

На правах рукописи



Аврусин Илья Сергеевич

**Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой
коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей**

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Костик Михаил Михайлович - доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Балыкова Лариса Александровна - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Минобрнауки России;

Жолобова Елена Спартаковна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней Института здоровья детей ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита состоится «12» декабря 2022 г. в 10-00 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук 21.2.062.02. на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу (194100, г. Санкт – Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореца, д. 39, к.2) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org/>

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.2.062.02

доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с COVID-19 (МВС-Д) - это редкое, но серьезное заболевание, связанное с COVID-19, при котором поражаются различные системы и органы, включая сердце, легкие, почки, мозг, кожу, глаза и органы желудочно-кишечного тракта. Частота МВС-Д составляет 1:4000 детей, перенесших инфекцию COVID-19 [Holm M, 2021]. Летальность при этом состоянии составляет до 1,5% по данным разных исследователей, основная тяжесть обусловлена наличием выраженного системного воспаления, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, гиперкоагуляционными нарушениями и поражением системы крови, кардиореспираторной, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта. Состояние требует госпитализации, при этом около 50% детей требует госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии. Предложено несколько версий диагностических критериев для данного состояния [CDC (США), WHO (ВОЗ), RCPCH (Великобритания)]. Терапия МВС-Д является одной из самых дорогостоящих среди острых заболеваний и состояний, требующих госпитализации. Клинический фенотип пациента с МВС-Д мало отличим от проявлений инфекционного процесса, что может приводить к поздней диагностике, а также несвоевременному назначению патогенетической иммуномодулирующей терапии. Разработка способов диагностики и дифференциальной диагностики МВС-Д, основанной на применении простых диагностических тестов и алгоритмов позволит сократить сроки диагностики, время до назначения патогенетической терапии, что позволит уменьшить долю тяжелых пациентов, снизит потребность в применении дорогостоящих методов лечения, сократит сроки пребывания в стационаре, улучшит прогноз и исходы, а также снизить нагрузку на систему здравоохранения в условиях пандемии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать алгоритмы персонализированной диагностики различных форм МВС-Д, ассоциированного с COVID-19 и разработать подходы к терапии.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 1) Изучить демографическую, клинико-лабораторную и инструментальную характеристики пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с инфекцией COVID-19 у детей.

- 2) Выявить клинико-лабораторные маркеры отличия мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 и схожей по ряду клинических признаков болезни Kawasaki у детей, разработать алгоритм их дифференциальной диагностики.
- 3) Исследовать особенности поражения сердечно-сосудистой системы у детей с МВС-Д. Разработать алгоритм, позволяющий идентифицировать пациентов с высоким риском поражения сердечно-сосудистой системы.
- 4) Определить факторы риска тяжелого/жизнеугрожающего течения мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей.
- 5) Разработать персонифицированный алгоритм диагностики и ведения пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

Впервые проанализирована выборка пациентов с МВС-Д из разных центров Российской Федерации по единому алгоритму. Описаны клинические, лабораторные и инструментальные проявления данного заболевания, описан характер и особенности течения синдрома.

Впервые проведён сравнительный анализ особенностей клинических, лабораторных проявлений и терапевтических подходов между МВС-Д и болезнью Kawasaki с разработкой критериев и способа дифференциальной диагностики этих состояний, послуживший основой создания индекса KMDscore.

Описаны особенности поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов. Определены четыре фенотипа МВС-Д, основанные на различных вариантах поражения сердца.

Разработаны критерии прогнозирования поражения миокарда при МВС-Д.

Описана роль гемофагоцитарного синдрома, как интегрального критерия тяжести пациентов с МВС-Д, в том числе с поражением миокарда.

Подробно оценены факторы, связанные с поражением ЖКТ у пациентов с МВС-Д, подтверждено, что поражение ЖКТ также является прогностическим фактором тяжёлого течения заболевания.

Разработан персонифицированный алгоритм диагностики и ведения пациентов с МВС-Д в зависимости от факторов риска тяжести течения заболевания.

