессиясы

түріндегі өзгерістерді анықтады, бұл балаларда осы патологияның дамуында иммундық дезрегуляцияның болуын патогенетикалық негіздейді.

4. Салыстырмалы талдау нәтижелері бойынша ауыр ағымы бар МҚС (ҚТРБ+) тобын МҚС (ҚТРБ-) балалармен салыстырғанда аса ауыр иммундық бейінде неғұрлым елеулі өзгерістер анықталды. Бұл факт осы пациенттерде ҚТРБ-не жатқызу қаупі мен терең иммундық дисфункция белгілері арасында байланыс бар екенін көрсетеді.

5. ТИИГ және ГКС-пен біріктірілген иммуносупрессивті терапия 94% SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС бар балаларда тиімді болды және пациенттердің көпшілігінде жасушалық және гуморальдық иммунитеттің қалпына келуіне әкелді.

6. 2% SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС-нан кейінгі балаларда рецидив, әртүрлі соматикалық аурулар және ЖҚЖ функциясының бұзылуы болды, бұл олардың денсаулық жағдайын бақылау және 2 жыл бойы динамикалық бақылау қажеттілігін көрсетеді.

#### **Зерттеу нәтижелері.**

SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС барлық жастағы балаларда дамыды, топта 5 жасқа дейінгі балалар басым болды. Ауруханаға жатқызу кезіндегі орташа жас 6 жасты құрды (Min-10 күн; Max-17 жас; IQR 3-10 жас). Ұлдардың жынысы бойынша 69 (69%), қыздарға қарағанда 31 (31%) көп болды.

Біздің зерттеуімізде МҚС пациенттерінде көптеген органдардың зақымдануы байқалды. Объективті тексеру және зертханалық көрсеткіштердің өзгеруі бойынша SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС-ның ең көп таралған көріністері қызба (99%), асқазан-ішек жолдарының зақымдануы (77%), бөртпе (74%), ауыз қуысының шырышты қабығының өзгеруі (66%), ауырсыну және (70%) ісіну (60%) синдромдары болды, конъюнктивит (60%), жүректің зақымдануы (65%), тыныс алу органдары (59%) және бауырдың зақымдануы (57%). Сирек кездесетіндер: неврологиялық симптомдар (46%), лимфаденопатия (25%), ЖБЗ (21%), тромбоздар (4%).

Балалардың көпшілігі жалпы қан анализінде қабыну процесін көрсететін өзгерістерді көрсетті: лейкоцитоз (85%), нейтрофилез (95%), лимфопения (91%), жеделдетілген ЭТЖ (93%), сондай-ақ анемия (70%) және тромбоцитопения (53%). Қабынудың негізгі маркерлерінің жоғарылауы анықталды: С-реактивті ақуыз (98%), ферритин (88,9%), прокальцитонин (88,6%), IL-6 (73,3%) және Д-димер (82,4%). Биохимиялық қан анализіндегі басқа өзгерістерге гипопропротеинемия (79%), гипоальбуминемия (77,4%), АЛат (59%), АСаТ (65%), жалпы билирубин (18%) деңгейінің жоғарылауы және креатинин (21%) және мочевины (25%) жоғарылауы кірді.

SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС бар 100 пациенттің 50-і жағдайдың ауырлығы бойынша ҚТРБ жағдайында қарқынды терапияны қажет етті. Аурудың ауырлығына әсер ететін қауіп факторларын анықтау мақсатында біз клиникалық және зертханалық көріністерді ескере отырып, мүмкіндік қатынасын есептедік.  $P=0,046$  (МҚ 2,4; 95% СА: 1,1 – 6), пневмониямен ауыратын балалар  $p=0,022$  (МҚ 2,6; 95% СА: 1,1 – 6), плевритпен  $p<0,001$  (МҚ 7;

