



ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С SARS-COV-2, И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С СЕПСИСОМ У ДЕТЕЙ

Ю.Е. Константинова, А.А. Жирков, Л.А. Алексеева, А.А. Вильниц, Т.В. Бессонова, К.В. Жданов

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Immunological criteria for the diagnosis of multisystem inflammatory syndrome associated with MERS-COV-2 and infectious diseases with sepsis in children

Yu.E. Konstantinova, A.A. Zhirkov, L.A. Alekseeva, A.A. Vilnits, T.V. Bessonov, K.V. Zhdanov
Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, у детей — потенциально угрожающее жизни состояние, которое развивается через несколько недель после перенесенного COVID-19 и характеризуется гипервоспалительным ответом с поражением ≥ 2 органов и систем. В настоящий момент нет ясного представления, в чем отличия механизмов развития данного синдрома от других, имеющих схожую симптоматику в дебюте, в частности, от генерализованных форм бактериальных инфекций, протекающих с клинико-лабораторными проявлениями, соответствующими современным критериям сепсиса.

Цель: сравнить иммунологические показатели при мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с SARS-CoV-2, и инфекционных заболеваний бактериальной природы, протекающих с клинико-лабораторными проявлениями, соответствующими критериям сепсиса.

Материалы и методы: у 14 детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV-2, 19 детей с инфекционными заболеваниями бактериальной этиологии и 16 здоровых детей (контрольная группа) с инфекционными заболеваниями с сепсисом в сыворотке крови определяли концентрацию цитокинов, хемокинов и факторов роста.

Результаты: у пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV-2, у детей и у пациентов с инфекционными заболеваниями с сепсисом обнаружены как общие, так и отличительные признаки воспаления. Для пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV-2, в отличие от здоровых детей, было характерно снижение Basic FGF, IFN- $\alpha 2$, IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12(p40), IL-13, IL-18, PDGF-BB, RANTES, TRAIL и повышение G-CSF, HGF, IL-1ra, IL-2Ra, IL-6, IL-10, IL-16, IP-10, MCP-1, M-CSF, MIG. Статистически значимо при мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с SARS-CoV-2, было отмечено снижение уровней IL-2 и IL-5 по сравнению с контрольной группой, но значительно менее выра-

Abstract

Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 in children is a potentially life-threatening condition that develops several weeks after COVID-19 and is characterized by a hyperinflammatory response with damage to ≥ 2 organs and systems. At the moment, there is no understanding of how the mechanisms of development and course of this disease differ from other more studied similar conditions, for example, sepsis in infectious diseases.

The aim is to compare immunological parameters in multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 and infectious diseases with sepsis in children.

Materials and methods. The concentration of cytokines, chemokines and growth factors in serum was determined in 14 children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2, 19 children and 16 healthy children (control group) with IHS.

Results. Both common and distinctive signs of inflammation were found in patients with MVS-D and IHS. Patients with MVS-D, unlike healthy children, were characterized by a decrease in Basic FGF, IFN- $\alpha 2$, IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12(p40), IL-13, IL-18, PDGF-BB, RANTES, TRAIL and Boost G-CSF, HGF, IL-1ra, IL-2Ra, IL-6, IL-10, IL-16, IP-10, MCP-1, M-CSF, MIG. Statistically significant in MVS-D was a decrease in IL-2 and IL-5 levels compared with the control group, but significantly less pronounced than in IS (8.0 times and 3.5 times, respectively), a pronounced increase in MIG levels (12.0 times compared with children with IS). The RANTES index (a proinflammatory chemokine that attracts leukocytes to the focus of inflammation) decreased with MVS-D, while it increased with IS compared with the control group. **Conclusions.** Immunological features of MIS-C have been found that distinguish the pathogenesis of the syndrome from infectious diseases occurring with sepsis. The identified markers can be used as criteria for the differential diagnosis of these diseases.

женное, чем при инфекционных заболеваниях с сепсисом (в 8,0 раз и в 3,5 раза соответственно), выраженное повышение уровня MIG (в 12,0 раз по сравнению с детьми с инфекционными заболеваниями с сепсисом). Показатель RANTES (провоспалительный хемокин, привлекает лейкоциты в очаг воспаления) при мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с SARS-CoV-2, у детей снижался, в то время как при инфекционных заболеваниях с сепсисом повышался в сравнении с контрольной группой.

Заключение: обнаружены иммунологические характеристики мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, у детей, отличающие патогенез синдрома от инфекционных заболеваний, протекающих с сепсисом. Выявленные маркеры могут быть использованы как критерии дифференциальной диагностики данных заболеваний.

Ключевые слова: дети, цитокины, хемокины, факторы роста, иммунология, мультисистемный воспалительный синдром, SARS-CoV-2, сепсис.

Введение

В начале пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ, COVID-19) показатели госпитализации и летальности среди детского населения были значительно ниже, чем среди взрослых и пожилых лиц [1, 2]. Однако после произошедших мутаций вирус стал способен вызывать более тяжелые формы заболевания и среди детей. На сегодняшний день известно, что через несколько недель после перенесенной НКИ у подростков может развиваться угрожающее жизни состояние, известное как мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, у детей (МВС-Д) [3, 4]. У пациентов отмечается стойкая лихорадка, поражение кожных покровов и слизистых оболочек, сердца, желудочно-кишечного тракта, реже — легких, почек. Из-за разнообразия клинической картины МВС-Д затруднено проведение дифференциальной диагностики с такими состояниями, как болезнь Кавасаки (БК), гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром токсического шока [5–7]. На данный момент доступны ограниченные данные, позволяющие дать представление о патогенезе МВС-Д и выявить патогномичные иммунологические маркеры заболевания. Кроме того, сравнение уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста у пациентов с МВС-Д и сепсисом при инфекциях ранее не проводилось [8–10]. Отсутствие данных послужило основой для проведения исследования.

Цель исследования — сравнить иммунологические показатели при мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с SARS-CoV-2, и инфекционных заболеваниях бактериальной природы, протекающих с клинико-лабо-

Key words: children, cytokines, chemokines, growth factors, immunology, multisystem inflammatory syndrome, SARS-CoV-2, sepsis.