Результаты исследования оформлены в том числе в виде патента на изобретение способа диагностики мультисистемного воспалительного синдрома у детей, позволяющего проводить дифференциальную диагностику с болезнью Kawasaki.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Результаты данного исследования:

- демонстрируют основные клинико-лабораторные проявления мультисистемного воспалительного синдрома у детей.
- показывают круг необходимого клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов с подозрением на МВС-Д.
- позволяют проводить дифференциальную диагностику между МВС-Д и болезнью Кавасаки на основании простых тестов.
- дают характеристику тяжелых, жизнеугрожающих форм течения МВС-Д.
- описывают фенотипы МВС-Д в зависимости от поражения сердца.

Разработаны персонализированные рекомендации по тактике диагностики, ведения и лечения пациентов мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19 у детей в зависимости от наличия прогностических факторов риска.

Результаты диссертационного исследования используются в работе стационаров города, таких как Клиника ФГБОУ ВО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Детская городская клиническая больница №5 им. Н.Ф. Филатова, клиники НИИ детских инфекций (НИИДИ) ФМБА России, СПбГУЗ «Детская городская больница № 1», ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Санкт-Петербург, СПб ГБУЗ «Детская больница №2 Святой Марии Магдалины», ГБУЗ Иркутская государственная областная детская клиническая больница, а также в работе практикующих ревматологов, инфекционистов, кардиологов, врачей интенсивной терапии. Отдельные положения диссертации использованы при написании учебно-методических пособий, включены в лекции и практические занятия для студентов, клинических ординаторов и слушателей факультета повышения квалификации и последипломной подготовки врачей ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. МВС-Д и БК являются двумя разными состояниями, несмотря на наличие общих клинических проявлений.
2. Поражение сердечно-сосудистой системы является фактором, определяющим тяжесть течения МВС-Д, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией.
3. Гемофагоцитарный синдром является предиктором тяжелых, жизнеугрожающих форм МВС-Д, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией. Методика оценки активности гемофагоцитарного синдрома (HScore) позволяет динамически контролировать состояние пациента с МВС-Д.

АПРОБАЦИЯ И ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты диссертационного исследования доложены на XX, XXI Всероссийских конгрессах с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» в 2020, 2021 гг., конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» 2021 (Санкт-Петербург, 26.05.2021 г.), на III и IV Всероссийских конгрессах детских ревматологов России (Москва, 22-24.04.2021 г.; 21-23.04.2022 г.), на научно-практической конференции «Междисциплинарные аспекты инфекционных болезней у детей: COVID-19» в 2021 и 2022 гг. (Санкт-Петербург, 02.04.2021; 11.03.2022), на республиканской научно-практической конференции с международным участием «Life after COVID-19», посвящённой 30-ти летию независимости Республики Казахстан, на ежегодном педиатрическом европейском ревматологическом конгрессе (27th European Paediatric Rheumatology Congress PReS 2021, 19-21 сентября 2021 г.), на всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» при поддержке Европейского офиса ВОЗ по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними, г. Томск, 1-2 октября 2021 г, на Зимней школе по педиатрической ревматологии (Москва, 15.12.2021 г.), на XV Всероссийской научно-практической конференции «Воронцовские чтения»-2022 посвященной памяти профессора Игоря Михайловича Воронцова (Санкт-Петербург, 25.02.2022 г.), на XIX съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 05.03.2022 г.), Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» 2022 (Санкт-Петербург, 01.06.2022г.).

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА В ПОЛУЧЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, составлен план исследования, изучены и проанализированы анамнестические данные, собраны данные из первичной медицинской документации; проведено клиническое обследование, самостоятельно выполнена обработка полученных результатов. Анализ, интерпретация, изложение полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены автором лично. Пациенты, наблюдавшиеся в педиатрическом отделении №3 СПбГПМУ, были осмотрены автором лично.

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, из них 3 статьи входят в базу данных Scopus, включая 2 полнотекстовых статьи в журнале Frontiers in Pediatrics (Q1 системы цитирования Scopus). Подана заявка на патент на изобретение способа диагностики мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей (№202192681).

