

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED626015>

Научная статья

Аутореактивные процессы у детей в начальном периоде мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, и после проведенной реабилитации

О.О. Обухова¹, Т.И. Рябиченко¹, Г.А. Скосырева¹, А.О. Изюмов², Е.П. Тимофеева², А.П. Шваюк¹, Н.Н. Станкевич¹, М.И. Воевода¹¹ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия;² Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Патогенез мультисистемного воспалительного синдрома (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C), связанного с SARS-CoV-2, пока неясен. Один из возможных вариантов развития указанного патологического процесса — аутоиммунный.

Цель — изучить динамику изменений уровней аутоантител к нативной и денатурированной ДНК в сыворотке крови у детей, перенесших MIS-C, связанный с SARS-CoV-2, в постреабилитационный период в сравнении с начальным периодом патологического процесса.

Материалы и методы. В исследование включен 101 ребенок от 2 до 17 лет, из них 77 детей с подтвержденным диагнозом MIS-C, связанный с SARS-CoV-2. Сформированы 3 группы: группа 1 — с подтвержденным диагнозом MIS-C, связанный с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар; группа 2 — дети, перенесшие MIS-C, связанный с SARS-CoV-2, и прошедшие курс реабилитации амбулаторно; группа 3 — группа сравнения. Группы сопоставимы по возрасту. Всем детям проводилось определение концентраций IgG-аутоантител к нативной и денатурированной ДНК (ААТ к нДНК и дДНК) в сыворотке крови, которое выполняли с использованием коммерческих тест-систем для иммуноферментного анализа производства ООО «Вектор-Бест» (Россия) по инструкции производителя. Проведена статистическая обработка полученных результатов с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 10.0. При статистической обработке использовался критерий множественного сравнения Ньюмена – Кейлса.

Результаты. При клиническом обследовании детей, перенесших MIS-C, у большинства отмечено появление болей в суставах, нарушение памяти, дисфункции кишечника и другие симптомы. Полученные результаты свидетельствуют о сохранении воспалительных реакций с развитием аутореактивного компонента. Это требует поиска маркеров риска развития MIS-C и дальнейшего наблюдения за детьми, перенесшими MIS-C, для предотвращения осложнений аутоиммунного характера, включая артриты, повреждение эндотелия сосудов с возможным формированием тромботических осложнений.

Выводы. В острый период MIS-C и после проведенной реабилитации отмечены повышенные уровни среднего содержания ААТ к нДНК и дДНК по сравнению с контролем. Индивидуальные значения ААТ к нДНК и дДНК превышали нормативные уровни показателя у значительно большего числа детей в постреабилитационный период после MIS-C и это превышение было более выраженным по сравнению с острым периодом процесса. При оценке клинического состояния детей после перенесенного MIS-C у большинства из них выявлены боли в суставах при нагрузке, абдоминальные, неврологические нарушения, снижение толерантности к физической нагрузке, что свидетельствует о сохраняющихся воспалительных реакциях.

Ключевые слова: дети; мультисистемный воспалительный синдром; аутоиммунитет; вирус SARS-CoV-2.

Как цитировать

Обухова О.О., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Изюмов А.О., Тимофеева Е.П., Шваюк А.П., Станкевич Н.Н., Воевода М.И. Аутореактивные процессы у детей в начальном периоде мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, и после проведенной реабилитации // Педиатр. 2023. Т. 14. № 5. С. 41–49. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED626015>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED626015>

Research Article

Autoreactive processes in children in the initial period of multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 and after rehabilitation

Olga O. Obukhova¹, Tatyana I. Ryabichenko¹, Galina A. Skosyreva¹, Alexander O. Izyumov², Elena P. Timofeeva², Alya P. Shvayuk¹, Nadezhda N. Stankevich¹, Mikhail I. Voevoda¹

¹ Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia;

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The problem of the pathogenesis of the multisystem inflammatory syndrome (MIS-C), associated with SARS-CoV-2, remains relevant, but is still far from being resolved. In this regard.

AIM: The aim our research was to study and evaluate the levels of autoantibodies to native and denatured DNA in the blood serum of children who underwent MIS-C, associated with SARS-CoV-2, in comparison with the initial period of the pathological process.