95% СА: 2,8 – 17,2), миокардитпен ауруханаға жатқызылды  $p=0,013$  (МҚ 3,3; 95% СА: 1,3 – 8,4), перикардит  $p=0,003$  (МҚ 2,7; 95% СА: 1,6-6,7), ЖБЗ  $p<0,001$  (МҚ 6; 95% СА: 1,9-19,4), анемия  $p=0,029$  (МҚ 2,7; 95% СА: 1,1 – 6,6), тромбоцитопения  $p=0,002$  (МҚ 3,6; 95% СА: 1,6 – 8,4), жоғары прокальцитонин  $p=0,022$  (МҚ 6,1; 95% СА: 1,2-30,2), ЛДГ  $p=0,024$  (МҚ 3,9; 95% СА: 1,2 – 13,2), АЛат  $p<0,001$  (МҚ 5; 95% СА: 2,1 – 11,1) және АСаТ  $p<0,001$  (МҚ 6; 95% СА: 3,5– 19,4), гипопротеинемия  $p=0,008$  (МҚ 4,2; 95% СА: 1,4 – 12,8).

ROC талдауының көмегімен барлық зертханалық көрсеткіштер бағаланды. Төменде статистикалық маңызды мәні бар болжамды модельдер ғана берілген.

-Лейкоциттер: шекті мәні  $17 \times 10^9 / л$ , сезімталдығы - 59%, ерекшелігі- 58%, AUC - 0,640 (95% СА: 0,531 – 0,748),  $p = 0,017$ . ҚТРБ-не жатқызу лейкоциттердің мәні берілген мәннен жоғары немесе оған тең болған кезде болжанған;

-Лимфоциттер: шекті мәні 12%, сезімталдығы - 64,7%, ерекшелігі - 60,4%, AUC - 0,624 (95% СА: 0,514 – 0,735),  $p = 0,033$ , ҚТРБ-не жатқызу қаупі осы мәннен төмен болған кезде болды;

-Гемоглобин мөлшері: шекті мәні 94 г/л, сезімталдығы-64,7%, ерекшелігі- 68,2%, AUC-0,708 (95% СА: 0,606-0,811),  $p < 0,001$ , ҚТРБ-не жатқызу қаупі осы мәннен төмен болған кезде болды;

-Тромбоциттер: шекті мәні  $148 \times 10^9 / л$ , сезімталдығы-67,6%, ерекшелігі- 68,8%, AUC-0,703 (95% СА: 0,600-0,806),  $p<0,001$ , ҚТРБ-не жатқызу қаупі осы мәннен төмен болған кезде болды;

-СРБ мөлшері: шекті мәні 91 мг/л, сезімталдығы-58,8%, ерекшелігі-66,7%, AUC-0,625 (95% СА: 0,514-0,735),  $p = 0,033$ , ҚТРБ-не жатқызу қаупі осы мәннен жоғары болған кезде болды;

-Ферритин мөлшері: шекті мәні - 588 г/л, сезімталдығы - 60,1%, ерекшелігі - 64,6%, AUC - 0,682 (95% СА: 0,569 – 0,796),  $p = 0,004$ , ҚТРБ-не жатқызу қаупі осы мәннен жоғары болған кезде болды;

-Прокальцитонин мөлшері: шекті мәні 5,62 нг/мл, сезімталдығы-63,6%, ерекшелігі-64,2%, AUC – 0,690 (95% СА: 0,581-0,800),  $p = 0,002$ , ҚТРБ-не жатқызу қаупі осы мәннен жоғары болған кезде болды.

