

Ретроспективный анализ случаев мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с инфекцией COVID-19, у детей в Республике КОМИ

Кораблева Н.Н.^{1,2}, Паюсова О.Р.¹, Берестнев Е.В.¹, Тарбеева О.Н.²,
Мезенцева А.С.², Безуглая Т.В.³

¹ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина», Сыктывкар;

²ГУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Коми, Сыктывкар;

³ГБУЗ Республики Коми «Республиканская инфекционная больница», Сыктывкар

¹Россия, 167001, Сыктывкар, Октябрьский проспект, 55; ²Россия, 167004, Сыктывкар, ул. Пушкина, 116/6;

³Россия, 167002, Сыктывкар, ул. Гаражная, 6

Мультисистемный воспалительный синдром у детей (МВС-Д) – новая и относительно редкая нозология у детей, связанная с инфекцией COVID-19, которая характеризуется тяжелым полиорганным поражением и представляет непосредственную угрозу жизни.

Цель исследования – анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных пациентов с МВС-Д, ассоциированным с инфекцией COVID-19, госпитализированных в ГБУЗ Республики Коми «Республиканская инфекционная больница» и ГУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Коми с апреля 2020 по апрель 2022 г.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включено 15 пациентов. Диагноз был верифицирован на основании Методических рекомендаций Минздрава России (версия от 03.07.2020). Оценивались результаты клинико-инструментального и лабораторного обследования пациентов в сравнении с данными литературы.

Результаты и обсуждение. Распространенность МВС-Д в Республике Коми составила 5,5 на 100 тыс. человек до 18 лет. В исследуемой когорте преобладали лица мужского пола (66,7%), медиана возраста – 3 года. 46,7% случаев пришлось на возраст от 8 до 14 лет. В дебюте клинических проявлений у всех больных наблюдались лихорадка и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта. У 80% детей выявлены патологические изменения кожи и слизистых оболочек, а также респираторные нарушения. Вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы отмечено в 66,7% случаев. Реже встречалось поражение мочевыделительной системы. При анализе лабораторных данных отмечены повышение уровня маркеров воспаления, а также лимфопения и нейтрофилез. Большинство пациентов получали терапию внутривенным иммуноглобулином и системными глюкокортикоидами, а также антикоагулянтами и ацетилсалициловой кислотой. Исходы заболевания в большинстве наблюдений оказались благоприятными, у 6,7% больных зафиксирован летальный исход.

Заключение. Проведенный анализ случаев МВС-Д иллюстрирует высокую частоту сероконверсии на вирус SARS-CoV-2, преобладание лиц мужского пола по сравнению с лицами женского пола (соотношение 2:1), превалирование возрастной группы до 4 лет, гетерогенность клинических проявлений и в целом благоприятный прогноз. Разнообразие клинических признаков COVID-19 требует высокой степени настороженности в отношении МВС-Д, а также разработки прогностического инструмента – «индекса подозрения на МВС-Д».

Ключевые слова: мультисистемный воспалительный синдром у детей; осложнение COVID-19; клиническая картина; лечение.

Контакты: Наталья Николаевна Кораблева; kemcard@yandex.ru

Для ссылки: Кораблева НН, Паюсова ОР, Берестнев ЕВ, Тарбеева ОН, Мезенцева АС, Безуглая ТВ. Ретроспективный анализ случаев мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с инфекцией COVID-19, у детей в Республике КОМИ. Современная ревматология. 2023;17(3):22–29. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-22-29

Retrospective analysis of cases of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in children in the Republic of Komi

Korableva N.N.^{1,2}, Payusova O.R.¹, Berestnev E.V.¹, Tarbeyeva O.N.², Mezentseva A.S.²,
Bezuglaya T.V.³

¹Pitirim Sorokin Syktyvkar State University, Syktyvkar; ²Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Komi, Syktyvkar; ³Republican Infectious Diseases Hospital, Syktyvkar
¹55, Oktyabrsky Prospect, Syktyvkar 167001, Russia; ²116/6, Pushkin Street, Syktyvkar 167004, Russia;

³6, Garazhnaya Street, Syktyvkar 167002, Russia

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a new and relatively rare nosology in children associated with COVID-19 infection, which is characterized by severe multiple organ involvement and poses an immediate life threat.

Objective: to analyze the clinical, laboratory and instrumental examination data of patients with MIS-C associated with COVID-19 infection, hospitalized in the Republican Infectious Diseases Hospital of the Komi Republic and the Republican Children's Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Komi Republic from April 2020 to April 2022.

Material and methods. The retrospective study included 15 patients. The diagnosis was verified according to the Guidelines of the Russian Ministry of Health (version dated July 3, 2020). The results of clinical, instrumental and laboratory examination of patients were evaluated in comparison with literature data.

Results and discussion. The prevalence of MIS-C in the Komi Republic was 5.5 per 100,000 persons under 18 years of age. The majority of the study cohort were males (66.7%), the median age was 3 years. 46.7% of cases were between the ages of 8 and 14 years. At the onset of clinical manifestations, all patients had fever and gastrointestinal symptoms. In 80% of children, pathological changes of skin and mucous membranes, as well as respiratory disorders were revealed. Involvement of the cardiovascular system in the pathological process was noted in 66.7% of cases. Less frequently, the urinary tract was affected. When analyzing laboratory data, an increase in the level of inflammatory markers, as well as lymphopenia and neutrophilia, were noted. Most patients received therapy with intravenous immunoglobulin and systemic glucocorticoids, as well as anticoagulants and acetylsalicylic acid. The outcomes of the disease in most cases were favorable, in 6.7% of patients a lethal outcome was recorded.