MATERIALS AND METHODS: 101 children aged 2 to 17 years old were examined, 77 of them was with a confirmed diagnosis of MIS-C associated with SARS-CoV-2. We have formed 3 groups: group 1 — children with MIS-C upon admission to the hospital; group 2 — children who underwent MIS-C after a course of rehabilitation; group 3 — comparison group. All children underwent determination of the concentrations of IgG-autoantibodies to native and denatured DNA in blood serum, which was performed by EIA ELISA using commercial test systems of Vector-Best LLC (Russia) according to the manufacturer's instructions. Statistical processing of the obtained results was carried out using the Statistica v. 10.0 application package. Statistical processing used the Newman–Keuls multiple comparison test.

RESULTS: It was noted that both in the initial period of MIS-C and after rehabilitation, an increased content of autoantibodies to nDNA and dDNA was determined compared to the control group. At the same time, there was a significant excess of the levels of indicators in the post-rehabilitation period compared with the initial period of MIS-C. During a clinical examination of children who underwent MIS-C, most of them noted the appearance of pain in the joints. The results obtained indicate the persistence of inflammatory reactions with the development of an autoreactive component. This requires both the search for risk markers for the development of MIS-C and further monitoring of children who have undergone MIS-C to prevent autoimmune complications, including arthritis, damage to the vascular endothelium with the possible formation of thrombotic complications.

CONCLUSIONS: In the acute period of MIS-C and after rehabilitation, increased levels of the average content of autoantibodies to nDNA and dDNA were noted compared to the control. Individual values of autoantibodies to nDNA and dDNA exceeded normative levels of the indicator were found in a significantly larger number of children in the post-rehabilitation period after MIS-C, and this excess was more pronounced compared to the acute period of the process. When assessing the clinical condition of children after MIS-C, most of them showed pain in the joints during exercise, abdominal and neurological disorders, and decreased tolerance to physical activity, which indicates persistent inflammatory reactions.

Keywords: children; multisystem inflammatory syndrome; autoimmunity.

To cite this article

Obukhova OO, Ryabichenko TI, Skosyreva GA, Izyumov AO, Timofeeva EP, Shvayuk AP, Stankevich NN, Voevoda MI. Autoreactive processes in children in the initial period of multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 and after rehabilitation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(5):41–49. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED626015>

Received: 14.09.2023

Accepted: 17.10.2023

Published: 31.10.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Мультисистемный воспалительный синдром, — тяжелый полиорганный воспалительный процесс у детей и подростков, ассоциированный с SARS-CoV-2. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 15 мая 2020 г. сформулировала предварительное определение такой формы болезни — Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) [1, 15]. Описан один из клинических вариантов развития патологического процесса, который представлен тяжелым острым поражением миокарда, развивающимся в течение нескольких дней с проявлениями кардиогенного и вазогенного шока. При этом весьма характерным является наличие лабораторных маркеров кардиомиоцитолита [4]. Первоначальной проблемой, с которой столкнулись клиницисты, была дифференциальная диагностика MIS-C с болезнью Кавасаки (KD) или синдромом токсического шока (TSS) [7, 9]. На сегодняшний день известно, что KD — это васкулит, который обычно сопровождается высокой температурой и острым воспалением слизистых оболочек различных органов и систем у детей [10]. Как правило, это самоограничивающееся состояние, однако у некоторых детей могут возникнуть серьезные осложнения, включая формирование аневризм коронарных артерий, дисфункции миокарда и тромботических осложнений [12, 19]. В некоторых исследованиях было проведено сравнение взаимосвязи возраста и данных лабораторных показателей у пациентов с MIS-C, KD и TSS [8]. Отмечено, что KD и MIS-C имеют несколько общих симптомов, таких как кожная сыпь, лимфаденопатия, клубничная язык и повышение воспалительных биомаркеров. Однако MIS-C при COVID-19 имеет некоторые уникальные особенности, в том числе более позднее начало (описаны случаи у детей в подростковом возрасте), распространенность абдоминальных симптомов и большее количество случаев систолической дисфункции левого желудочка [11, 17].

В настоящее время остается дискуссионным вопрос об особенностях патогенеза мультисистемного воспалительного синдрома у детей. Согласно одной из теорий, ключевым фактором тяжелого течения коронавирусной инфекции может быть отсроченная выработка интерферонов в начале заболевания COVID-19. В то же время у детей снижение продукции интерферона-гамма может формироваться в период, когда вирус на слизистых оболочках носо- и ротоглотки уже не определяется [2].

Молекулярная мимикрия позволяет эпитопам вирусных белков «копировать» антигенные детерминанты организма-хозяина, что приводит к перекрестной реакции и может вызвать потерю толерантности и развитие аутореактивности. Хорошо известно, что предикторами тяжелого течения COVID-19 у взрослых являются гипертония и сахарный диабет, при которых наблюдается хронический стресс эндотелиальных клеток и аномальная экспрессия на их поверхности внутриклеточных белков, например, посттрансляционно модифицированных шаперонов [5, 6].