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Основной текст диссертации изложен на 140 страницах машинописного текста на русском языке и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные исследования, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 9 рисунками. Список цитируемой литературы включает 166 источников, из них 16 публикаций в отечественной литературе и 150 публикаций в иностранной литературе.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование носило ретроспективно-проспективный характер и было ограничено временным периодом 2020-2022 гг. В исследование были включены пациенты с диагнозом «мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с инфекцией COVID-19 у детей», находившиеся на стационарном лечении в клинике СПбГПМУ, Детская городская клиническая больница №5 им. Н.Ф. Филатова, клиники НИИ детских инфекций (НИИДИ) ФМБА России, ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница», Санкт-Петербург, а также стационаров Иркутска, Якутска, Калининграда и других городов России. Все пациенты соответствовали диагнозу МВС-Д, согласно критериям ВОЗ. Факт наличия предшествовавшей инфекции COVID-19 подтверждался любым из следующих способов: полимеразная цепная реакция (ПЦР) в мазках из носа/ротоглотки, серологическая диагностика на наличие иммуноглобулинов IgM, IgG к SARS-CoV-2, наличием факта контакта с лицом с подтверждённой инфекцией COVID-19. Всего в исследование было включено 166 пациентов с МВС-Д, среди которых 99 мальчиков (59,6%) и 67 девочек (40,4%). Расчёт времени от инфекции COVID-19 до начала МВС-Д проводился по пациентам с клиническими признаками инфекции или положительным ПЦР-тестом. Исследование проводилось в несколько этапов:

- I этап: проводилась описательная характеристика пациентов с МВС-Д.
- II этап: разрабатывались критерии дифференциальной диагностики МВС-Д (n=72) и болезни Кавасаки (n=147).
- III этап: проводилась оценка характера поражения сердца у пациентов с МВС-Д, поиск ранних предикторов поражения миокарда и разработка критериев для оценки риска поражения миокарда у пациентов с МВС-Д.
- IV этап: проводилась идентификация клинических и лабораторных признаков, ассоциированных с поражением ЖКТ у пациентов с МВС-Д.
- V этап: проводился поиск ранних предикторов тяжёлого течения МВС-Д, ассоциированного с госпитализацией в отделение реанимации и интенсивной терапии.

МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ

Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение качественных показателей осуществлялось с применением критерия Пирсона χ^2 . Сравнение количественных показателей осуществлялось при помощи критерия Манн-Уитни. Способность каждого признака дифференцировать пациентов с бинарными признаками оценивали при помощи анализа чувствительности и специфичности. Для количественных переменных рассчитывались отрезные значения при помощи AUC-ROC-анализа (AUC – area under the curve – «площадь под кривой») с определением 95% доверительного интервала (ДИ), расчетом отношения шансов (ОШ) без учета времени развития интересующих событий с применением таблиц 2×2. У каждого исследуемого параметра оценивались чувствительность (Se) и специфичность (Sp).

Независимые предикторы устанавливали при помощи бинарной логистической регрессии путем включения в анализ количественных и качественных показателей, связанных с зависимой переменной. В многофакторный регрессионный анализ включались параметры, имевшие клиническое значение и статистическую достоверность. Статистически значимыми считали различия или связи при $p < 0,05$. Коэффициенты, полученные в результате этого множественного логистического регрессионного анализа, использовались для присвоения баллов для построения диагностических алгоритмов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В обследуемой группе преобладали пациенты мужского пола (59,6%), средний возраст больных детей в выборке составил 8 лет 2 месяца, минимальный – 4 месяца, максимальный – 17 лет. Среди клинических признаков МВС-Д отмечались: лихорадка (100%)-39,7° С в среднем, конъюнктивит (84,9%), сыпь (78,9%), симптомы поражения ЖКТ (77,2%), шейная лимфаденопатия (66,9%), яркость слизистых (64%) гепатомегалия (63,5%), эритема/отёки кистей/стоп (62,4%), боль в горле (56,3%), пастозность лица (50,5%), респираторные симптомы (49,4%), красные потрескавшиеся губы (49,3%), неврологическая симптоматика (47,8%), гипотония/шок (43,4%), спленомегалия (40,1%), шелушение пальцев (35,7%), артрит/артралгии (14,7%).

По данным ЭХО-КГ у трети пациентов были отмечены изменения характерные для поражения миокарда (30,6%) и перикарда (28,8%), у 15,8% отмечались дилатация или аневризмы коронарных артерий (КА).