Conclusion. The analysis of cases of MIS-C illustrates the high frequency of seroconversion to the SARS-CoV-2 virus, the predominance of males compared to females (2:1 ratio), the prevalence of the age group under 4 years, the heterogeneity of clinical manifestations and generally favorable prognosis. The diversity of clinical features of COVID-19 warrants a high degree of suspicion for MIS-C, as well as the development of a predictive tool, the "MIS-C Suspicion Index".

Keywords: multisystem inflammatory syndrome in children; complication of COVID-19; clinical picture; treatment.

Contact: Natalya Nikolaevna Korableva; kemcard@yandex.ru

For reference: Korableva NN, Payusova OR, Berestnev EV, Tarbeyeva ON, Mezentseva AS, Bezuglaya TV. Retrospective analysis of cases of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in children in the Republic of Komi. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):22–29. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-22-29

Мультисистемный воспалительный синдром у детей (МВС-Д, в англоязычной литературе – Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) – острое жизнеугрожающее отсроченное (развивающееся через 1–6 нед) иммунопатологическое осложнение новой коронавирусной инфекции (НКИ, или COVID-19), протекающее с лихорадкой, системным васкулитом с вовлечением сосудов мелкого и среднего калибра и мультиорганным воспалением, поражающим сердце, легкие, почки, нервную систему, кожу, глаза, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [1].

МВС-Д – относительно редкое осложнение у детей с подтвержденной инфекцией COVID-19. Первые сообщения о клинических проявлениях у детей, напоминающих неполную болезнь Kawasaki или синдром токсического шока на фоне НКИ с тяжелым респираторным синдромом, вызванным коронавирусом SARS-CoV-2, поступили в апреле 2020 г. из Великобритании [2, 3]. В дальнейшем было показано, что предполагаемая частота лабораторно подтвержденной инфекции COVID-19 составила 322 случая на 100 тыс. человек в возрасте до 21 года, а частота возникновения МВС-Д – 2 случая на 100 тыс. [4]. МВС-Д чаще поражает детей старшего возраста и подростков. Средний возраст пациентов – $8,10 \pm 2,37$ года [5]. Имеются данные, что МВС-Д в большей степени подвержены лица мужского пола (58,1%) [6]. Гендерные и возрастные особенности, вероятно, обусловлены тем, что проникновение вируса SARS-CoV-2 регулируется в том числе и мужскими половыми гормонами, поскольку транскрипция гена, кодирующего трансмембранную сериновую протеазу II типа (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2), зависит от транскрипции андрогенового рецептора [7, 8]. Протеаза расщепляет S-белок SARS-CoV-2 на две части (S1 и S2), которые облегчают связывание вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (проявляющего активность вместе с TMPRSS2) и его объединение с клеткой-мишенью [9–11]. Адренархе – важный этап, который определяет причину большей

уязвимости детей 10–12 лет и старше к МВС-Д. [7, 12]. Также отмечаются этнические различия: более высок риск у европейцев (34,7%), представителей негроидной расы (30,6%) и латиноамериканцев (26,3%), в то же время на детей азиатской (2,6%) и других (5,8%) рас приходится незначительное количество случаев МВС-Д [5].

По данным большинства наблюдений, между пиком заболеваемости COVID-19 и ростом заболеваемости МВС-Д отмечается разрыв в несколько недель (от 2 до 6) [13, 14]. Эта задержка совпадает со сроками приобретения иммунитета и позволяет предположить, что МВС-Д может представлять собой постинфекционное осложнение вирусной инфекции, а не острую инфекцию [15]. Также у многих больных отмечается отрицательный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2, но при серологическом исследовании выявляются IgG-антитела к SARS-CoV-2, что подтверждает гипотезу о том, что МВС-Д связан с иммунной дисрегуляцией, возникающей после перенесенной острой вирусной инфекции [15]. Однако некоторые дети имеют положительный результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2, у 5% – оба теста отрицательны [13, 14, 16]. Подавляющее большинство пациентов с МВС-Д не имеют сопутствующей патологии в виде одного или более хронических заболеваний. Среди коморбидной патологии у детей наиболее часто выявляли ожирение (42%) и бронхиальную астму (29%) [17].

Патофизиология МВС-Д изучена недостаточно. МВС-Д – результат аномального иммунного ответа на вирус [15]. По-видимому, он связан с развитием вирус-индуцированного вторичного гемофагоцитарного синдрома (цитокиновый шторм), который проявляется неконтролируемой, часто фатальной активацией иммунной системы, высвобождением провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления, что может приводить к развитию острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и гибели больного [15]. У пациентов с тяжелой формой МВС-Д вы-

Таблица 1. Классификационные критерии МВС-Д, предложенные Центрами по контролю и профилактике заболеваний США и ВОЗ (адаптировано из [5] и [20])

Table 1. MIS-C classification criteria proposed by the US Centers for Disease Control and Prevention and WHO (adapted from [5] and [20])