раторными проявлениями, соответствующими критериям сепсиса (ИЗС).

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) в период с 2017 по 2023 г. Всего в исследование было включено 49 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев 29 дней, которые находились на стационарном лечении в ДНКЦИБ. Из них 14 пациентов были с диагнозом МВС-Д (согласно критериям ВОЗ, 2020), 19 — с инфекционными заболеваниями бактериальной этиологии (подтвержденной высеvom/обнаружением ДНК возбудителя из крови и/или цереброспинальной жидкости), протекавшими с выраженными проявлениями системного воспалительной реакции и клинико-лабораторными изменениями, соответствующими критериям сепсиса у детей (согласно клиническим рекомендациям, 2021), 16 — здоровые дети в качестве группы сравнения (табл. 1).

Маркеры вирусных инфекций у детей с МВС-Д, вошедших в исследование, выявлялись в 50,0% случаев (ПЦР отделяемого из зева и носа: у 3 детей риновирус, аденовирус у 2; ротавирус группы А в-ПЦР кала у 2), маркеров бактериальных инфекций не обнаруживали. ИЗС в 13 случаях были вызваны *N. meningitidis*, в 4 — *Str. pneumoniae.*, в 2 — *H. influenzae b* типа.

За пациентами с МВС-Д и ИЗС осуществлялось клиническое наблюдение, дети получали терапию согласно действующим клиническим и методическим рекомендациям. Концентрацию цитокинов, хемокинов и факторов роста в сыворотке крови определяли на анализаторе Bio-Plex 200 с помощью технологии xMAP. Использовали панель Bio-

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Характеристика	1-я группа, МВС-Д (n = 14)	2-я группа, ИЗС (n = 19)	3-я группа, здоровые дети (n = 16)	Уровень значимости, p*,**
Возраст, годы, Ме (Q1; Q3)	7,47 (4,49; 11,76)	2,68 (1,01; 5,73)	5,24 (3,12; 9,48)	=0,156*
Пол:				=0,243**
Мужской (n; %)	5; 35,7	8; 42,1	6; 37,5	
Женский (n; %)	9; 64,3	11; 57,9	10; 62,5	

* — критерий Манна — Уитни;

** — критерий χ^2 ;

n — количество наблюдений;

Ме — медиана;

Q1; Q3 — интерквартильный размах.

Plex Pro Human Cytokine 48-plex Assay. Исследование проводили согласно инструкции производителя. Анализ данных осуществлялся в программе Bio-Plex Manager Software 6.1. Всего исследовано

48 иммунологических маркеров (данные представлены в таблице 2). Забор сыворотки крови осуществлялся в остром периоде заболевания (для МВС-Д и ИЗС) и в период ранней реконвалесцен-

Таблица 2

Список цитокинов, хемокинов и факторов роста, исследуемых у пациентов в данном исследовании

Показатель (обозначение)	Название
STACK	Кожный хемокин, привлекающий Т-клетки
Eotaxin	Эотаксин
Basic FGF	Основной фактор роста фибробластов
G-CSF	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
GF-CSF	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
GRO-a	Регулирующий рост онкоген альфа
HGF	Фактор роста гепатоцитов
IFN- α 2	Интерферон альфа 2
IFN- γ	Интерферон гамма
IL-1a	Интерлейкин 1 альфа
IL-1b	Интерлейкин 1 бета
IL-1ra	Антагонист рецептора интерлейкина 1
IL-2	Интерлейкин 2
IL-2Ra	Рецептор интерлейкина 2 альфа
IL-3	Интерлейкин 3
IL-4	Интерлейкин 4
IL-5	Интерлейкин 5
IL-6	Интерлейкин 6
IL-7	Интерлейкин 7
IL-8	Интерлейкин 8
IL-9	Интерлейкин 9
IL-10	Интерлейкин 10
IL-12(p70)	Интерлейкин 12 (гетеродимер p70)
IL-12(p40)	Интерлейкин 12 (гомодимер p40)
IL-13	Интерлейкин 13
IL-15	Интерлейкин 15
IL-16	Интерлейкин 16
IL-17	Интерлейкин 17

Показатель (обозначение)	Название
IL-18	Интерлейкин 18
IP-10	ИФН- γ -индуцируемый белок 10
LIF	Ингибирующий лейкемию фактор
MCP-1	Моноцит-специфический хемоаттрактант 1
MCP-3	Моноцит-специфический хемоаттрактант 3
M-CSF	Макрофагальный колониестимулирующий фактор
MIF	Фактор торможения миграции макрофагов
MIG	Монокин, индуцированный интерфероном γ
MIP-1a	Макрофагальный белок воспаления 1 альфа
MIP-1b	Макрофагальный белок воспаления 1 бета
b-NGF	Фактор роста нервов бета
PDGF-BB	Тромбоцитарный фактор роста BB
RANTES	Хемокин, выделяемый Т-клетками при активации
SCF	Фактор стволовых клеток
SCGF-b	Фактор роста стволовых клеток бета
SDF-1a	Стромальный клеточный фактор 1 альфа
TNF-a	Фактор некроза опухоли альфа
TNF-b	Фактор некроза опухоли бета
TRAIL	Лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухоли
VEGF	Фактор роста эндотелия сосудов

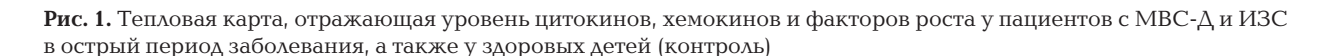
ции (для МВС-Д), согласие законных представителей детей получено. Исследование одобрено этическим комитетом ДНКЦИБ (протокол № 161 от 08.11.2022).

Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ STATISTICA, версия 7.0 (StatSoft Inc., США). В начале выборка проверялась на нормальность распределения. Если распределение признака отличалось от нормального, описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИКР): Me (25-й; 75-й процентиля). Если распределение в выборках отличалось от нормального, статистический анализ проводился с использованием критерия Вилкоксона для сравнения результатов в 2 зависимых выборках (в остром периоде и в периоде реконвалесценции) у пациентов с МВС-Д, критерий Манна — Уитни для сравнения параметров между 2 независимыми группами (МВС-Д и ИЗС), критерий Краскела — Уоллиса для 3 независимых групп (МВС-Д, ИЗС, здоровые дети). Сравнительный анализ качественных признаков в 2 независимых группах проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. При числе наблюдений менее 5 применялся метод Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Пороговые значения непрерывных показателей определяли с помощью ROC-анализа в пакете SPSS Statistics (IBM, США).

Результаты исследования

Анализ данных показал, что у пациентов с МВС-Д, как и у больных с ИЗС, по сравнению с группой контроля выявлены отклонения в уровне иммунологических маркеров, при этом в группах с МВС-Д и ИЗС обнаружены как общие, так и отличительные признаки воспаления. На теплогамме (рис. 1) отражена общая тенденция изменения уровня показателей у каждого пациента из 3 групп, где зеленым цветом обозначены минимальные значения изучаемого параметра, желтым — средние, красным — максимальные значения. График демонстрирует, что если у здоровых детей иммунологические маркеры находились в пределах средних значений, то у пациентов с МВС-Д или ИЗС отмечалось значительное отклонение в уровне цитокинов, хемокинов и факторов роста в сторону повышения или снижения параметра. Полученные данные подтверждены статистическим анализом.

Достоверные отличия в уровне цитокинов, хемокинов и факторов роста отмечены для 25 показателей из 48. В таблице 3 представлены уровни маркеров, для которых получена статистически значимая разница между изучаемыми группами. Для пациентов с МВС-Д, в отличие от здоровых детей, было характерно снижение Basic FGF, IFN-a2, IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12(p40), IL-13, IL-18, PDGF-BB, RANTES, TRAIL и повышение



Таким образом, согласно полученным данным, иммунный ответ при МВС-Д имеет разнонаправленный характер. Из группы провоспалительных цитокинов и хемокинов отмечается повышение IL-6, который опосредует воспалительные сосудистые эффекты, аутоиммунные реакции, и MCP-1, который участвует в патогенезе многих воспалительных заболеваний и вирусных инфекций. При этом происходит снижение других провоспалительных маркеров, таких как IL-1b (инициирует и регулирует воспалительные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, оказывает

пирогенный эффект), IL-2 (активирует пролиферацию и дифференцировку Т-клеток) и TRAIL (играет роль в формировании Т-клеточной памяти). В группе противовоспалительных цитокинов происходит повышение IL-10 (тормозит пролиферативный ответ Т-клеток на антиген и митогены, стимулирует секрецию иммуноглобулинов В-клетками) и снижение IL-4 и IL-13 (стимулируют рост и дифференцировку В-лимфоцитов). При МБС-Д происходит повышение основных факторов роста G-CSF (стимулирует рост и дифференцировку предшественников нейтрофилов), HGF (стимулирует митогенез, играет роль в ангиогенезе, опухолегенезе и регенерации тканей), IP-10 (играет важную роль в реакции печени и по-

Таблица 3

**Уровень цитокинов, хемокинов и факторов роста у пациентов с МВС-Д, ИЗС
и здоровых детей (статистически значимые различия)**