Среди лабораторных показателей у большинства пациентов отмечалось значимое повышение маркеров воспаления, таких как СОЭ, СРБ, ферритин. Практически все пациенты имели анемию разной степени выраженности. Диагностическим критериям

полной болезни Kawasaki (БК) соответствовали 43,4% пациентов, 40% пациентов соответствовали неполным критериям.

У 35,4% пациентов имелись признаки гемофагоцитоза такие как гипоальбуминемия, гипопротениемия, гиперферритинемия, повышение АЛТ, АСТ, ЛДГ и Д-димера. Более половины пациентов (50,6%) были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии.

В терапии использовались глюкокортикостероиды (81,5%), препараты низкомолекулярного гепарина (82,8%) с последующим переходом на препараты ацетилсалициловой кислоты (57,1%). Внутривенный иммуноглобулин (44,7%). У 9,9% пациентов, получивших ВВИГ, потребовалось повторное введение препарата, а 4,9% пациентов нуждались в терапии блокатором интерлейкина-6. Продолжительность пребывания в стационаре составила 4-80 дней, средняя длительность госпитализации-18 дней.

В связи со схожестью болезни Kawasaki и МВС-Д был проведен сопоставительный анализ, целью которого было сравнить оба состояния, найти различия, и разработать алгоритм дифференциальной диагностики двух состояний.

Пациенты с МВС-Д в среднем были значимо старше, у них чаще наблюдались симптомы поражения ЖКТ и ЦНС. Наблюдались значимые отличия в частоте таких симптомов, как боль в горле, конъюнктивит, хейлит, респираторные симптомы, эритема и/или отёк кистей и стоп, пастозность лица. Значимых различий в частоте поражения коронарных артерий установлено не было, однако у пациентов с МВС-Д поражение коронарных артерий было представлено легкой или умеренной дилатацией, и, как правило, носило обратимый характер, по сравнению с БК, где чаще наблюдалось образование аневризм. Миокардит, перикардит, артериальная гипотензия/шок чаще встречались у пациентов с МВС-Д. Среди лабораторных данных при МВС-Д существенно чаще фиксировалась тромбоцитопения, не характерная для БК. Пациенты с МВС-Д имели более высокий уровень СРБ, ферритина, АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатинина, триглицеридов, тропонина и Д-димера по сравнению с пациентами с болезнью Kawasaki. Основные различия представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Сравнение клинических и лабораторных данных при МВС-Д и БК

Параметр	МВС-Д (n=72)	БК (n=147)	p
Возраст, лет	8,9 (5,3;11,8)	2,8 (1,0;4,8)	0,0000001
Пол, мужской, n (%)	45 (62,5)	79 (53,7)	0,180
Время до госпитализации, дни	5,0 (3,0;9,0)	9,0 (5,0;19,0)	0,000002
Продолжительность лихорадки, дни	11 (8; 13)	14 (9; 23)	0,001
Желудочно-кишечные симптомы, n (%)	58/71 (81,7)	58 (39,5)	0,0000001
Неврологические симптомы, n (%)	31/69 (44,9)	34 (23,1)	0,001
Боль в горле, n (%)	52/69 (75,4)	79 (53,7)	0,002