Критерии диагноза МВС-Д, предложенные Центрами по контролю и профилактике заболеваний США	Критерии диагноза МВС-Д, предложенные ВОЗ
<p><i>Для подтверждения диагноза необходимы все 4 критерия</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Возраст <21 года 2. Клиническая картина, соответствующая МВС-Д, включая все нижеперечисленное: <ul style="list-style-type: none"> – лихорадка >38°C в течение ≥24 ч или субъективное ощущение лихорадки ≥24 ч – лабораторное подтверждение воспаления, включая ≥1 признак: повышение уровня СРБ, фибриногена, прокальцитонина, D-димера, ферритина, лактадегидрогеназы, ИЛ6, нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения, увеличение СОЭ, снижение уровня альбумина – вовлечение ≥2 систем органов (сердечно-сосудистой, респираторной, почек, нервной, гематологической, желудочно-кишечной, кожи) – тяжелое заболевание, требующее госпитализации 3. Исключение альтернативных диагнозов 4. Подтвержденный случай НКИ (положительная ПЦР, выявление антигена, наличие антител) или контакт с больным НКИ в течение 4 нед, предшествовавших появлению симптомов 	<p><i>Для подтверждения диагноза необходимы все 6 критериев</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Возраст 0–19 лет 2. Клинические признаки мультисистемного поражения (≥2 из перечисленных ниже): <ul style="list-style-type: none"> – сыпь, двусторонний негнойный конъюнктивит или признаки воспаления слизистой оболочки полости рта – гипотония или шок – нарушение сердечной деятельности, перикардит, вальвулит или коронарные аномалии (включая результаты эхокардиографии или повышенный уровень тропонина/N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида) – признаки коагулопатии (удлиненное протромбиновое время или активированное частичное тромбопластиновое время, повышенный уровень D-димера) – острые желудочно-кишечные симптомы (диарея, рвота или боль в животе) 3. Лихорадка ≥3 дня 4. Повышение уровня маркеров воспаления 5. Отсутствие другой очевидной микробной причины воспаления, включая бактериальный сепсис и синдромы стафилококкового/стрептококкового токсического шока 6. Любой из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> – положительная ПЦР на SARS-CoV-2 – положительные результаты серологического исследования – положительный тест на антиген – контакт с больным НКИ

явлены IgG с повышенной способностью активировать моноциты, стойкая цитопения (особенно Т-клеточная лимфопения) и выраженная активация CD8+ Т-клеток, которые отличаются от маркеров при НКИ [18].

Клиническая картина МВС-Д имеет широкий спектр симптомов и чаще всего характеризуется стойкой лихорадкой с дерматологическими и желудочно-кишечными проявлениями [19]. Классификационные критерии МВС-Д представлены в табл. 1.

Основными задачами лечения МВС-Д являются стабилизация состояния пациентов с жизнеугрожающими проявлениями и предотвращение отсроченных осложнений (аневризма коронарных артерий, миокардиальный фиброз и нарушение проводимости сердца). Для пациентов, госпитализированных с МВС-Д, терапией первой линии является назначение комбинации внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) и системных глюкокортикоидов (ГК) [21]. При появлении признаков рефрактерности к терапии первой линии следует рассмотреть вопрос об интенсификации терапии в виде применения высоких доз ГК, а также назначения генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) из групп ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6 [21]. В связи с развитием гиперкоагуляции всем пациентам с МВС-Д рекомендованы низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. При выявлении аномалий коронарных артерий (аневризма) показано назначение антикоагулянтов (низкомолекулярные гепарины) как минимум на 14 дней с последующим переводом пациента на антикоагуляты

непрямого действия, антикоагулянты показаны также при возникновении сердечной недостаточности (снижение фракции выброса левого желудочка <35%) [21].

Цель исследования – анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных, терапии и исходов у пациентов с МВС-Д, ассоциированным с COVID-19, госпитализированных в ГБУЗ Республики Коми «Республиканская инфекционная больница», Сыктывкар (ГБУЗ РК РИБ) и ГУ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Коми, Сыктывкар (ГУ РДКБ) с апреля 2020 по апрель 2022 г.

Материал и методы. В ретроспективный анализ включали пациентов с МВС-Д, ассоциированным с COVID-19, которые проходили стационарное лечение в ГБУЗ РК РИБ и ГУ РДКБ. Диагноз «мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19» (МКБ-10 – U10) был основным и устанавливался на основании Методических рекомендаций «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного НКИ (COVID-19) у детей», версия 03.07.2020 [18]. Истории болезни 5 пациентов оказались недоступны для анализа. Оценивались данные клинического и лабораторно-инструментального обследования, коморбидность, проводимая терапия и исходы.

Всем пациентам выполнялось стандартное лабораторное и инструментальное обследование, включавшее клинический анализ крови, определение концентрации ферритина, СРБ, прокальцитонина, фибриногена, D-димера, ИЛ6, маркеров повреждения миокарда (лактатдегидрогеназа, МВ-фракция

креатинфосфокиназы – КФК-МВ, – тропонин). Анализировались также результаты ПЦР и серологического анализа на SARS-CoV-2. Также всем пациентам проводилось инструментальное обследование, включавшее эхокардиографию и/или коронароангиографию.

Статистический анализ. Количественные признаки описывали с помощью медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина» (протокол №2) от 06.12.2022.