Показатель, пг/мл	МВС-Д (n = 13), Ме (Q1; Q3)	ИЗС (n = 19), Ме (Q1; Q3)	Здоровые дети (n = 16), Ме (Q1; Q3)	Уровень значимости, p (критерий Краскела – Уоллиса)
Basic FGF	83,4 (0,00; 112,4)	37,85 (28,36; 99,37) °	106,15 (87,66; 123,65) °	$p_{\text{общ}} = 0,011$; $p_{1-2} = 0,499$; $p_{1-3} = 0,108$; $p_{2-3} = 0,002$
G-CSF	184,5 (146,83; 415,4) ^	439,77 (99,73; 1090,51) °	100,176 (87,66; 109,075) °	$p_{\text{общ}} = 0,002$; $p_{1-2} = 0,192$; $p_{1-3} = 0,009$; $p_{2-3} = 0,002$
HGF	520,6 (291,40; 765,2) ^	417,225 (222,14; 1156,72)	262,1 (230,98; 287,17) ^	$p_{\text{общ}} = 0,012$; $p_{1-2} = 1,000$; $p_{1-3} = 0,003$; $p_{2-3} = 0,054$
IFN-a2	14,1 (0,00; 22,3) ^	16,96 (11,09; 22,28) °	22,28 (22,28; 28,42) ^ °	$p_{\text{общ}} = 0,015$; $p_{1-2} = 0,591$; $p_{1-3} = 0,012$; $p_{2-3} = 0,020$
IL-1a	44,2 (0,00; 88,3) ^	79,81 (13,26; 96,57)	88,25 (79,81; 100,675) ^	$p_{\text{общ}} = 0,030$; $p_{1-2} = 0,127$; $p_{1-3} = 0,014$; $p_{2-3} = 0,074$
IL-1b	2,1 (0,70; 3,6)	1,11 (0,67; 2,3) °	3,3 (3,15; 3,57) °	$p_{\text{общ}} = 0,005$; $p_{1-2} = 0,316$; $p_{1-3} = 0,136$; $p_{2-3} = 0,001$
IL-1ra	2644,8 (863,81; 3701,4) ^	1646,97 (525,1; 5591,33) °	649,5 (580,785; 745,8) ^ °	$p_{\text{общ}} = 0,035$; $p_{1-2} = 0,924$; $p_{1-3} = 0,013$; $p_{2-3} = 0,043$
IL-2	63,6 (35,00; 79,6) *	7,95 (1,79; 63,61) * °	73,8 (65,69; 91,4) °	$p_{\text{общ}} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,011$; $p_{1-3} = 0,061$; $p_{2-3} < 0,001$
IL-2Ra	249,7 (190,86; 345,2) ^	166,975 (59,56; 260,02)	74,46 (63,39; 81,56) ^	$p_{\text{общ}} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,058$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,072$
IL-3	0,0 (0,00; 2,5) ^	0,64 (0; 1,13)	2,1 (1,55; 2,77) ^ °	$p_{\text{общ}} = 0,010$; $p_{1-2} = 0,921$; $p_{1-3} = 0,039$; $p_{2-3} = 0,003$
IL-4	0,6 (0,63; 2,3) ^	1,29 (0,72; 2,32)	2,76 (2,32; 2,873) ^ °	$p_{\text{общ}} = 0,001$; $p_{1-2} = 0,549$; $p_{1-3} = 0,002$; $p_{2-3} = 0,001$
IL-5	278,1 (201,19; 346,3) * ^	78,91 (10,09; 313,03) * °	321,43 (313,03; 362,9) ^ °	$p_{\text{общ}} = 0,001$; $p_{1-2} = 0,019$; $p_{1-3} = 0,048$; $p_{2-3} = 0,001$
IL-6	15,8 (5,67; 36,7)	38,56 (10,6; 210,61) °	5,97 (4,08; 7,48) °	$p_{\text{общ}} = 0,007$; $p_{1-2} = 0,161$; $p_{1-3} = 0,103$; $p_{2-3} = 0,002$
IL-9	229,8 (185,01; 261,2) ^	155,28 (80,39; 261,24) °	257,15 (235,63; 283,865) °	$p_{\text{общ}} = 0,017$; $p_{1-2} = 0,250$; $p_{1-3} = 0,028$; $p_{2-3} = 0,013$
IL-10	20,4 (5,94; 84,6)	14,15 (10,07; 37,23) °	9,61 (7,32; 10,7) °	$p_{\text{общ}} = 0,046$; $p_{1-2} = 0,833$; $p_{1-3} = 0,091$; $p_{2-3} = 0,013$
IL-12(p40)	2,1 (0,00; 7,4) ^	5,5 (2,8; 8,38) °	8,14 (6,905; 9,09) ^ °	$p_{\text{общ}} = 0,003$; $p_{1-2} = 0,078$; $p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,045$
IL-13	9,1 (2,61; 11,4)	4,68 (2,81; 7,83) °	10,32 (10,32; 12,49) °	$p_{\text{общ}} = 0,003$; $p_{1-2} = 0,337$; $p_{1-3} = 0,082$; $p_{2-3} < 0,001$
IL-16	90,1 (72,11; 126,1) ^	72,545 (43,15; 92,63)	47,6 (41,345; 54,69) ^	$p_{\text{общ}} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,082$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,077$
IL-18	78,0 (36,04; 106,4) ^	54,015 (29,3; 126,85) °	20,04 (15,115; 27,435) ^ °	$p_{\text{общ}} = 0,004$; $p_{1-2} = 0,642$; $p_{1-3} = 0,002$; $p_{2-3} = 0,020$
IP-10	369,6 (281,50; 1278,5) ^	248,24 (106,79; 943,26) °	48,255 (41,27; 64,05) ^ °	$p_{\text{общ}} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,227$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
MCP-1	52,5 (18,91; 274,2)	43,62 (24,69; 210,16) °	25,33 (19,6; 31,09) °	$p_{\text{общ}} = 0,047$; $p_{1-2} = 0,863$; $p_{1-3} = 0,095$; $p_{2-3} = 0,014$
M-CSF	56,1 (45,36; 79,6) ^	41,18 (29,97; 100,62) °	18,9 (15,585; 22,625) ^ °	$p_{\text{общ}} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,577$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,001$
MIG	555,6 (212,38; 1005,2) * ^	46,62 (31,1; 99,49) *	39,29 (35,58; 42,855) ^	$p_{\text{общ}} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,002$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,653$
PDGF-BB	148,0 (77,27; 189,4) ^	408,3 (83,18; 1341,59)	273,4 (222,95; 398,2) ^	$p_{\text{общ}} = 0,047$; $p_{1-2} = 0,140$; $p_{1-3} = 0,003$; $p_{2-3} = 0,574$
RANTES	3923,6 (1595,82; 6766,5) *	10399,99 (4906; 14138,51)	7580,6 (3601,16; 11421,57)	$p_{\text{общ}} = 0,056$; $p_{1-2} = 0,028$; $p_{1-3} = 0,087$; $p_{2-3} = 0,296$
TRAIL	77,6 (67,83; 92,7) ^	88,04 (79,1; 116,43)	106,1 (99,2; 113,74) ^	$p_{\text{общ}} = 0,011$; $p_{1-2} = 0,238$; $p_{1-3} = 0,003$; $p_{2-3} = 0,120$

* — статистически значимые различия между МВС-Д и ИЗС;

^ — статистически значимые различия между МВС-Д и здоровыми детьми;

° — статистически значимые различия между ИЗС и здоровыми детьми.

чек на системные воспаления), М-CSF (стимулирует рост и дифференцировку предшественников моноцитов) [11].

Известно, что одни и те же цитокины могут выполнять разные функции при различных процессах, в связи с чем для подтверждения патогенеза заболевания требуется продолжение исследования.

Для группы ИЗС, в отличие от контроля, было свойственно снижение и повышение тех же показателей, что и при МВС-Д, но более выраженное для Basic FGF ($\downarrow$ в 2,2 раза), G-CSF ($\uparrow$ в 2,4 раза), IL-6 ($\uparrow$ в 2,4 раза). Показатель PDGF-BB (увеличивает приток иммунных клеток и фибробластов в поврежденные ткани) у детей с МВС-Д был понижен, а с ИЗС — повышен, в отличие от здоровых детей.

В то же время достоверная разница между группами МВС-Д и ИЗС была обнаружена в уровне лишь 4 маркеров (рис. 2).