Было высказано предположение, что противовирусные антитела могут перекрестно реагировать с эпитопами собственных белков на поверхности плазматической мембраны эндотелиальных клеток, подвергшихся стрессу. В свою очередь, аутоиммунные реакции против эндотелия сосудов могут вызывать тромбоз, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганный недостаток [13, 16]. Полиорганный поражение также может быть ассоциирована с распространенностью потенциальных мишеней для аутоантител. Новые данные свидетельствуют об увеличении уровней интерлейкинов IL-18 и IL-6 у пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, усилении лимфоцитарного и миелоидного хемотаксиса, а также иммунной дисрегуляции слизистых оболочек [7, 14]. Существует предположение, что мультисистемный воспалительный синдром в своем классическом описании представляет собой всего лишь один из частных вариантов развития постковидного синдрома [3]. Среди наиболее тревожных выводов периода пандемии было то, что у детей возможно развитие MIS-C, несмотря на бессимптомное течение новой коронавирусной инфекции [4].

Цель исследования — изучение динамики изменений уровней аутоантител к нативной и денатурированной ДНК (ААТ к нДНК и дДНК) в сыворотке крови у детей, перенесших MIS-C, связанный с SARS-CoV-2, в постреабилитационный период в сравнении с начальным периодом патологического процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 101 ребенок в возрасте от 2 до 17 лет. Из них обследовано 77 детей, госпитализированных в Детскую клиническую инфекционную больницу (ДКБ) № 3 Новосибирска за период 2020–2021 гг. с подозрением на MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2. Верификация диагноза проводилась врачами специализированного инфекционного отделения ДКБ № 3. Сформированы три группы.

В группу 1 ($n = 32$) вошли дети с подтвержденным диагнозом MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар. Средний возраст в группе составил $7,84 \pm 1,02$ года. Условно эту группу можно определить как «острый» MIS-C.

В группу 2 включены дети ($n = 45$), которые перенесли MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, а также прошли курс реабилитации в амбулаторных условиях после выписки из стационара. Длительность реабилитации составила 7–8 нед. Средний возраст в группе составил $7,78 \pm 0,63$ года. Условно эту группу можно определить как «постреабилитационный» период, или «отдаленный период», после перенесенного MIS-C.

Группу сравнения составили 24 ребенка, поступивших в стационар ДКБСП с диагнозом «хронический аденоидит, период ремиссии» для оперативного лечения. Длительность ремиссии составила не менее 3 мес.

Забор материала проводили до операции. Средний возраст в группе составил $8,12 \pm 0,64$ года.

Критерии включения для групп 1 и 2: соответствие диагностическим критериям MIS-C, ассоциированного с SARS-CoV-2 [18]. С целью формирования групп анализировали истории болезни детей, госпитализированных в стационар.

Для группы 1 дополнительным критерием включения была необходимость стационарного лечения. Забор материала для исследования у этой группы проводили в приемном покое до начала лечения.

Для группы 2 дополнительным критерием включения являлось окончание амбулаторного реабилитационного курса в течение 7–8 нед. после выписки из стационара после перенесенного MIS-C и отсутствие острых и обострения хронических вирусных или бактериальных процессов. В группе 2 проведен сбор анамнеза, осмотр детей и анкетирование с целью выявления наличия/отсутствия симптомов, не отмечавшихся до перенесенного MIS-C.

Критерии исключения для обеих групп: несоответствие диагностическим критериям MIS-C, ассоциированного с SARS-CoV-2 [18].

Для всех групп, включая группу сравнения, критерием исключения также являлось наличие аутоиммунных, эндокринных или опухолевых процессов в анамнезе.

У детей, поступавших в ДКБ № 3 с подозрением на MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, проводилось тестирование на выделение рибонуклеиновой кислоты (РНК) SARS-CoV-2 в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации¹. В качестве исследуемого материала использовались соскобы из носоглотки и ротоглотки. Вирус идентифицировали методом РТ-ПЦР (ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени) с помощью «Набора реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 и подобных SARS-CoV методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (SARS-CoV-2/SARS-CoV)» (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия). Исследовали также содержание специфических IgM и IgG-антител к антигенам SARS-CoV-2 в сыворотке крови. Определение антител классов IgM и IgG в сыворотке крови осуществляли с помощью наборов реагентов «SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ» и «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия) по инструкции производителя.