Зерттеудің перспективалық бөлігінде аурудың ауырлығына және МҚС дамымаған COVID-19-мен ауыратын науқастарға байланысты SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС бар науқастарда иммундық профильдің салыстырмалы сипаттамасы жасалды. SARS-CoV-2-мен байланысты МҚҰ бар балалардың екі тобында да CD3+ Т лимфоциттерінің орташа мәндерінің анықтамалық мәндерден төмен төмендеуі байқалды (ҚТРБ "+" - 52%, ҚТРБ " - " - 54%), ал МҚС жоқ COVID-19 бар балалардың бақылау тобында көрсеткіштер қалыпты шегінде болды (68%). CD4+ Т лимфоциттерінің орташа мәндері МҚС екі тобындағы анықтамалық мәндерден де төмен болды (ҚТРБ "+" және ҚТРБ " - " - 25%), бірақ статистикалық тұрғыдан COVID-19 МҚС " - " (35%) бар балалар тобынан ерекшеленбеді.

Цитотоксикалық CD8+ Т лимфоциттерінің салыстырмалы мәндері ҚТРБ

МҚС "+" (22%) бар балаларда қалыпты шектерде болды, ал ҚТРБ МҚС "-" (33%) және COVID-19 МВС "-" (34%) балалар топтарында бұл жасушалардың сенімді өсуі байқалды. SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС-мен ауыратын балалар тобында ЖРВИ-де емдеуді қажет ететін НК жасушаларының салыстырмалы санының 4% - ға дейін төмендеуі байқалды, ал салыстыру топтарында бұл көрсеткіштер қалыпты шектерде болды (сәйкесінше 11% және 12%).

Зерттеу топтарында CD25 ерте активтендіру маркерінің экспрессиясы анықталды. Салыстыру кезінде осы маркер экспрессиясының салыстырмалы мәні ҚТРБ МҚС балалар тобында COVID-19 МҚС " - " балаларымен салыстырғанда "+" жоғары болды (сәйкесінше 5%;  $p=0,001$  және 2%;  $p=0,049$ ).

Біздің жұмысымызда CD95 апоптоз маркерінің салыстырмалы мәнінің медианасын талдау кезінде балалардың бақылау тобымен салыстырғанда (4,6%;  $p=0,05$ ) МҚС - ның екі тобында ("+"ҚТРБ-1,5%; " - " ҚТРБ-1,4%) оның әлсіз көрінісі байқалды. Біздің зерттеудің үш тобында CD279 экспрессиясының салыстырмалы мәнін салыстыру кезінде сенімді айырмашылықтар анықталған жоқ.

Қан сарысуындағы 5 цитокин деңгейін зерттеу нәтижелері бойынша келесі мәліметтер алынды. IL-2 деңгейінің медианасы SARS-COV-2-мен байланысты МҚС бар балалардың екі тобында да COVID-19 балаларының бақылау тобымен салыстырғанда айтарлықтай жоғары болды, IL-6, il-10 және FNO деңгейлерінің барлық Медианалары ҚТРБ МҚС балалар тобында "+" тобымен салыстырғанда статистикалық тұрғыдан айтарлықтай жоғары болды COVID-19 МҚС "-". SARS-COV-2-мен байланысты МҚС бар балаларда жоғары интерлейкиндердің саны мен зардап шеккен органдардың саны арасында корреляциялық талдау жүргізу кезінде орташа тікелей байланыс анықталды ( $p=0.011$ ).

Аурудан 6 ай өткен соң, SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС бар 31 балада иммунологиялық параметрлердің көпшілігі қалыпқа келді. Осылайша CD3 Т лимфоциттері балалардың 87,1% - қалпына келді, бірақ 12,9% - да төмен болып қалды. CD4 Т лимфоциттері 54,8% - да қалпына келді, 45,2% - да төмендеді, ал CD8 Т лимфоциттері 77,4%-да қалыптыдан жоғары болды. НК жасушалары балалардың 74,2%-қалпына келді, CD19 В лимфоциттері 83,9% - да қалпына келді. CD3-HLA-DR+ белсендіру маркері 87,1%, Т-жасушалардағы HLA-DR 45,2%, cd25 белсендіру маркері 90,3%, ал апоптоз маркері 93,5% төмендеді.