Результаты. С апреля 2020 по апрель 2022 г. в Республике Коми зарегистрировано 20 случаев МВС-Д. В исследование включено 15 из них. Преобладали лица мужского пола (n=10, 66,7%). Возраст пациентов варьировался от 2 мес до 14 лет. Медиана возраста в целом по группе составила 3 [2; 10] года, у лиц мужского пола – 3 [2,8; 8,5] года, у лиц женского пола – 8 [9,6; 12] лет. В возрасте от 2 мес до 4 лет было 53,3% детей (медиана возраста – 2,5 [8; 3] года), в возрасте от 8 до 14 лет – 46,7% (медиана возраста – 10 [8; 13] лет).

Длительность госпитализации пациентов составляла от 9 до 38 дней (медиана – 14 [11; 26] дней). Наблюдение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) потребовалось 7 (46,7%) больным.

Распространенность МВС-Д в республике Коми составила 5,5 на 100 тыс. человек моложе 18 лет, или 4,7 на 100 тыс. человек моложе 21 года.

Связь с предшествующей НКИ выявлена у 13 (86,7%) пациентов, 7 (87,5%) из них были в возрасте от 2 мес до 4 лет. При этом 66,7% (n=10) больных имели IgG к SARS-CoV-2, 20% (n=3) – положительный результат ПЦР. У 2 (13,3%) детей получены отрицательные результаты обоих тестов, при этом у 1 из них был контакт с больным НКИ. У 66,7% пациентов не выявлено коморбидности. В структуре сопутствующих заболеваний преобладали бронхиальная астма (13,3%) и избыточная масса тела/ожирение (13,3%), что согласуется с результатами предыдущих исследований [6, 13, 22]. Характеристика больных представлена в табл. 2.

В дебюте заболевания все пациенты имели лихорадку до фебрильных и высоких фебрильных цифр и патологические проявления со стороны ЖКТ. Абдоминальная боль отмечена у 100% пациентов 8–14 лет. Ее выраженность в 2 случаях потребовала проведения диагностической лапароскопии. В этой возрастной группе преобладали диспептические симптомы (тошнота, рвота) и лабораторный синдром холестаза, которые выявлены соответственно в 5 (71,4%) и 4 (57,1%) случаях. У пациентов младше 4 лет абдоминальная боль имела в 4 (50%), диарея – в 4 (50%), диспептические симптомы – в 3 (37,5%) наблюдениях.

На втором месте по частоте в структуре клинических проявлений (80%) были изменения кожи и слизистых оболочек. В нашем исследовании склерит, а также хейлит, гингивит и глоссит чаще встречались у детей 8–14 лет, чем у пациентов младше 4 лет (соответственно в 71,4 и 25% случаев). Одинаково часто у детей обеих возрастных групп отмечалось поражение кистей и стоп в виде эритемы, плотного отека. Экзантема обнаружена в 9 (60,0%), поражение слизистых оболочек глаз и полости рта – в 7 (46,6%) случаях.

Частота кожно-слизистых проявлений и поражения дыхательной системы у детей с МВС-Д была сопоставима. Начальных респираторных проявлений не наблюдалось, у 2 из

5 пациентов при исследовании отделяемого бронхов были получены культура *Klebsiella pneumoniae* и респираторно-синцитиальный вирус. Респираторные проявления преобладали у детей старшего возраста (n=7, 100%).

Вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы отмечено у 66,7% пациентов. Миокардит был верифицирован у 3 (20%) детей, в том числе у 2 девочек 8 и 13 лет.

Более чем у половины пациентов выявлены неврологические нарушения, включая головную боль, судороги, энцефалопатию, энцефалит и отек головного мозга.

Симптомы поражения мочевыделительной системы наблюдались реже. Преобладало острое повреждение почек (20%).

Лабораторные данные представлены в табл. 3. Исследование концентрации тропонина I было проведено только у 1 пациента с миокардитом, у которого данный показатель был выше нормы. Уровень N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида не определяли.

Были госпитализированы в ОРИТ 46,7% (n=7) пациентов с МВС-Д, только 1 из них потребовалась инвазивная респираторная поддержка и 2 – применение вазопрессоров. Причинами госпитализации в ОРИТ были нарастание дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, неврологической симптоматики и появление признаков полиорганной недостаточности. Длительность госпитализации в ОРИТ составляла от 1 до 14 дней (медиана – 4 [1; 7] дня)

Системную антибиотикотерапию получали 93,3% (n=14) больных. Системные ГК были назначены 86,7% (n=13) пациентам. В начале лечения их доза составляла 1–2 мг/кг/сут, высокие дозы ГК (10–30 мг/кг/сут) использованы в 23,1% (n=3) случаев при появлении признаков рефрактерности к первой линии терапии. Большинство пациентов (73,3%, n=11) получали ВВИГ в дозе 2 г/кг (но не более 100 г), более половины пациентов (66,7%, n=10) – антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины). Ацетилсалициловую кислоту (3–5 мг/кг/сут) принимали 40% (n=6) детей. Следует отметить, что ни в одном случае не применялась антицитокановая терапия.

Исходы МВС-Д в исследуемой группе оказались в целом благоприятными: 12 (80%) детей были выписаны домой после выздоровления (катамнез не отслеживался). В связи с развитием тяжелого миокардита 2 (13,3%) ребенка были переведены в профильное (кардиологическое) лечебное учреждение для дальнейшего лечения. Исход миокардита в обоих случаях был благоприятным, пациенты выписаны под амбулаторное наблюдение. Летальный исход на фоне прогрессирования системной полиорганной недостаточности зафиксирован у 1 (6,7%) ребенка, заболевшего в первые 6 мес жизни.