Продолжение таблицы 1

Параметр	МВС-Д (n=72)	БК (n=147)	p
Сыпь, n (%)	59 (81,9)	108 (73,5)	0,166
Конъюнктивит, n (%)	64/69 (92,8)	108 (73,5)	0,001
Сухие потрескавшиеся губы, n (%)	42/66 (63,6)	42/95 (44,2)	0,015
Респираторные признаки, n (%)	40 (55,6)	58 (39,5)	0,024
Шейная лимфаденопатия, n (%)	50/66 (75,8)	104 (70,8)	0,450
Эритема/отек кистей/стоп, n (%)	51/65 (78,5)	91 (61,9)	0,018
Пастозность лица, n (%)	40/65 (61,5)	41/146 (2,81)	0,000004
Поражение ЦНС, n (%)	31 (43,0)	34 (23,1)	0,001
Поражение сердца, n (%)	51 (70,8)	73 (49,7)	0,003
Миокардит, n (%)	34 (47,2)	34 (23,1)	0,0003
Перикардит, n (%)	31 (43,1)	44 (29,9)	0,055
Дилатация/аневризмы КА, n (%)	13 (18,1)	36 (24,5)	0,283
Гипотензия/шок, n (%)	34 (47,2)	6 (4,1)	0,0000001
Госпитализация в отделение интенсивной терапии, n (%)	37 (51,4)	12 (8,2)	0,0000001
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	185 (95; 445)	520 (383; 666)	0,0000001
Тромбоцитоз, n (%)	20/70 (28,6)	103/145 (71,0)	0,0000001
Тромбоцитопения, n (%)	36/70 (51,4)	7/144 (4,9)	0,0000001
С-реактивный белок, мг/л	163 (102; 242)	35 (10; 104)	0,0000001
Ферритин, мкг/л	366 (209; 643)	120 (71; 239)	0,000004
АЛТ, Ед/л	46,0 (25,0; 78,0)	26,0 (14,9; 68,5)	0,003
АСТ, Ед/л	53,0 (33,9; 87,0)	38,0 (30,0; 63,0)	0,0183
Общий белок, г/л	56,0 (49,0; 62,0)	68,9 (63,0; 75,8)	0,0000001
Альбумин, г/л	30,6 (25,8; 34,0)	38,0 (33,0; 43,0)	0,0000001
Триглицериды, ммоль/л	2,3 (1,8; 3,3)	1,0 (0,0; 2,1)	0,0001
Креатинин, ммоль/л	57,2 (43,6; 71,4)	39,0 (34,3; 44,9)	0,0000001
ЛДГ, Ед/л	339 (248; 637)	291 (237; 357)	0,021
Повышенный уровень ЛДГ, n (%)	43/63 (68,3)	17/83 (20,5)	0,0000001
Тропонин, пг/мл	10,0 (3,5; 4,2)	7,0 (2,0; 10,0)	0,016
Д-димер, нг/мл	1855 (938; 3266)	584 (243; 1893)	0,001
NScore	112 (90; 142)	75 (68; 91)	0,0000001
ВВИГ, n (%)	37/67 (55,2)	127 (86,4)	0,000001
Аспирин, n (%)	42/67 (62,7)	128 (87,1)	0,00004
Кортикостероиды, n (%)	61/69 (88,4)	30 (20,4)	0,0000001
Биологическая терапия, n (%)	2/43 (4,7)	2/88 (2,3)	0,456
Продолжит. госпитализации, дни	25 (18; 35)	18 (13; 24)	0,00001

Исходные 29 предикторов были подвергнуты последующему многофакторному регрессионному анализу, который позволил выделить пять критериев: СРБ > 110 мг/л, Д-димер > 607 нг/мл, возраст > 5 лет, тромбоцитопения и поражение ЖКТ. При помощи AUC-ROC анализа (AUC) = 0,927 (0,884-0,958) было рассчитано оптимальное пороговое значение (>55 баллов), позволяющее дискриминировать оба состояния на основе наилучших параметров чувствительности (87,5%) и специфичности (89,1%). На основании пяти диагностических критериев был разработан дифференциально-диагностический алгоритм, позволяющий различать оба состояния и получивший название по первым буквам обоих заболеваний: KMDscore (таблица 2).

Таблица 2 - Расчет индекса KMDscore

Параметр	β	SE	p	Количество баллов (критерии для подсчета баллов)
СРБ>110 мг/л	0,18	0,73	0,016	0 (<110 мг/л) или 18 ($\geq$ 110 мг/л)
Д-димер>607 нг/мл	0,27	0,64	0,00006	0 ($\leq$ 607 нг/мл) или 27 (>607 нг/мл)
Возраст > 5 лет	0,30	0,62	0,000004	0 ($\leq$ 5 лет) или 30 (>5 лет)
Тромбоцитопения*	0,2	0,62	0,0001	0 (нет) или 25 (да)
Вовлечение ЖКТ	0,28	0,61	0,00001	0 (нет) или 28 (да)

* Тромбоцитопения, определяемая как количество тромбоцитов < 150×10^9 л.