Негізгі терапия құралдарының ішінен жүйелік ГКС 91 (91%) бала, ТИГ - 82 (82%) бала және тек 1 (1%) бала тоцилизумабпен биоинженерлік иммундық терапия алды. Пациенттердің барлығы дерлік (99%) антибактериалдық терапия алды. Антикоагулянттық терапия балалардың 69% - да, ацетилсалицил қышқылымен емдеу 28% - да қолданылды. Бұл балаларда стационарлық емдеу ұзақтығының медианасы 18 күнді, ал ҚТРБ - не жатқызылмаған балалар тобында-7 күнді құрады. 100 пациенттің 94-і жақсарып, 6-ы қайтыс болды.

Катамнестикалық бақылаудың ұзақтығын ескере отырып, SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС-нан өткен барлық 94 бала 3 топқа бөлінді:

-1 топ 2 жылдан астам уақыт бойы байқалған (тамыз айынан бастап. 2020 ж.) - 60 (63,8%) бала;



-2 топ, 2 жасқа дейін (тамыз айынан бастап. 2021) - 31 (33%) балалар;

-3 топ, 1 жасқа дейін (тамыз айынан бастап. 2022 ж.) - 3 (3,2%) бала.

Амбулаториялық карталарды ретроспективті талдаудан кейін SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС-нан өткен Балалардың 25 (26,6%) әртүрлі ауруларға байланысты клиникаға жатқызылғаны анықталды. Тағы 23 (24,5%) балада амбулаториялық карталарда әртүрлі органдар мен жүйелердің шағымдары мен белгілері бар жазбалар болды.

SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС - нан кейінгі 1 - ші жылы балаларда МҚС - қайталануы 2 (2%), анемия - 8 (8,3%), вегетативті жүйке жүйесінің бұзылуы (ВНЖ) - 10 (10,4%), аллергиялық бөртпелер-5 сияқты аурулардың ең көп саны байқалды (5,2%), салмақтың өзгеруі - 3 (3,1%), көру қабілетінің төмендеуі - 7(7,5%) және реактивті артрит - 2 (2%). Бақылаудың 2 - ші жылында келесі аурулар анықталды: ВНЖ бұзылыстары 1 (1%), салмақтың өзгеруі - 1 (1%), пневмония - 2 (2%), аллергиялық бөртпелер - 2 (2%). 2 жылдық бақылаудан кейін 1 (1%) балада пневмония және 1 (1%) аллергиялық бөртпелер болды.

Біздің зерттеуімізде аурудың жедел кезеңінде МҚС бар балалардың 65% - кардиоваскулярлық жүйеде проблемалар болды. Балаларда бастан өткерген аурудан кейін амбулаториялық тексеру кезінде ЭХОКГ-да сол жақ қарыншаның лақтыру фракциясының төмендеуі ( $p < 0,001$ ), перикардит ( $p < 0,001$ ), өкпе артериялық гипертензиясы ( $p = 0,002$ ), оң және сол жақ жүрек бөлімдерінің кеңеюі ( $p = 0,046$ ), жүректің қақпақшаларының тығыздалуы сияқты өзгерістерінің статистикалық маңызды төмендеуі байқалды ( $p = 0,046$ ). Алайда, 1 бала шығарылғаннан кейін 3 аптадан кейін өкпе гипертензиясын сақталды, бірақ маңыздылығы аз болды (27 мм.сын. бағ.ст). SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС бар 6 (6,5%) балада КА зақымдануы байқалды. Ауруханадан шығарылғаннан кейін амбулаториялық деңгейде қайталанған ЭХОКГ кезінде КА-ның орташа кеңеюі тек 1 балада 2 жылдан кейін сақталды.

Стационарлық және амбулаториялық тексеру кезінде SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС бар балалардың жартысында клапанның регургитациясы байқалды. Амбулаториялық деңгейде митральды қақпақшаның регургитациясының жиілігінің төмендеуі ( $p = 0,05$ ) және өкпе ( $p = 0,05$ ) және трикуспидальды ( $p = 0,002$ ) қақпақшаның регургитациясы жиілігінің 2 есе артуы байқалды. Барлық қақпақша регургитациялары жеңіл және орташа сипатта болды.