Обсуждение. Преобладающий возрастной диапазон в нашем исследовании расходит с данными E. Whittaker и соавт. [13], что, возможно, связано с различными периодами наблюдения (циркуляция разных штаммов SARS-CoV-2). Данные и российских, и зарубежных исследований демонстрируют, что средний возраст заболевших при МВС-Д равнялся 8–9 годам, тогда как при болезни Kawasaki – это ранний детский возраст [1, 22–24, 30–32]. Также обращает на себя внимание то, что в нашей группе не было детей 4–8 лет. При этом в возрастной группе от 2 мес до 4 лет не отмечено клинической симптоматики, сходной с болезнью Kawasaki.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Характеристика больных (собственные результаты и данные литературы)
Table 2. Characteristics of patients (own results and literature data)

Признак*	Собственные результаты, n (%)	Данные литературы, %
Лихорадка >38 °C в течение ≥24 ч	15 (100)	99,4–100 [1, 4, 15, 22–24]
Симптомы поражения ЖКТ	15 (100)	71–85,6 [4, 22–24]
абдоминальная боль	11 (73,3)	53–66,5 [13, 22, 25]
абдоминальная боль, потребовавшая проведения диагностической лапароскопии	2 (13,3)	6,7 [1]
тошнота, рвота	8 (53,3)	45–64,3 [13, 22, 25]
диарея	7 (46,7)	52–53,7 [13, 22, 25]
синдром цитолиза (повышение активности АЛТ и АСТ)	14 (93,3)	Н/д
лабораторный синдром холестаза (повышение активности γ-ГТ и ЩФ)	5 (33,3)	Н/д
спленомегалия	2 (13,3)	Н/д
гепатомегалия	8 (53,3)	5–21 [15]
асцит	4 (26,7)	Н/д
Симптомы поражения кожи и слизистых оболочек, лимфаденопатия	12 (80)	42–74 [4, 14, 23, 24]
склерит, конъюнктивит	6 (40)	20–94 [1, 4, 13–15, 25, 26]
поражение слизистой оболочки полости рта и губ (хейлит/гингивит/глоссит)	4 (26,7)	27–80 [1, 4, 13–15, 26]
экзантема	9 (60)	45–76 [4, 13–15, 27]
поражение кистей и стоп (эритема/плотный отек)	11 (73,3)	9–56 [1, 4, 13–15]
увеличение лимфатических узлов	3 (20)	6–41 [1, 4, 13–15]
Респираторные нарушения	12 (80)	21–70 [13, 14, 22]
кашель	7 (46,7)	13–28,3 [25]
одышка	1 (6,7)	21–65 [15, 22, 25]
снижение SpO ₂	8 (53,3)	4 [4]
снижение PaO ₂	3 (20)	Н/д
пневмония	5 (33,3)	19–35,5 [22, 25]
пневмоторакс	1 (6,7)	Н/д
пневмофиброзные изменения	1 (6,7)	Н/д
плевральный выпот	4 (26,7)	10,3 [25]
Поражение сердца	10 (66,7)	67–80 [22, 28]
гипотензия/шок	8 (53,3)	28–76 [1, 13, 15, 22]
снижение фракции выброса левого желудочка	3 (20)	26,5–58 [1, 15, 22, 28]
перикардальный выпот	3 (20)	20,4–34 [1, 22, 25]
дилатация и аневризмы коронарных артерий	1 (6,7)	4,1–38 [1, 15, 22, 25, 26, 28]
клапанное поражение	1 (6,7)	Н/д
миокардит	3 (20)	17,3–66,1 [1, 4, 22, 25]
Неврологические нарушения	8 (53,3)	11,3–30 [4, 14, 29]
головная боль	4 (26,7)	19,5–58 [13, 15, 27]
судороги	2 (13,3)	Н/д
энцефалопатия	1 (6,7)	10 [27]
отек головного мозга, энцефалит	1 (6,7)	3,3 [29]
Поражение мочевыделительной системы	4 (26,7)	13,4 [14]
острое повреждение почек	3 (20)	8–52 [14, 15]
нефрит	2 (13,3)	Н/д
нефропатия	1 (6,7)	Н/д

Примечание. * – у некоторых пациентов отмечено более одного симптома; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; γ-ГТ – глутамилтрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом; PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови; н/д – нет данных.

В исследовании E. Dufort и соавт. [4] дети младше 5 лет с МВС-Д составляли 31%. В отечественном проспективном многоцентровом исследовании, включавшем детей с МВС-Д, преобладали лица мужского пола (57,1%) и отмечался значительный разброс возраста (от 3 мес до 17 лет) [1], что согласуется с полученными нами данными.

Распространенность МВС-Д в настоящей работе оказалась выше таковой в зарубежных источниках [33]. Однако она сопоставима с данными по Санкт-Петербургу, где в ноябре-декабре 2020 г. частота госпитализации пациентов с клиническими и лабораторными признаками МВС-Д составила 5,2 на 100 тыс. [30, 34]. Следует отметить, что статистические показатели, характеризующие распространенность МВС-Д

в Российской Федерации, вероятно, искажаются, поскольку данная нозология может шифроваться кодами иных состояний/заболеваний [30].

Сложность диагностических подходов указывает на важность изучения клинических и лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с МВС-Д. По данным систематического обзора L. Hoste и соавт. [22], у большинства пациентов с МВС-Д (85,6%) имелись желудочно-кишечные симптомы, в основном боль в животе (58,4%), рвота (57,5%) и диарея (50,4%), что соответствует полученным нами результатам. Кроме того, характеристика поражения ЖКТ у наших больных и в метаанализе T.P. Vogel и соавт. [23] оказалась идентичной: гастроинтестинальные симптомы при МВС-Д были выражены

в большей степени, чем при болезни Кавасаки.