При МВС-Д было отмечено снижение уровней IL-2 и IL-5 по сравнению с контрольной группой, но значительно менее выраженное, чем при ИЗС (в 8,0 раз и в 3,5 раза соответственно). IL-2 является провоспалительным цитокином, активирует пролиферацию и дифференцировку Т-клеток. IL-5

стимулирует рост В-клеток, увеличивает секрецию секреторного IgA. ИЗС развивается на фоне подавленного клеточного иммунитета, что служит благоприятным фоном для развития септического состояния, ассоциированного с бактериальными возбудителями, в то время как при МВС-Д, вероятно, еще сохранен иммунный ответ на предшествующую дебюту синдрома вирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Для пациентов с МВС-Д было характерно выраженное повышение уровня MIG (хемоаттрактант, который обеспечивает миграцию лейкоцитов в место инфицирования и воспаления): в 12,0 раз по сравнению с детьми с ИЗС. Интересно, что показатель RANTES (провоспалительный хемокин, привлекает лейкоциты в очаг воспаления) при МВС-Д снижался, в то время как при ИЗС повышался в сравнении с контрольной группой.

Изученные лабораторные показатели использовали для проведения ROC-анализа с целью расчета пороговых значений, которые можно было бы применять для дифференциальной диагностики МВС-Д и ИЗС (табл. 4).

Полученные данные выражены в виде графиков (рис. 3). Для подтверждения выявленных

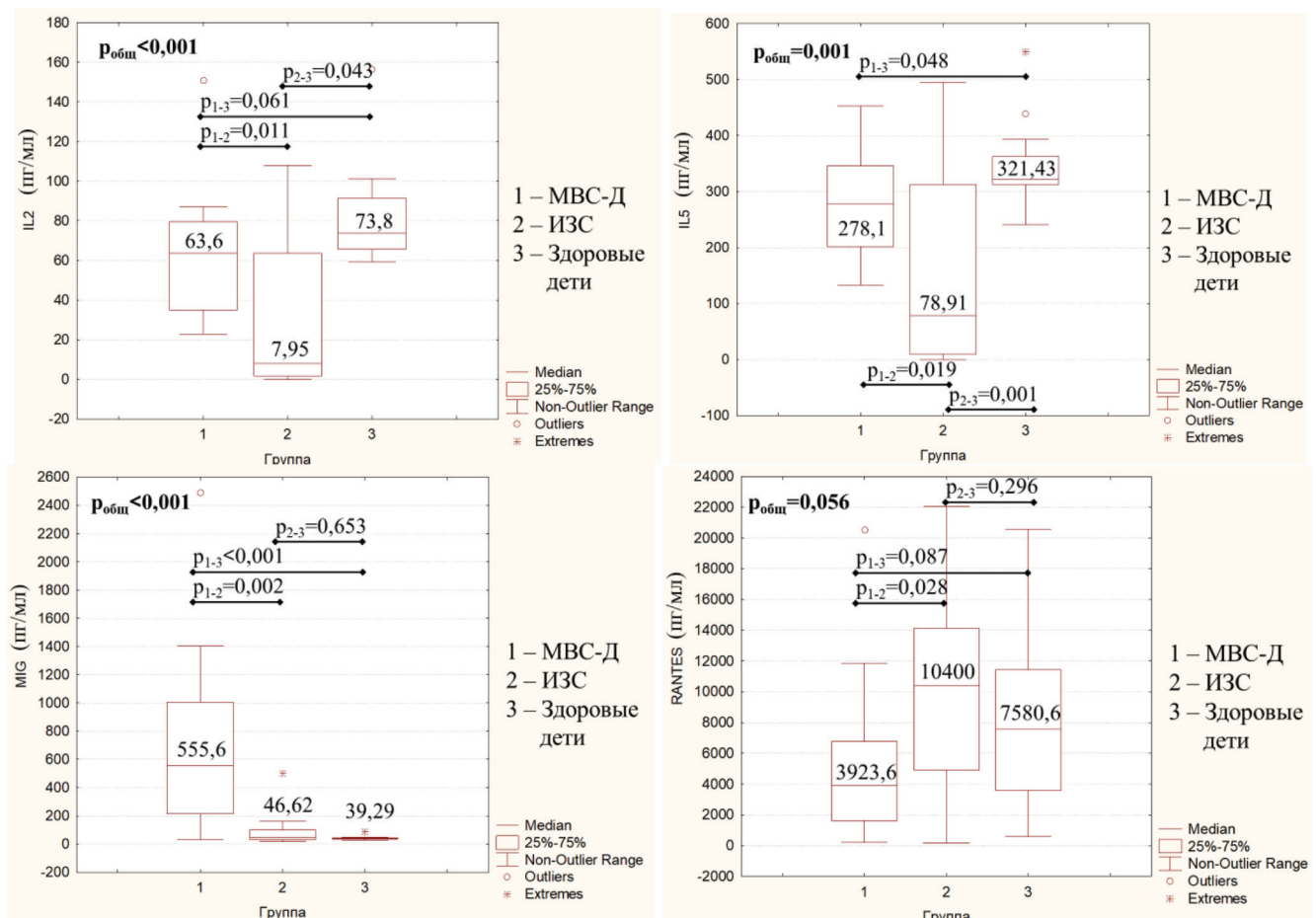


Рис. 2. Диаграммы размаха для IL-2, IL-5, MIG и RANTES в группах с МВС-Д, ИЗС и здоровых детей