Амбулаториялық деңгейде ЭКГ өзгерістерін талдау қарыншалық реполяризация процестерінің бұзылу жиілігінің статистикалық маңызды төмендеуін көрсетті ( $p = 0,013$ ) және атриовентрикулярлық өткізгіштіктің баяулауы ( $p = 0,05$ ), бірақ балалардың көпшілігінде Гис шоғырының оң аяғының толық емес блокадасының сақталуы және аурудың жедел кезеңімен салыстырғанда синустық аритмиясының жоғарылауын көрсетті, дегенмен айырмашылық статистикалық тұрғыдан маңызды емес.

### **Қорытындылар**

1. SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС клиникалық белгілердің кең спектрімен және патологиялық процеске 4 немесе одан да көп ағзалар мен

жүйелердің қатысуымен сипатталды (70%). Науқастардың 99% - да қызба, 77% - да асқазан - ішек жолдарының зақымдануы, 74% - да папулезді бөртпе, 60% - да конъюнктивит, 65% - да жүректің зақымдануы, 59% - да тыныс алу жүйесі және 57% - да бауыр зақымдануы болды. Көп жағдайда МҚС айқын ауырсыну (70%) және ісіну (60%) синдромдарымен жүрді.

2. SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС-дағы қабыну процесінің негізгі маркерлері: лейкоцитоз (85%), нейтрофилез (95%), лимфопения (91%), ЭТЖ жылдамдауы (93%), СРБ (97%), ферритин (88,9%), прокальцитонин (88,6%), Д-димера (82,4%) және IL-6 (73,3%) жоғарылауы. Тромбоциттердің төмендеу деңгейі ( $p < 0,001$ ), ферритиннің жоғарылауы ( $p < 0,001$ ) және патологиялық процеске қатысатын ағзалар саны арасындағы корреляциялық байланыс анықталды.

3. 50%-да SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС бар балалар қарқынды және реанимациялық терапияны қажет етті. ҚТРБ-не жатқызу қаупі қыздарда, пневмония, миокардит, перикардит, анемия және тромбоцитопениямен ауыратын науқастарда орта есеппен 2,7 есе жоғары болды; плеврит, БЖЗ, прокальцитонин, ЛДГ, трансаминазалар және гипопротеинемиямен балаларда 5 есе жоғары. ROC талдауы бойынша ҚТРБ-не ауысу ықтималдығы зертханалық көрсеткіштердің шекті мәндеріне байланысты болды: гемоглобин (94 г/л), лейкоциттер ( $17 \times 10^9 / л$ ), лимфоциттер (12%), тромбоциттер ( $148 \times 10^9 / л$ ), СРБ (91 мг/л), ферритин (588 г / л), прокальцитонин (5,62 нг/мл).

4. МҚС-дағы иммундық жауапты зерттеу CD3, CD4 Т лимфоциттерінің, NK жасушаларының, CD19+ В лимфоциттерінің популяциясының жоғарылауындағы CD95 маркерінің экспрессиясының, В лимфоциттеріндегі HLA-DR+ және CD25 активтендіру маркерінің экспрессиясының статистикалық сенімді төмендеуін анықтады. Болжамды қолайсыз факторлар FNO ( $p = 0,003$ ) және IL-6 ( $p = 0,001$ ) деңгейінің жоғарылауы болды. Сондай-ақ, ҚТРБ-не жатқызу қаупі мен терең иммундық дисфункция белгілері арасында байланыс болды: осы науқастарда В лимфоциттерінің жоғары салыстырмалы мәндері ( $p = 0,002$ ), CD3-HLA-DR+ жоғары экспрессиясы ( $p = 0,002$ ), CD25 ( $p = 0,049$ ) және NK жасушаларының төмен салыстырмалы мәндері болды ( $p = 0,001$ ).