У детей всех групп определяли содержание в сыворотке крови ААТ к нДНК и дДНК методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем производства ООО «Вектор-Бест» (Россия) по инструкции производителя. Результаты регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан»

(Россия) при длине волны 450 нм. Уровень аутоантител выражали в Ед/мл. Иммунологические исследования детей всех групп проведены в лаборатории иммунологии, вирусологические — в лаборатории вирусологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины.

Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», а также законами Российской Федерации². У всех законных представителей пациентов (родители) было получено добровольное информированное согласие на забор биологических жидкостей, а также использование данных исследования в научных целях.

Полученные цифровые данные были подвергнуты статистическому анализу и представлены в виде таблиц и рисунков. Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием лицензионного пакета прикладных программ Statistica v. 10.0 (StatSoft, США). Абсолютные значения исследованных количественных показателей представлены в виде средних величин и их стандартной ошибки ($M \pm m$). Сравнительный анализ количественных показателей проводили с использованием критерия множественного сравнения Ньюмена – Кейлса. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5 % уровне значимости — $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе историй болезней детей с MIS-C, ассоциированным с SARS-CoV-2, подтверждение наличия коронавируса в группах 1 и 2 методом ПЦР-диагностики при поступлении в стационар отмечено только у 12,14 % детей. У 87,86 % детей РНК вируса в отделяемом ротоглотки и носоглотки не обнаружено. В то же время у всех обследованных детей с MIS-C в сыворотке крови обнаружены IgG-антитела, специфичные к антигенам SARS-CoV-2. Это, безусловно, подтверждает коронавирусную этиологию заболевания.

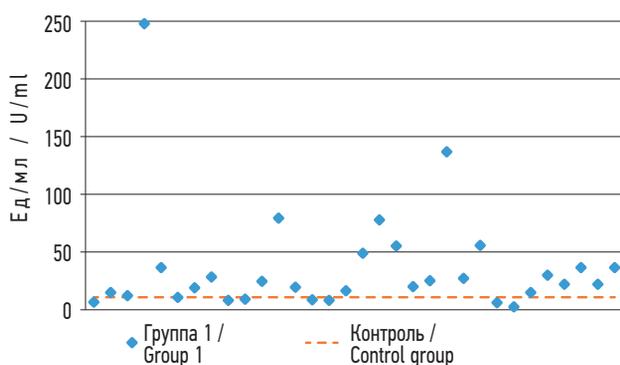
Состояние детей в группе 2 в период забора материала (в постреабилитационный период) расценивалось как удовлетворительное. В то же время при проведении анкетирования для оценки качества жизни, а также при осмотре и дополнительном обследовании детей этой группы у части из них были выявлены симптомы, характерные не только для астенического состояния после перенесенной вирусной инфекции, но и вызывающие определенную настороженность в плане развития аутореактивных,

¹ Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2. URL: static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf. Дата обращения 03.05.2023.

² Федеральный закон РФ от 21 ноября 2011 г. № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»; Федеральный закон РФ от 27 июля 2006 г. № 152 ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2015).

Таблица. Уровни аутоантител к нативной и денатурированной ДНК у детей с MIS-C в сравниваемых группах, Ед/мл**Table.** Levels of autoantibodies to native and denatured DNA in children with MIS-C in the compared groups, U/ml

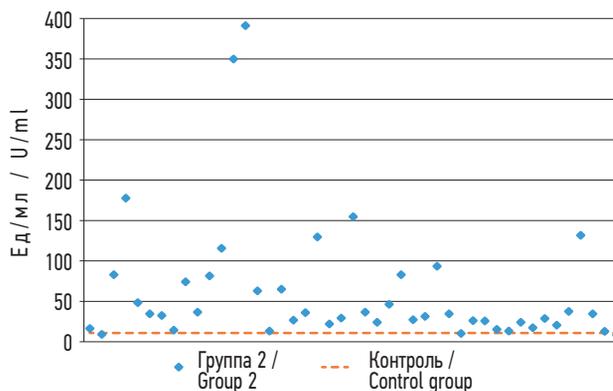
Переменные / Variables	Острый период, группа 1 / Acute period, Group 1 (n = 32) M ± m	Постреабилитационный период, группа 2 / Post-rehabilitation period, Group 2, (n = 45) M ± m	Группа сравнения, группа 3 / Comparison group, Group 3 (n = 24) M ± m	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Возраст, лет / Age, years	7,84 ± 1,02	7,87 ± 0,63	8,12 ± 0,64	>0,05	>0,05	>0,005
Аутоантитела к нативной ДНК / Autoantibodies to native DNA	36,61 ± 8,38	113,14 ± 46,11	10,86 ± 2,49	>0,05	>0,05	<0,05
Аутоантитела к денатурированной ДНК / Autoantibodies to denatured DNA	26,53 ± 2,22	50,29 ± 13,68	12,68 ± 2,86	>0,05	>0,05	<0,05