Частота патологических изменений кожи, по данным разных авторов, существенно варьируется. В систематическом обзоре Т. Radia и соавт. [24] поражение кожи при МВС-Д отмечено в 42% случаев в виде эритематозно-папулезной сыпи, очагов эритемы и плотного отека кистей и стоп. По данным L. Feldstein и соавт. [14], кожно-слизистые изменения при МВС-Д наблюдались у 74% детей. E. Dufort и соавт. [4], которые анализировали результаты обследования 95 детей с МВС-Д, выявили экзантему и плотный отек кистей и стоп у 62% из них, кроме того, в 61% случаев наблюдались конъюнктивит и изменения слизистой оболочки полости рта. В нашей группе больных преобладали поражения глаз в виде склерита и конъюнктивита, а также вовлечение слизистых оболочек полости рта, экзантема, что согласуется с данными литературы [15, 23]. Судя по результатам настоящей работы, частота этих изменений при МВС-Д и болезни Кавасаки сопоставима [23].

По мнению авторов систематического обзора [22], респираторные проявления МВС-Д встречаются в 50,3% случаев. При этом у значительной части детей с МВС-Д, в отличие от взрослых пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, респираторные нарушения не проявляются, а дыхательная недостаточность и пневмония носят вторичный характер [22]. E. Dufort и соавт. [4] выявили патологию нижних дыхательных путей у 40% пациентов с МВС-Д. E. Belay и соавт. [25] у пациентов в возрасте 18–20 лет наблюдали высокую частоту пневмонии (36,4%) и респираторного дистресс-синдрома.

Исследования, посвященные анализу кардиоваскулярных проявлений, демонстрируют, что до 80% детей с МВС-Д могут иметь поражение сердца различной степени тяжести, включая миокардит, аневризмы коронарных артерий, нарушения проводимости и аритмии [28]. Поражение сердца встречается при МВС-Д чаще, чем при болезни Кавасаки [28]. Систематический обзор продемонстрировал наличие сердечно-сосудистых проявлений у 79,3% пациентов [22]. Наиболее часто наблюдались тахикардия (76,7%), гемодинамический шок или гипотензия (59,9%), миокардит (41,4%) и легкое или умеренное снижение фракции выброса левого желудочка – от 30 до 55% (40,4%). Значительно реже встречались тяжелые осложнения: фракция выброса левого желудочка сердца <30% (7,1%), расширение коронарных артерий (z-критерий – от 2,0 до 2,5; 11,6%) или аневризмы (z-критерий >2,5; 10,3%) [22].

Поражение нервной системы при МВС-Д сопровождается явлениями васкулита центральной нервной системы (ЦНС) с нарушениями церебральной перфузии, активации воспалительного каскада с изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера, гипоксического поражения головного мозга на фоне респираторных нарушений и прямого цитотоксического действия вируса [27]. K.L. LaRovere и соавт. [29] зафиксировали неврологическую патологию у 20% па-

Таблица 3. Характеристика лабораторных показателей (собственные результаты и данные литературы)

Table 3. Characteristics of laboratory parameters (own results and literature data)

Показатель	Собственные результаты, n (%)	Данные литературы, %
Увеличение числа нейтрофилов	14 (93,3)	68–97 [15, 23, 27]
Лимфопения	7 (46,7)	66–95 [4, 15, 23, 27]
Анемия	10 (66,7)	48–70 [15, 23]
Гипоальбуминемия	10 (66,7)	48–95 [4, 15, 27]
Увеличение СОЭ	15 (100)	75–81 [4, 15, 23, 27]
Повышение концентрации:		
СРБ	15 (100)	90–100 [15, 23, 27]
лактатдегидрогеназы	14 (93,3)	9–60 [4, 15, 23, 27]
КФК-МВ	14 (93,3)	Н/д
прокальцитонина	13 (86,7)	80–100 [4, 15, 23, 27]
фибриногена	10 (66,7)	80–100 [4, 15, 22, 27]
D-димера	13 (86,7)	67–100 [4, 15, 23, 27]
ферритина	12 (80,0)	55–100 [4, 15, 23, 27]
ИЛ6	7 (46,7)	40–100 [4, 15, 26 27]
АЛТ	8 (53,3)	62–70 [15, 23]
АСТ	10 (66,7)	

циентов с МВС-Д, при этом угрожающие жизни нарушения, включая тяжелую энцефалопатию, инсульт, демиелинизацию ЦНС, синдром Гийена–Барре и острый фульминантный отек головного мозга, встречались в 3% случаев.

Частота поражения мочевыделительной системы у детей с МВС-Д, по данным L. Feldstein и соавт. [14], составила 13,4%, причем в 9,1% случаев отмечалось острое почечное повреждение. В исследуемой нами когорте частота и характер поражения почек были сопоставимы с представленными в литературе [14, 15].

У наших пациентов часто регистрировалось повышение лабораторных маркеров воспаления, включая СОЭ, уровень СРБ, фибриногена, ферритина, D-димера, ИЛ6, прокальцитонина. У большинства пациентов диагностирован абсолютный нейтрофилез, практически в половине случаев – абсолютная лимфопения. Нейтрофилез, лимфопения и тромбоцитопения часто обнаруживаются при МВС-Д и считаются показателями активности заболевания наряду с повышением уровня тропонина и VNP/NT-proBNP [22, 23].