5. 3 уақыт нүктесінде SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС бар балалардағы иммундық профильді динамикалық зерттеу аурудың басталуынан 6 ай өткен соң пациенттердің көпшілігінде жасушалық және гуморальдық иммунитеттің қалпына келуін анықтады. Т-лимфоциттердің салыстырмалы мәнінің жоғарылауы - балалардың 87% -3 CD3+ және балалардың 55% - CD4+, 74% NK жасушалары, 84%-да CD19+ В жасушаларының төмендеуі, 87%-да CD3-HLA-DR+ экспрессиясы және 90% - да CD25 жасушаларының төмендеуі анықталды.

6. Катамнестикалық зерттеу МҚС - нан кейін ауыр асқынуларды анықтаған жоқ. МҚС қайталануы 2% - да, ВНЖ 11% - да, тыныс алу органдарының бұзылуы 14% - да, сенсорлық бұзылулар 8,6% - да, реактивті артрит 2% - да байқалды. МҚС-нан кейін ЖҚЖ тарапынан ЭХОКГ – да регургитация байқалды: ТҚ – 50%, МҚ – 35% және ӨҚ – 19%; ЭКГ-да-синустық аритмия 25%. КА зақымдануы бақылаудың 2-ші жылына дейін оң

динамикасы бар пациенттердің тек 1,7% сақталды.

### **Тәжірибелік ұсыныстар**

1. SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС ауыр ағымының негізгі себептері жүрек дисфункциясы (65%) және тыныс алу мүшелерінің зақымдануы (59%) болып табылады, бұл жүйелі қабыну процесінің бақыланбайтын прогрессиясын және тіндердің тұрақты зақымдануын болдырмау үшін уақтылы және ерте терапевтік араласуды қажет етеді.

2. МҚС кезінде ЖҚЖ-н ерте мониторингі, қабынудың негізгі көрсеткіштерін (тромбоциттер, СРБ, ферритин, прокальцитонин, Д-димер және ЛДГ) тұрақты зертханалық бақылау және иммуносупрессивті терапияны уақтылы қолдану пациенттердің көпшілігінде аурудың қолайлы нәтижесіне әкеледі (94%).

3. SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС бар балалардағы жасушалық және гуморальдық иммунитеттің толық қалпына келмеуі иммундық мәртебені динамикада зерттеу қажеттілігін анықтайды (келесі 2 жыл ішінде).

4. Мультидисциплинарлық тәсіл және жүйелік ГКС және ТИГ қолдану SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС емдеудің тиімді стратегиясы болып табылады. Балалық шақтағы ГИБП-ды тағайындау шектеулі және оны ІІ-6, ІІ-10, FNO және қабыну маркерлерінің жоғары деңгейлерінің үйлесімі кезінде ғана қолдану керек.

5. Модификацияланған "SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС-н бастан өткерген балаларды динамикалық бақылау алгоритміне" сәйкес ұзақ мерзімді бақылау кезеңінде ЖҚЖ ұзақ мерзімді бақылау және динамикалық бақылау қажет емес. SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС-дағы Кавасаки ауруынан айырмашылығы, коронарлық артерия аневризмаларының пайда болу қаупі онша жоғары емес (1,7%). Осыған байланысты динамикалық бақылаудың жалпы мерзімін 5 жылдан 2 жылға дейін төмендету ұсынылады.

**Диссертация нәтижелерін апробациялау.** Диссертация тақырыбы бойынша жүргізілген зерттеулердің нәтижелері баяндалды және талқыланды:

- "COVID-19 пандемиясы өзекті мәселелер және шешу жолдары" халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында, 12 ақпан 2021ж., Алматы, Қазақстан;

- «COVID – 19. Клиникасы. Диагностикасы. Емдеу. Алдын алу», 24 ақпан 2021ж., Нұрсұлтан, Қазақстан.