**Рис. 1.** Уровни аутоантител к нативной ДНК у детей в начальный период MIS-C**Fig. 1.** Levels of autoantibodies to native DNA in children during the initial period of MIS-C

метаболических и выраженных интоксикационных процессов.

Так, у 95,9 % детей отмечались боли в суставах разной интенсивности при физической нагрузке. Практически у такого же числа детей (95,7 %) имело место ухудшение памяти, что проявлялось трудностями запоминания и воспроизведения информации. Выявленные нарушения памяти, возможно, связаны с сосудистыми изменениями. С такой же частотой в обследованной группе отмечались нарушения стула (как в виде запоров, так и в виде послабления). Выявленные симптомы могут свидетельствовать о наличии аутореактивного компонента воспалительных реакций, сохраняющихся у детей после перенесенного MIS-C, ассоциированного с SARS-CoV-2 в постреабилитационном периоде.

В остром периоде MIS-C уровень ААТ к н/дДНК достоверно превышал значения в группе сравнения. В то же время в постреабилитационном периоде превышение содержания ААТ к н/дДНК статистически значимо по сравнению с контролем. При сопоставлении значений показателя в основных группах отмечено, что в постреабилитационном периоде уровень ААТ к н/дДНК значительно превышал таковой в остром периоде, но это

**Рис. 2.** Уровни аутоантител к нативной ДНК у детей в постреабилитационный период MIS-C**Fig. 2.** Levels of autoantibodies to native DNA in children during the post-rehabilitation period of MIS-C

превышение не было статистически значимым. Вероятно, это можно объяснить широким диапазоном разбросов индивидуальных значений внутри групп (см. таблицу).

В остром периоде MIS-C индивидуальные значения уровней ААТ к нДНК у достаточно большого числа детей (31,3 %) не превышали средние значения группы сравнения или даже были несколько ниже. У остальных же детей на начальном этапе развития процесса значения показателя выше, чем в группе сравнения, а у двух детей — выше более чем в 10 раз (рис. 1 и 2).

В постреабилитационный период также отмечено несколько детей (13,3 %), у которых уровень аутоантител не превышал средние значения группы сравнения. В то же время, у большинства детей в этой группе уровень показателя многократно превышал контрольные значения. Причем максимальные уровни ААТ были почти вдвое выше, чем максимальные уровни при остром MIS-C.

Индивидуальные значения уровней аутоантител к денатурированной ДНК (рис. 3 и 4) в начальный период MIS-C практически у всех детей были выше, чем в группе сравнения, а максимальные значения превышали контрольные почти в семь раз. В постреабилитационной группе так же индивидуальные значения показателя

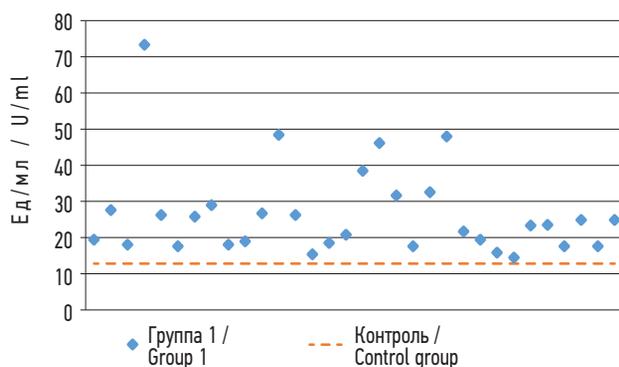


Рис. 3. Уровни аутоантител к денатурированной ДНК у детей в начальный период MIS-C

Fig. 3. Levels of autoantibodies to denatured DNA in children during the initial period of MIS-C

превышали контрольные уровни, однако, если в остром периоде MIS-C максимальные значения определялись на уровне 73,37 Ед/мл, то в постковидном периоде у нескольких детей уровень показателя составил около 100 Ед/мл и выше, а максимальное значение было 534,91 Ед/мл, что значительно превышает таковое в начальный период процесса.