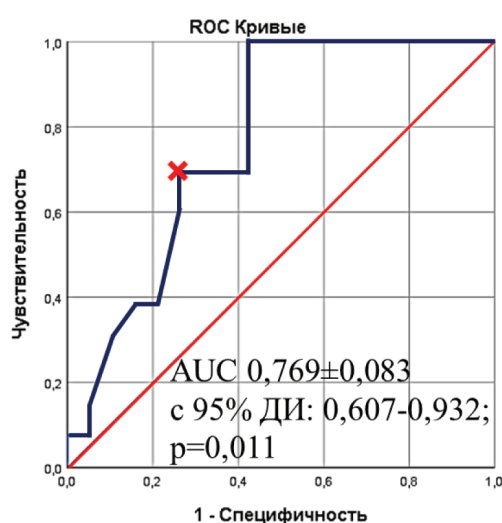
Таблица 4

Иммунологические критерии диагностики МВС-Д

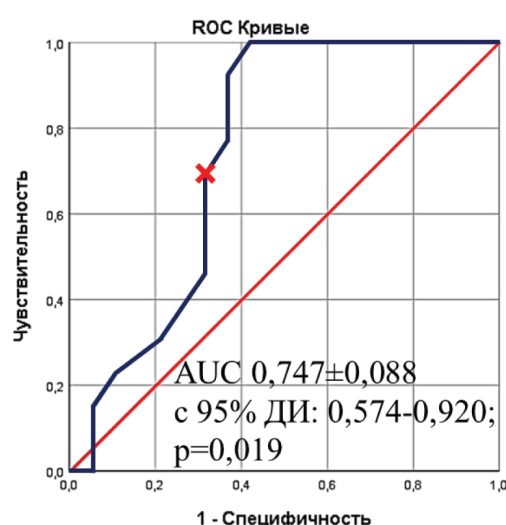
Показатель	Значение (пг/мл)	Данные ROC-анализа	Se; Sp
<i>Показатель $\geq$ указанного значения свидетельствует о большей вероятности МВС-Д</i>			
IL-2	≥ 50	AUC $0,769 \pm 0,083$ с 95% ДИ: $0,607 - 0,932$; $p = 0,011$	69,2; 73,7
IL-5	≥ 221	AUC $0,747 \pm 0,088$ с 95% ДИ: $0,574 - 0,920$; $p = 0,019$	69,2; 68,4
MIG	≥ 168	AUC $0,885 \pm 0,074$ с 95% ДИ: $0,740 - 1,000$; $p = 0,002$	84,6; 90,0
<i>Показатель $\leq$ указанного значения свидетельствует о большей вероятности МВС-Д</i>			
RANTES	≤ 5292	AUC $0,738 \pm 0,096$ с 95% ДИ: $0,550 - 0,925$; $p = 0,028$	61,1; 75,0

Se — чувствительность;

Sp — специфичность.

IL-2 ≥ 50 пг/мл

Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

IL-5 ≥ 221 пг/мл

Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

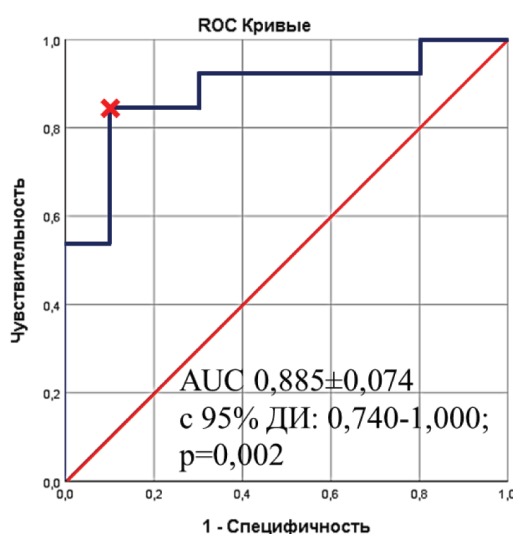
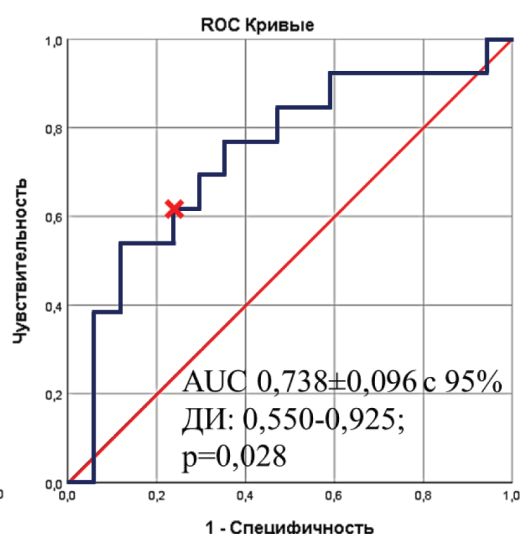
MIG ≥ 168 пг/млRANTES ≤ 5292 пг/мл

Рис. 3. ROC-кривая диагностической способности показателей цитокинов и хемокинов в выявлении группы пациентов с высокой степенью вероятности течения МВС-Д (в отличие от пациентов с ИЗС)

тенденций, а также повышения чувствительности и специфичности использования выделенных критериев необходимо проведение дальнейших исследований с включением большего количества наблюдений, увеличением числа наблюдаемых групп и разработки математической модели дифференциальной диагностики МВС-Д на основе иммунологических маркеров.

Следующим этапом исследования стал анализ уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста у пациентов с МВС-Д в динамике: острый процесс и период реконвалесценции. В таблице 5 представлены показатели, различия в которых оказались статистически значимыми, а также маркеры, которые предлагается использовать в качестве критериев дифференциальной диагностики с ИЗС.

В группе пациентов с МВС-Д для большинства изучаемых иммунологических маркеров обнаружена тенденция к нормализации показателей к моменту выписки из стационара: отмечалось значительное снижение уровня IL-1ra, IL-2Ra IL-6, IL-10, IP-10, MIG и медленное повышение уровня RANTES до тех же значений, что и у здоровых лиц. Показатель IL-2 оставался по-прежнему низким. В то же время IL-5 и IL-7 в период выздоровления продолжали снижаться. Показатель IL-12p40 оставался в пределах нормальных значений на протяжении всего периода заболевания.

Обсуждение

Цитокины и хемокины играют жизненно важную роль в инициации, пролонгации или подавлении иммунного ответа при любой инфекции, в том числе и при COVID-19. Данные иммуноло-

гического обследования с определением уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста у пациентов с МВС-Д, полученные в настоящей работе, в большинстве случаев согласуются с результатами, опубликованными другими исследователями.

DeBiasi R.L. et al. (2021) определяли уровни цитокинов у пациентов с МВС-Д (n=33) и у детей с подозрением на МВС-Д, но в дальнейшем не подтвержденным (n=9). Уровни цитокинов sIL2R (p=0,039), IL-10 (p=0,029) и IL-6 (p=0,005) были значительно выше у больных с МВС-Д, чем у детей с другими заболеваниями со сходной клинической картиной [12].