На основании инструментальных данных в зависимости от поражения сердца было выделено 4 фенотипа МВС-Д: 1) фенотип с поражением исключительно коронарных артерий (КА, n=10), 2) фенотип с поражением исключительно миокарда (М, n=30), 3) фенотип с сочетанным поражением коронарных артерий и миокарда (КА+М, n=10) и 4) фенотип без явного поражения сердца (n=72).

Пациенты с изолированным поражением коронарных артерий имели типичные признаки болезни Кавасаки: более ранний возраст, тромбоцитоз и нормальный уровень ферритина. В этой группе 6 пациентов (60%) соответствовали диагностическим критериям полной БК и 4 (40%) – неполной БК. Эти пациенты весьма эффективно отвечали на терапию ВВИГ и/или кортикостероидами в среднетерапевтических дозах. Никто из данной группы пациентов не сформировал хронических гигантских аневризм, не имел признаков ишемического поражения миокарда.

Пациенты с изолированным поражением миокарда, имели отличительные особенности, такие как, более старший возраст начала заболевания, тромбоцитопения, повышенный уровень ферритина, ЛДГ, имели самые высокие уровни Д-димера и Hscore. Часто в данной группе наблюдались такие признаки, как поражение ЖКТ и ЦНС, боль в горле, отек лица, спленомегалия, шок. Этим пациентам чаще всего требовалась госпитализация в ОРИТ. Пациенты с сочетанием поражения коронарных

артерий и миокарда имели симптомы, сходные с пациентами с изолированным поражением миокарда, за исключением значимой тромбоцитопении и не столь высокого показателя Hscore.

Фенотип без явного поражения сердца характеризовался наиболее мягким течением, по сравнению с предыдущими вариантами. В этой группе у 34,7% пациентов были выявлены случаи шока и артериальной гипотензии, требовавшие госпитализации в отделение интенсивной терапии. Характеристики пациентов с МВС-Д с указанными фенотипами представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Клинические, лабораторные и инструментальные характеристики пациентов с разными фенотипами МВС-Д в зависимости от характера поражения сердца

Параметр	Поражение КА (n=10)	Поражение миокарда (n=30)	Поражение КА и миокарда (n=10)	Без поражения сердца (n=72)	p
Демографические данные					
Возраст, годы	1,9 (1,1; 3,2)	9,5 (4,0; 11,4)	10,2 (9,0; 12,8)	8,9 (5,9; 12,4)	0,0007
Пастозность лица, n (%)	3 (30)	21/29 (72,4)	6/8 (75)	26/66 (39,4)	0,006
Спленомегалия, n (%)	2 (20)	21 (70)	4 (40)	17/65 (26,2)	0,0004
Шок/гипотензия, n (%)	0 (0)	20 (66,7)	6 (60)	25 (34,7)	0,0005
Поступление в ОРИТ, n (%)	0 (0)	25 (83,3)	5 (50)	25 (34,7)	0,000002
Лабораторные изменения					
Гемоглобин, г/л	98 (88;103)	98 (86;113)	113 (109; 123)	107 (97; 114)	0,008
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	664 (264;903)	87 (70;451)	227 (150; 450)	204 (117; 443)	0,011
Ферритин, мкг/л	101 (87;258)	418 (200; 902)	349 (272; 428)	181 (66; 474)	0,010
Общий белок, г/л	61,3 (58,0;75,3)	50,6 (44,0; 58,0)	61,0 (51,0; 63,9)	58,6 (52,6; 63,7)	0,005
ЛДГ, Ед/л	247(211;275)	404 (260;597)	329 (213; 382)	470 (291; 663)	0,008
Д-димер, нг/мл	1335 (583;2377)	2420 (1800; 3778)	2471 (1555; 2640)	882 (552; 2000)	0,0008
Тропонин, пг/мл	0,0 (0,0; 0,3)	56,0 (3; 172)	7,9 (5,5; 99,9)	2,5 (1,0; 6,0)	0,011
Hscore	96 (68; 119)	142 (106;168)	106 (91; 112)	91 (68; 121)	0,0002
Лечение и исходы					
ВВИГ, n (%)	7 (70)	17/28 (60,7)	8 (80)	29/67 (43,3)	0,063
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	9/9 (100)	16/29 (55,2)	7 (70)	39/67 (58,2)	0,080
Кортикостероиды, n (%)	5 (50)	25 (83,3)	10 (100)	53 (79,1)	0,042
Биологические препараты, n (%)	1 (10)	3 (10)	0 (0)	0 (0)	0,037
Длительность госпитализации, дни	18 (15; 21)	26 (23; 41)	26 (22; 43)	17 (13; 24)	0,00001