Таким образом, индивидуальные значения уровней ААТ в постреабилитационный период были выше, чем в начальный период заболевания. Особенно выражено это превышение для ААТ к дДНК.

Можно предположить, что более низкие значения ААТ к н/дДНК в остром периоде обусловлены образованием иммунных комплексов с фиксацией их на клетках органов-мишеней, что и обуславливает тяжесть процесса и полиорганность поражения. Однако сохранение высоких значений показателей у детей в отдаленном периоде в комбинации с появившимися болями в суставах может свидетельствовать о сохранении аутореактивного компонента и угрозой развития серьезных осложнений аутоиммунного характера.

В целом, обнаруженное у детей, перенесших MIS-C, вовлечение в процесс различных органов и систем можно рассматривать как сохраняющиеся воспалительные реакции, возможно, обеспеченные аутореактивным компонентом воспаления на фоне мнимого клинического благополучия. В пользу этого свидетельствует и сохранение высоких значений ААТ к н/дДНК после перенесенного MIS-C. Возможно, в постреабилитационный период коронавирусной инфекции формируется избыточное воспаление, поддерживаемое усилением реакций антителозависимой клеточной цитотоксичности, что, в свою очередь, стимулирует деструкцию, а следовательно, в том числе продукцию ААТ. Безусловно, требуется исследование и других биологически активных молекул в группах детей, участвовавших в исследовании с изучением взаимосвязей, что и планируется на следующем этапе исследования. Однако уже сегодня можно

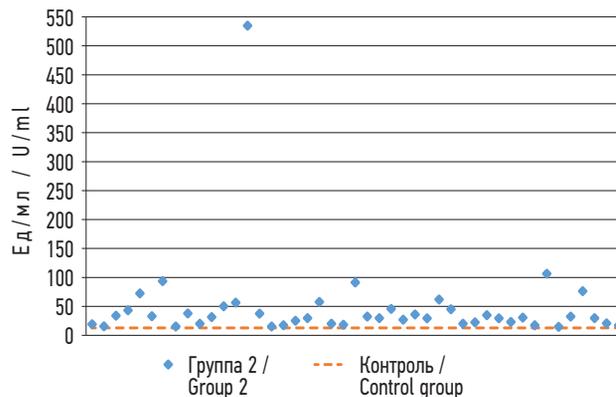


Рис. 4. Уровни аутоантител к денатурированной ДНК у детей в постреабилитационный период MIS-C

Fig. 4. Levels of autoantibodies to denatured DNA in children during the post-rehabilitation period of MIS-C

сказать, что полученные клинико-лабораторные результаты свидетельствуют о сохранении воспалительных реакций с развитием аутореактивного компонента, что требует дальнейшего наблюдения за детьми, перенесшими MIS-C, связанный с SARS-CoV-2, для предотвращения и своевременной коррекции нарушений аутоиммунного характера, включая артриты, повреждение эндотелия сосудов, дисфункции миокарда и возможные тромботические осложнения.

ВЫВОДЫ

1. При коронавирусной инфекции выявлено значительное превышение средних значений ААТ к н/дДНК в постреабилитационном периоде по сравнению с начальным периодом MIS-C, хотя это превышение и не было статистически значимым.
2. В острый период MIS-C и после проведенной реабилитации отмечены повышенные уровни среднего содержания аутоантител к н/дДНК по сравнению с контролем.
3. Индивидуальные значения ААТ к н/дДНК превышали нормативные уровни показателя у значительно большего числа детей в постреабилитационный период после MIS-C и это превышение было более выраженным по сравнению с острым периодом процесса.
4. При оценке клинического состояния детей после перенесенного MIS-C у большинства из них выявлены боли в суставах при нагрузке, абдоминальные, неврологические нарушения, снижение толерантности к физической нагрузке, что свидетельствует о сохраняющихся воспалительных реакциях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку рукописи статьи. Окончательная версия прочитана и одобрена всеми авторами.

Финансирование. Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis,

interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Funding. The work was performed using the equipment of the Center for Collective Use "Proteomy Analysis", supported by funding from the Russian Ministry of Education and Science (agreement No. 075-15-2021-691).