В работе Rey-Jurado E. et al. (2022) группа пациентов с МВС-Д характеризовалась повышением уровней провоспалительных цитокинов, включая IL-6, IL-18, IFN-γ и IL-17A, что согласуется с результатами настоящего исследования [13].

Diorio C. et al. (2020) были проанализированы 3 группы пациентов (n=20): с МВС-Д (n=6), легкой и тяжелой формой НКИ (n=5 и n=9 соответственно). Установлено, что сумма уровней TNF-α и IL-10 была значительно выше у пациентов с МВС-Д, чем с тяжелой формой НКИ, что косвенно указывало на нарушение функции врожденного иммунитета [14].

Porritt R. A. et al. (2021) отмечали тяжелую Т-клеточную лимфопению, высокую активацию Т-клеток и увеличение CX3CR1 + CD8 + Т-клеток при МВС-Д. При данном синдроме наблюдалось повышение уровней IFN-γ, TNF-α, IL-6, IL8, IL-10 и IL-1β, причем у тяжелобольных пациентов нарушения регуляции были более выраженные, чем у пациентов с легким течением. Общий цитокиновый профиль был схож при МВС-Д и БК, за ис-

Таблица 5

Уровень цитокинов, хемокинов и факторов роста у пациентов с МВС-Д при поступлении и выписке из стационара

Показатель, пг/мл	Острый период (n = 13), Ме (Q1; Q3)	Период реконвалесценции (n = 9), Ме (Q1; Q3)	Уровень значимости*, p
IL-1ra	2644,8 (863,81; 3701,43)	427,98 (0; 714,65)	0,017
IL-2	63,6 (35,0; 79,63)	63,61 (35; 79,63)	0,686
IL-2Ra	249,7 (190,86; 345,24)	127,15 (70,83; 233,97)	0,025
IL-5	278,1 (201,19; 346,26)	201,19 (179,84; 241,07)	0,043
IL-6	15,8 (5,67; 36,66)	4,08 (1,21; 5,67)	0,018
IL-7	13,6 (10,4; 18,12)	12,01 (5,17; 16,64)	0,018
IL-10	20,4 (5,94; 84,61)	5,94 (3,15; 7,78)	0,012
IL-12p40	633,1 (273,49; 816,45)	273,49 (273,49; 633,12)	0,028
IP-10	369,6 (281,5; 1278,54)	166,41 (142,15; 238,61)	0,036
MIG	555,6 (212,38; 1005,22)	87,79 (79,66; 210,77)	0,025
RANTES	3923,6 (1595,82; 6766,51)	5438,98 (3973,44; 7616,73)	0,173

* — критерий Вилкоксона.

ключением IL-8, который при БК был в пределах нормы. По данным протеомного анализа были выявлены маркеры воспаления и аялмины (молекулярный фрагмент, ассоциированный с клеточным повреждением), такие как SERPINA3, СРБ, гаптоглобин, зонулин, липополисахарид-связывающий белок, CD14, S100A8 и S100A9 (кальпротектин) [15].

Следует учитывать, что уровни цитокинов и хемокинов, приводимые в различных публикациях, могут значительно различаться в зависимости от сроков отбора проб, выбора возрастных когорт и используемых методов, тем важнее определить те показатели, которые вне зависимости от применяемого метода могут быть использованы в рутинной клинической практике.

Заключение

При МВС-Д в дебюте заболевания наблюдаются достоверно значимые различия в иммунологических показателях по сравнению с ИЗС: более высокие уровни ИЛ-2, ИЛ-5, MIG и более низкие уровни RANTES. Данные маркеры могут быть использованы в качестве критериев для дифференциальной диагностики заболеваний. В группе пациентов с МВС-Д для большинства изучаемых иммунологических маркеров обнаружена тенденция к нормализации показателей к моменту выписки из стационара. Ограничением исследования является небольшое количество наблюдений, однако полученные результаты позволяют предполагать, что выделенные иммунологические показатели в дальнейшем могут использоваться в качестве дополнительных критериев для дифференциальной диагностики между МВС-Д и ИЗС. Требуется дальнейшее проведение исследования с увеличением размера выборки.

Литература

1. Nikolopoulou G. B., Maltezou H. C. COVID-19 in children: where do we stand? //Archives of medical research. — 2022. — Т. 53. — №. 1. — С. 1-8.
2. Инфекция, вызванная SARS-CoV-2 / А.А. Андреев [и др.]; Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. — СПб.: ВМА им. С.М. Кирова, 2023. — 260 с. — ISBN 978-5-94277-103-4.
3. Riphagen S. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic //The Lancet. — 2020. — Т. 395. — №. 10237. — С. 1607-1608.
4. Беседина, Е.А. Мультисистемный воспалительный синдром или Kawasaki-подобный синдром у детей, ассоциированный с COVID-19 / Е.А. Беседина, Т.В. Буркова // Медицинский вестник Юга России. — 2023. — Т. 14, № 2. — С. 76–83
5. Fabi M. et al. Kawasaki disease, multisystem inflammatory syndrome in children, and adenoviral infection: a scoring system to guide differential diagnosis //European journal of pediatrics. — 2023. — Т. 182. — №. 11. — С. 4889-4895.
6. Lee P. I., Hsueh P. R. Multisystem inflammatory syndrome in children: A dysregulated autoimmune disorder fol-

lowing COVID-19 //Journal of Microbiology, Immunology and Infection. — 2023. — Т. 56. — №. 2. — С. 236-245.

7. Avcu G. et al. Misdiagnosis of multisystem inflammatory syndrome in children: A diagnostic challenge //Journal of paediatrics and child health. — 2023. — Т. 59. — №. 4. — С. 667-672.

8. Патогенез и клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) : учебное пособие / Е.В. Крюков, К.С. Шуленин, Д.В. Черкашин. — СПб., 2021. — 36 с. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46333748>

9. Прогностическое значение некоторых гематологических синдромов при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 / А.С. Поляков [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. — 2020. — Т. 6, № 2. — С. 161–171. — <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43065813>

10. Джаксыбаева, И. Иммунологические особенности у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV-2 / И. Джаксыбаева, Р. Боранбаева, Г. Ташенова // Актуальные вопросы практической педиатрии. — 2023. — Т. 1, № 1. — С. 86–88.

11. Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека / А.С. Симбирцев. — СПб: Фолиант, 2018. — 512 с.

12. DeBiasi, R.L. Multisystem inflammatory syndrome of children: subphenotypes, risk factors, biomarkers, cytokine profiles, and viral sequencing / R.L. DeBiasi, A.S. Harahsheh, H. Srinivasalu, A. Krishnan [et al.] // The Journal of Pediatrics. — 2021. — Vol. 237. — P. 125–135. e18.

13. Rey-Jurado, E. Deep immunophenotyping reveals biomarkers of multisystemic inflammatory syndrome in children in a Latin American cohort / E. Rey- Jurado, Y. Espinosa, C. Astudillo, L.J. Cortés [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2022. — Vol. 150, № 5. — P. 1074–1085. e11.

14. Diorio, C. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS – CoV-2 / C. Diorio, S.E. Henrickson, L.A. Vella, K.O. cNerney [et al.] // Journal of Clinical Investigation. — 2020. — Vol.130, № 11. — P. 5967–5975.

15. Porritt, R.A. The autoimmune signature of hyperinflammatory multisystem inflammatory syndrome in children / R.A. Porritt, A. Binek, L. Paschold, M.N. Rivas [et al.] // Journal of Clinical Investigation. — 2021. — Vol. 131, № 20.

References

1. Nikolopoulou G. B., Maltezou H. C. COVID-19 in children: where do we stand? //Archives of medical research. — 2022. — Т. 53. — №. 1. — С. 1-8.
2. Infekcija, vyzvannaja SARS-CoV-2 / A. A. Andreenko, Ju. V. Andrejchuk, V. G. Arsent'ev [et al.]. Saint Petersburg, 2023. 260 c. — ISBN 978-5-94277-103-4.
3. Riphagen S. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic //The Lancet. — 2020. — Т. 395. — №. 10237. — С. 1607-1608.
4. Besedina, E.A. Mul'tisistemny'j vospalitel'ny'j sindrom ili Kawasaki-podobny'j sindrom u detej, associirovanny'j s COVID-19 / E.A. Besedina, T.V. Burkova // Medicinskij vestnik Yuga Rossii. — 2023. — Т. 14, № 2. — С. 76-83 (in Russ.)
5. Fabi M. et al. Kawasaki disease, multisystem inflammatory syndrome in children, and adenoviral infection: a scoring system to guide differential diagnosis //European journal of pediatrics. — 2023. — Т. 182. — №. 11. — С. 4889-4895.
6. Lee P. I., Hsueh P. R. Multisystem inflammatory syndrome in children: A dysregulated autoimmune disorder following COVID-19 //Journal of Microbiology, Immunology and Infection. — 2023. — Т. 56. — №. 2. — С. 236-245.

7. Avcu G. et al. Misdiagnosis of multisystem inflammatory syndrome in children: A diagnostic challenge // Journal of paediatrics and child health. — 2023. — Т. 59. — №. 4. — С. 667-672.
8. Патогенез и клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): Учебное пособие / Kryukov E.V., Shulenin K.S., Cherkashin D.V. - SPb., 2021. - 36s. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46333748> (in Russ.)
9. Prognosticheskoe znachenie nekotorykh gematologicheskikh sindromov pri infekcii, vy'zvannoj SARS-COV-2/ Polyakov A.S., Kozlov K.V., Lobachev D.N. i dr. // Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa. - 2020. - Т. 6, No 2. - С. 161-171. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43065813> (in Russ.)
10. Dzhaksy'baeva, I. Immunologicheskie osobennosti u detej s mul'tisistemny'm vospalitel'ny'm sindromom, associirovanny'm s SARS-COV-2/ I. Dzhaksy'baeva, R. Boranbaeva, G. Tashenova // Aktual'nye voprosy prakticheskoy pediatrii. — 2023. — Т. 1, № 1. — С. 86-88. (in Russ.)
11. Simbircev A.S. Citokiny v patogeneze i lechenii zabolevanij cheloveka / A.S. Simbircev — SPb: Foliant, 2018. — 512 s. (in Russ.)
12. DeBiasi, R.L. Multisystem inflammatory syndrome of children: subphenotypes, risk factors, biomarkers, cytokine profiles, and viral sequencing / R.L. DeBiasi, A.S. Harahsheh, H. Srinivasalu, A. Krishnan [et al.] // The Journal of Pediatrics. — 2021. — Vol. 237. — P. 125–135. e18.
13. Rey-Jurado, E. Deep immunophenotyping reveals biomarkers of multisystemic inflammatory syndrome in children in a Latin American cohort / E. Rey-Jurado, Y. Espinosa, C. Astudillo, L.J. Cortés [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2022. — Vol. 150, № 5. — P. 1074–1085. e11.
14. Diorio, C. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS – CoV-2 / C. Diorio, S.E. Henrickson, L.A. Vella, K.O. cNerney [et al.] // Journal of Clinical Investigation. — 2020. — Vol.130, № 11. — P. 5967–5975.
15. Porritt, R.A. The autoimmune signature of hyperinflammatory multisystem inflammatory syndrome in children / R.A. Porritt, A. Binek, L. Paschold, M.N. Rivas [et al.] // Journal of Clinical Investigation. — 2021. — Vol. 131, № 20.

Авторский коллектив:

Константинова Юлия Евгеньевна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: yulia.konstantinova23@mail.ru

Жирков Антон Анатольевич — младший научный сотрудник научно-исследовательского клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: ant-zhirkov@yandex.ru

Алексеева Лидия Аркадьевна — заведующая научно-исследовательским отделом клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н.; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru

Вильниц Алла Ароновна — ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: vilnitz@mail.ru

Бессонова Татьяна Валерьевна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: bioximiya@mail.ru

Жганов Константин Валерьевич — и.о. директора Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., член-корреспондент РАН, тел.: 8(812)234-17-71, e-mail: niidi@niidi.ru