При анализе исследований, посвященных изучению терапевтических подходов при МВС-Д, отмечены значительная вариабельность данных и отсутствие единого алгоритма, прежде всего иммуномодулирующей терапии. По данным систематического обзора, 75,9% пациентов с МВС-Д получали ВВИГ, и лишь в нескольких исследованиях указывается его доза (в среднем 2 г/кг однократно) [22]. L. Feldstein и соавт. [14] отмечают, что в 21% случаев потребовалось повторное введение ВВИГ. L. Henderson и соавт. [21] у пациентов с менее тяжелой клинической картиной дебюта МВС-Д рекомендуют применять ВВИГ без сопутствующего назначения ГК, которые могут использоваться в качестве второй линии терапии при неэффективности монотерапии ВВИГ (сохранение лихорадки, повышение уровня маркеров воспаления). По данным систематического обзора, ГК применялись в 56,8% случаев [22]. В исследуемой нами когорте ГК использовались чаще, а сочетание ВВИГ и ГК – в 76,9% случаев. В качестве терапии второй линии у детей с тяжелым МВС-Д

при стойком повышении уровня маркеров воспаления и дисфункции миокарда в 10–20% случаев назначаются ГИБП (ингибиторы ФНО α , ИЛ1, ИЛ6) [35]. Также есть данные об относительно высокой частоте применения экстракорпоральной мембранной оксигенации [22]. М.В. Сон и К. Friedman считают, что у пациентов с тяжелым мультисистемным поражением и шоком должна применяться эмпирическая антибиотикотерапия препаратами широкого спектра действия до получения результатов посева [35]. Это мнение согласуется с высокой частотой назначения антибактериальной терапии в нашей когорте. По данным систематического обзора, ацетилсалициловая кислота использовалась у 52,3% больных, причем у 22,8% из них в высоких противовоспалительных дозах (80–100 мг/кг/сут) [22]. В исследуемой нами группе такие дозы ацетилсалициловой кислоты не назначались.

Прогноз при МВС-Д требует дальнейшего изучения, и сегодня большинство исследователей считают, что в целом он благоприятный, так как у преобладающего числа пациентов наблюдается полное клиническое выздоровление [35]. В систематическом обзоре 16 серий случаев, включавших в общей сложности 655 пациентов с МВС-Д, было зарегистрировано 11 (1,7%) летальных исходов. Из более 7400 случаев МВС-Д, сообщения о которых поступили в Центры по контролю и профилактике заболеваний к 03.01.2023, летальный исход зафиксирован у 1% (n=76) пациентов [5]. В отечественном проспективном многоцентровом пилотном исследовании, проведенном в 2020 г., выздоровление отмечено в 97% (n=31) случаев, а летальный исход – в 3% (n=1) [27].

Заключение. Во время пандемии НКИ у детей было описано новое гипертрофическое состояние с тяжелым полиорганным поражением – МВС-Д. Представленный нами анализ ограничен небольшим объемом выборки и ретроспективным характером, полученные результаты следует интерпретировать как описательные. На сегодняшний день рандомизированные контролируемые исследования, посвященные МВС-Д, не проводились. В условиях отсутствия скринингового тестирования на SARS-CoV-2 (амбулаторные пациенты), точная оценка частоты МВС-Д и факторов риска его возникновения в общей популяции и в разных возрастных группах затруднена.

Выполненный нами анализ случаев МВС-Д иллюстрирует высокую частоту сероконверсии на вирус SARS-CoV-2, преобладание лиц мужского пола и возрастной группы младше 4 лет, гетерогенность клинических проявлений и в целом благоприятный прогноз. В основном выявлялись симптомы поражения ЖКТ, кожи и слизистых оболочек, дыхательной системы. Реже встречались поражение сердечно-сосудистой системы и неврологические проявления. При этом у детей старшей возрастной группы чаще наблюдались абдоминальная боль, поражение слизистых и склер, респираторные нарушения и миокардит. Лечение в условиях ОРИТ потребовалось 47% пациентов с МВС-Д.