Conflict of interests. The authors state that there is no conflict of interest.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вильниц А.А., Костик М.М., Бехтерева М.К., и др. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13, № 1. С. 13–19. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20
2. Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение // Педиатрическая фармакология. 2020. Т. 17, № 3. С. 219–229. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2126
3. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Садыкова Д.И., и др. Постковидный синдром у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. Т. 66, № 5. С. 188–193. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-188-193
4. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F., et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic // Circulation. 2020. Vol. 142, No. 5. P. 429–436. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
5. Bouhaddou M., Memon D., Meyer B., et al. The global phosphorylation landscape of SARS-CoV-2 infection // Cell. 2020. Vol. 182, No. 3. P. 685–712.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.034
6. Cappello F. Is COVID-19 a proteiform disease inducing also molecular mimicry phenomena? // Cell Stress Chaperones. 2020. Vol. 25, No. 3. P. 381–382. DOI: 10.1007/s12192-020-01112-1
7. Consiglio C.R., Cotugno N., Sardh F., et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 // Cell. 2020. Vol. 183, No. 4. P. 968–81.e7. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016
8. Correction to Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association // Circulation. 2019. Vol. 140, No. 5. P. e181–184. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000703
9. Cuomo A.M., Zucker H.A., Dreslin S. Health advisory: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with Renav disease (COVID-19) children // New York State of Opportunity. Department of Health. 2020. Vol. 226, No. 1. P. 45–54.
10. Dietz S.M., van Stijn D., Burgner D., et al. Dissecting Kawasaki disease: a state of the art review // Eur J Pediatr. 2017. Vol. 176, No. 8. P. 995–1009. DOI: 10.1007/s00431-017-2937-5
11. Dolhnikoff M., Ferreira Ferranti J., de Almeida Monteiro R.A., et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multi-system inflammatory syndrome // Lancet Child Adolesc Health. 2020. Vol. 4, No. 10. P. 790–794. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1
12. Jones V.G., Mills M., Suarez D., et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case // Hosp Pediatr. 2020. Vol. 10, No. 6. P. 537–540. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123
13. Kotlarz A., Tukaj S., Krzewski K., et al. Human Hsp40 proteins, DNAJA1 and DNAJA2, as potential targets of the immune response triggered by bacterial DnaJ in rheumatoid arthritis // Cell Stress Chaperones. 2013. Vol. 18, No. 5. P. 653–659. DOI: 10.1007/s12192-013-0407-1
14. Lin Z., Shi J.-L., Chen M., et al. CCL2: An important cytokine in normal and pathological pregnancies: A review // Front Immunol. 2023. Vol. 13. ID 1053457. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1053457
15. Riphagen S., Gomez X., Gonzales-Martinez C., et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic // Lancet. 2020. Vol. 395, No. 10237. P. 1607–1608. DOI: 10.106/S0140-6736(20)31094-1
16. St John A.L., Rathore A.P.S. Early insights into immune responses during COVID-19 // J Immunol. 2020. Vol. 205, No. 3. P. 555–564. DOI: 10.4049/jimmunol.2000526
17. 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. Vol. 324, No. 3. P. e2010369. DOI: 10.1001/jama.2020.10369
18. www.who.int [Электронный ресурс]. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [дата обращения: 15.05.2023]. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
19. Wu L., O’Kane A.M., Peng H., et al. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management // Biochem Pharmacol. 2020. Vol. 178. ID 114114. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114114

REFERENCES

1. Lobzin YuV, Vilnits AA, Kostik MM, et al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved issues. *Journal Infectology*. 2021;13(1):13–20. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20
2. Kantemirova MG, Novikova YuYu, Ovsyannikov DYU, et al. Children's multisystem inflammatory syndrome, associated with a new coronavirus infection (COVID-19): Relevant Information and clinical observation. *Pediatric pharmacology*. 2020;17(3):219–229. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2126
3. Khaliullina SV, Anokhin VA, Sadykova DI, et al. Post-COVID syndrome in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(5):188–193. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-188-193
4. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429–436. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
5. Bouhaddou M, Memon D, Meyer B, et al. The global phosphorylation landscape of SARS-CoV-2 infection. *Cell*. 2020;182(3):685–712.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.034
6. Cappello F. Is COVID-19 a proteiform disease inducing also molecular mimicry phenomena? *Cell Stress Chaperones*. 2020;25(3):381–382. DOI: 10.1007/s12192-020-01112-1
7. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968–81.e7. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016
8. Correction to Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(5):e181–184. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000703
9. Cuomo AM, Zucker HA, Dreslin S. Health advisory: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with Renav disease (COVID-19) children. *New York State of Opportunity. Department of Health*. 2020;226(1):45–54.
10. Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state of the art review. *Eur J Pediatr*. 2017;176(8):995–1009. DOI: 10.1007/s00431-017-2937-5
11. Dolhnikoff M, Ferreira Ferranti J, de Almeida Monteiro RA, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):790–794. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1
12. Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr*. 2020;10(6):537–540. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123
13. Kotlarz A, Tukaj S, Krzewski K, et al. Human Hsp40 proteins, DNAJA1 and DNAJA2, as potential targets of the immune response triggered by bacterial DnaJ in rheumatoid arthritis. *Cell Stress Chaperones*. 2013;18(5):653–659. DOI: 10.1007/s12192-013-0407-1
14. Lin Z, Shi J-L, Chen M, et al. CCL2: An important cytokine in normal and pathological pregnancies: A review. *Front Immunol*. 2023;13:1053457. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1053457
15. Riphagen S, Gomez X, Gonzales-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607–1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
16. St John AL, Rathore APS. Early insights into immune responses during COVID-19. *J Immunol*. 2020;205(3):555–564. DOI: 10.4049/jimmunol.2000526
17. 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;324(3):e2010369. DOI: 10.1001/jama.2020.10369
18. www.who.int [Internet]. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
19. Wu L, O'Kane AM, Peng H, et al. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem Pharmacol*. 2020;178:114114. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114114