- "Жас ғалымдар мектебі" Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында, 3 сәуір 2021ж., Алматы, Қазақстан;

- "Life after COVID-19" Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында, 24 сәуір 2021ж., Алматы, Қазақстан;

- "Қазіргі жағдайдағы биологиялық қауіпсіздіктің өзекті мәселелері" Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында, 22-23 қыркүйек 2021ж., Нұрсұлтан, Қазақстан;

- "Жас зерттеуші: қазіргі заманғы педиатрия мен балалар хирургиясының

қиындықтары мен даму перспективалары" Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында, 22 Сәуір 2022ж., Алматы, Қазақстан;

- "Коморбидті пациент: мәселеге көпсалалы көзқарас" ғылыми-тәжірибелік конференциясында, 28 мамыр 2022ж., Алматы, Қазақстан;

- "Ғылым және жастар" Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында 25 сәуір 2023 ж. Алматы, Қазақстан;

- "Ғылым және жастар" Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында 25 сәуір 2023 ж. Алматы, Қазақстан;

- "Asfen for Um, жаңа буын 2023" 1-ші Халықаралық форумында 5-6 маусым 2023 ж, Алматы қ., Қазақстан;

- "Аллергология және иммунология перспективалары мен жетістіктері" VII Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында (постерлік баяндама) 21-23 қыркүйек 2023 жылғы;

- Жас зерттеуші: қазіргі педиатрия мен балалар хирургиясының қиындықтары мен даму перспективалары 13 қазан 2023 ж.

**Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар.** Зерттеу нәтижелері бойынша 11 ғылыми жұмыс жарияланды және баспаға қабылданды, оның ішінде:

- Scopus деректер базасында индекстелетін журналдарда кемінде 25 процентиль-3;

- Қазақстан Республикасының Білім және ғылым саласындағы сапаны қамтамасыз ету Комитеті ұсынған журналдарда-3;

- халықаралық конференция материалдарында-4;

- 1 авторлық куәлік алынды;

- әдістемелік ұсынымдар әзірленді және жарияланды: "Балалардағы COVID-19-бен байланысты мультисистемалық қабыну синдромын диагностикалау және емдеу" (2020 жылы шығарылған) және ДДРО бекіткен;

**Авторлық куәлік:** "SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС бастан өткерген балаларды динамикалық бақылау алгоритмі " (№43302 27 ақпан 2024 жыл).

**Докторанттың жеке үлесі** зерттеу бағытын таңдау, негіздеу; зерттеу дизайнын құру; оның барлық кезеңдерін ұйымдастыру және өткізу; деректерді жинау, өңдеу және талдау; диссертация нәтижелерін жобалау, ұсыну және талқылау болып табылады. Автордың өзі бақылаудың барлық кезеңдерінде әр пациенттің зертханалық материалын жинады, арнайы зерттеу әдістерінің көлемі диссертацияның жеке қатысуымен де жүзеге асырылды. Диссертация SARS-CoV-2-мен байланысты МҚС күдікті балаларға дисциплинаарлық консультациялар ұйымдастыруға, оны талдау және статистикалық өңдеу тізілімін құруға қатысты. Қорытындылар қалыптастыру, қорытындылар, тәжірибелік ұсынымдар тұжырымдалды. Автор әдістемелік ұсыныстарды әзірлеуге қатысты, сонымен қатар катамнестикалық бақылау алгоритмін оңтайландырды.

**Диссертацияның құрылымы мен көлемі.** Диссертация 129 беттен тұрады, кіріспе, әдебиеттерге шолу, зерттеу материалдары мен әдістері, өзіндік зерттеу нәтижелерінің бөлімдері, қорытынды, қорытынды және тәжірибелік ұсыныстар,

екі қосымшадан тұрады. Жұмыс 26 кестемен және 22 суретпен суреттелген. Библиографиялық тізімде 176 дереккөз бар.