Таким образом, разнообразный спектр клинических проявлений НКИ требует высокой степени настороженности в отношении МВС-Д, а также разработки прогностического инструмента – «индекса подозрения на МВС-Д».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Новикова ЮЮ, Овсянников ДЮ, Глазырина АА и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: результаты многоцентрового исследования. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021;(6):23-31. [Novikova YuYu, Ovsyannikov DYU, Glazyrina AA, et al. Children's multisystem inflammatory syndrome associated with the new coronavirus infection COVID-19: results of a multicenter study. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2021;(6):23-31. (In Russ.)].
2. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1607-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1. Epub 2020 May 7.
3. <https://picsociety.uk/wp-content/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-v2-27042020.pdf>
4. Dufort E, Koumans E, Chow E, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23; 383(4):347-58. doi: 10.1056/NEJMoa2021756. Epub 2020 Jun 29.
5. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>
6. Jiang L, Tang K, Irfan O, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Adolescents – a Live Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pediatr Rep*. 2022;10(2):19-30. doi: 10.1007/s40124-022-00264-1. Epub 2022 May 6.
7. Lucas J, Heinlein C, Kim T, et al. The Androgen-Regulated Protease TMPRSS2 Activates a Proteolytic Cascade Involving Components of the Tumor Microenvironment and Promotes Prostate Cancer Metastasis. *Cancer Discov*. 2014 Nov;4(11):1310-25. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-1010. Epub 2014 Aug 13.
8. Lin B, Ferguson C, White JT, et al. Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2. *Cancer Res*. 1999 Sep 1;59(17):4180-4.
9. Hoffmann M, Kleine-Wieber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5.
10. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003 Nov 27;426(6965):450-4. doi: 10.1038/nature02145.
11. Glowacka I, Bertram S, Müller M, et al. Evidence that TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the Humoral Immune Response. *J Virol*. 2011 May;85(9):4122-34. doi: 10.1128/JVI.02232-10. Epub 2011 Feb 16.
12. Younis J, Skorecki K, Abassi Z. The Double Edge Sword of Testosterone's Role in the COVID-19 Pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 16;12:607179. doi: 10.3389/fendo.2021.607179. eCollection 2021.
13. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):259-69. doi: 10.1001/jama.2020.10369.
14. Feldstein L, Rose E, Horwitz S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):334-46. doi: 10.1056/NEJMoa2021680. Epub 2020 Jun 29.
15. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis>
16. https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_051920.asp?deliveryName=USCDC_1052-DM28623
17. McCormick D, Richardson L, Young P, et al. Deaths in Children and Adolescents Associated With COVID-19 and MIS-C in the United States. *Pediatrics*. 2021 Nov;148(5):e2021052273. doi: 10.1542/peds.2021-052273.

- Epub 2021 Aug 12.
18. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf
19. Rafferty M, Burrows H, Joseph J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and the coronavirus pandemic: Current knowledge and implications for public health. *J Infect Public Health*. 2021 Apr; 14(4):484-94. doi: 10.1016/j.jiph.2021.01.008. Epub 2021 Jan 18.
20. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
21. Henderson L, Canna S, Friedman K, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV 2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID 19: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Apr;74(4):e1-e20. doi: 10.1002/art.42062. Epub 2022 Feb 3.
22. Hoste L, van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021 Jul;180(7):2019-2034. doi: 10.1007/s00431-021-03993-5. Epub 2021 Feb 18.
23. Vogel TP, Top KA, Karatzios C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2021 May 21;39(22):3037-49. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.054. Epub 2021 Feb 25.
24. Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2021 Jun;38:51-7. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001. Epub 2020 Aug 11.
25. Belay E, Abrams J, Oster M, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr*. 2021 Aug 1;175(8):837-45. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0630.
26. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1771-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. Epub 2020 May 13.
27. Новикова ЮЮ, Овсянников ДЮ, Глазырина АА и др. Клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика, течение и терапия детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020;(6):73-83. [Novikova YuYu, Ovsyannikov DYU, Glazyrina AA, et al. Clinical, laboratory and instrumental characteristics, course and therapy of children's multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Pediatrya im. G.N. Speranskogo*. 2020;(6):73-83. (In Russ.)].
28. Wu EY, Campbell MJ. Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19. *Curr Cardiol Rep*. 2021 Oct 1;23(11):168. doi: 10.1007/s11886-021-01602-3.
29. LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, et al. Neurologic Involvement in Children and Adolescents Hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol*. 2021 May 1;78(5):536-47. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0504.
30. Лобзин ЮВ, Вильниц АА, Костик ММ и др. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы. Журнал инфектологии. 2021;13(1):13-20. [Lobzin YuV, Vil'nits AA, Kostik MM, et al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved problems. *Zhurnal infektologii*. 2021;13(1):13-20. (In Russ.)].
31. Sancho-Shimizu V, Brodin P, Cobat A, et al. SARS-CoV-2-related MIS-C: A key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *J Exp Med*. 2021 Jun 7;218(6):e20210446. doi: 10.1084/jem.20210446.
32. Panigrahy N, Policarpio J, Ramanathan R. Multisystem inflammatory syndrome in children and SARS-CoV-2: A scoping review. *J Pediatr Rehabil Med*. 2020;13(3):301-16. doi: 10.3233/PRM-200794.
33. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
34. Лобзин ЮВ, Усков АН, Скрипченко НВ и др. COVID-19-ассоциированный педиатрический мультисистемный воспалительный синдром. Медицина экстремальных ситуаций. 2021;(2):13-9. [Lobzin YuV, Uskov AN, Skripchenko NV, et al. COVID-19-associated pediatric multisystem inflammatory syndrome. *Meditsina ekstremal'nykh situatsii*. 2021;(2):13-9. (In Russ.)].
35. [https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome?search=COVID-19:%20Multisystem%20inflammatory%20syndrome%20in%20children%20\(MISC\)%20management%20and%20outcome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome?search=COVID-19:%20Multisystem%20inflammatory%20syndrome%20in%20children%20(MISC)%20management%20and%20outcome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.02.2023/22.04.2023/27.04.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кораблева Н.Н.: <https://orcid.org/0000-0001-8195-8111>

Паюсова О.Р.: <https://orcid.org/0000-0001-5402-0945>

Берестнев Е.В.: <https://orcid.org/0000-0002-6449-5407>

Тарбева О.Н.: <https://orcid.org/0000-0001-6680-0420>

Мезенцева А.С.: <https://orcid.org/0000-0003-0725-1497>

Безуглая Т.В.: <https://orcid.org/0000-0002-6922-2555>