ОБ АВТОРАХ

***Ольга Олеговна Обухова**, д-р мед. наук, гл. научн. сотр., лаборатория иммунологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; адрес: Россия, 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; ORCID: 0000-0002-9834-1799; eLibrary SPIN: 1638-8225; e-mail: trio188@yandex.ru

Татьяна Ивановна Рябиченко, д-р мед. наук, вед. научн. сотр., лаборатория иммунологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия; ORCID: 0000-0002-0990-0078; eLibrary SPIN: 1919-6218; e-mail: 2925871@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Olga O. Obukhova**, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Chef Researcher, Laboratory of immunology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; address: 2 Timakova st., Novosibirsk, 630117, Russia; ORCID: 0000-0002-9834-1799; eLibrary SPIN: 1638-8225; e-mail: trio188@yandex.ru

Tatyana I. Ryabichenko, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Immunology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia; ORCID: 0000-0002-0990-0078; eLibrary SPIN: 1919-6218; e-mail: 2925871@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Галина Александровна Скосырева, д-р мед. наук, ст. научн. сотр., лаборатория иммунологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия; ORCID: 0000-0001-5477-3445; e-mail: skosyreva43@mail.ru

Александр Олегович Изюмов, канд. мед. наук, доцент, кафедре стоматологии детского возраста, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; ORCID: 0000-0002-1223-1995; eLibrary SPIN: 4790-0154; e-mail: izumovao@yandex.ru

Елена Петровна Тимофеева, канд. мед. наук, доцент, кафедра пропедевтики детских болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; ORCID: 0000-0003-0657-5705; eLibrary SPIN: 5311-9252; e-mail: timofeevae.p@mail.ru

Аля Петровна Шваюк, канд. биол. наук, ст. научн. сотр., лаборатория иммунологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия; ORCID: 0000-0002-8247-7085; e-mail: alya.shvayuk@bk.ru

Надежда Николаевна Станкевич, аспирант, лаборатория иммунологии, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия; ORCID: 0009-0008-4110-7142; e-mail: nadya.stankevich.2023@mail.ru

Михаил Иванович Воевода, д-р мед. наук, директор, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия; ORCID: 0000-0001-9425-413X; eLibrary: SPIN: 6133-1780; e-mail: mvoevoda@ya.ru

AUTHORS' INFO

Galina A. Skosyreva, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Immunology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia; ORCID: 0000-0001-5477-3445; e-mail: skosyreva43@mail.ru

Alexander O. Izumov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Dentistry, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia; ORCID: 0000-0002-1223-1995; eLibrary SPIN: 4790-0154; e-mail: izumovao@yandex.ru

Elena P. Timofeeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of propaedeutics of childhood diseases, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia; ORCID: 0000-0003-0657-5705; eLibrary SPIN: 5311-9252; e-mail: timofeevae.p@mail.ru

Alya P. Shvayuk, PhD, Senior Research Associate, Immunology Laboratory, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia; ORCID: 0000-0002-8247-7085; e-mail: alya.shvayuk@bk.ru

Nadezhda N. Stankevich, Postgraduate Student, Immunology Laboratory, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia; ORCID: 0009-0008-4110-7142; e-mail: nadya.stankevich.2023@mail.ru

Mikhail I. Voevoda, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Director, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia; ORCID: 0000-0001-9425-413X; eLibrary: SPIN:6133-1780; e-mail: mvoevoda@ya.ru