Из первоначальных 15 предикторов, включенных в многофакторную регрессионную модель, достоверно ассоциированными с поражением миокарда были только 3 переменные (тропонин >32 пг/мл, Д-димер >1300 нг/мл и отек лица). При помощи AUC-ROC анализа ($AUC=0,818$ ($0,733$; $0,884$)) было рассчитано оптимальное пороговое значение (>32 балла), позволяющее идентифицировать пациентов, имеющих предикторы, ассоциированные с поражением миокарда на основе наилучших параметров чувствительности (67,5%) и специфичности (88,9%). Максимально возможные баллы, присвоенные каждой переменной, составили 52 балла для тропонина >32 нг/мл, 32 балла для отека лица и 29 баллов для Д-димера >1300 нг/мл (таблица 7). Критерии, имевшие значения ниже порогового оценивались в 0 баллов. Согласно анализу, тропонин >32 пг/мл был признан основным критерием, а Д-димер >1300 нг/мл и отек лица, были второстепенными критериями. Диагностическое правило заключается в следующем: для прогнозирования поражения миокарда при МВС-Д требуется наличие основного критерия или, по крайней мере, двух второстепенных. Алгоритм расчета представлен в таблице 4.

Таблица 4 - Переменные, включенные в разработку диагностического набора и расчет диагностического балла

Параметр	В	SE	P		Количество баллов (критерии оценки)
Тропонин > 32,0 пг/мл	0,5 2	0,1 2	0,0001	Основной критерий	0 (<32,0 пг/мл) или 52 ($\geq 32,0$ пг/мл)
Пастозность лица	0,3 2	0,1 4	0,024	Второстепенные критерии	0 (нет) или 32 (есть)
Д-димер >1300 нг/мл	0,2 9	0,1 3	0,028		0 (≤ 1300 нг/мл) или 29 (> 1300 нг/мл)

Наличие отека лица является серьезным клиническим признаком, ассоциированным с поражением миокарда и требующим оценки Д-димера и тропонина в дополнение к обычному лабораторному обследованию. Для оценки факторов, связанных с тяжёлым течением МВС-Д пациенты были разделены на две группы: тех, кто был госпитализирован в ОРИТ ($n=84$; 50,6%), и тех, кто не нуждался в госпитализации в ОРИТ ($n=82$; 49,4%). Пациенты с более тяжелым течением МВС-Д были значимо старше. У них была отмечена большая частота таких признаков, как сыпь, пастозность лица, гепатомегалия, спленомегалия, неврологическая и респираторная симптоматика. Гипотония/шок и поражение миокарда гораздо чаще отмечались у пациентов, госпитализированных в ОРИТ. Среди лабораторных изменений следует отметить значимые различия в уровне гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов. Среди госпитализированных в ОРИТ отмечалось более значимое повышение СРБ, тропонина и Д-димера, чаще наблюдались признаки, характерные для синдрома активации

макрофагов. Дети, госпитализированные в ОРИТ, чаще получали терапию ВВИГ и ГКС (табл. 5).

Таблица 5 - Сравнение характеристик пациентов, госпитализированных в ОРИТ и пациентов, не нуждавшихся в госпитализации в ОРИТ

Параметры	ОРИТ (n=84)	Без ОРИТ (n=82)	P
Возраст, месяцы	110 (66; 153)	84 (48; 129)	0,006
Поражение ЖКТ, n (%)	68/83 (81,9)	57/79 (72,2)	0,138
Неврологическая симптоматика, n (%)	46/80 (57,5)	31/81 (38,3)	0,015
Сыпь, n (%)	56/78 (71,8)	67/78 (85,9)	0,031
Респираторные симптомы, n (%)	47/81 (58)	33/81 (40,7)	0,028
Пастозность лица, n (%)	30/48 (62,5)	26/63 (41,3)	0,027
Гепатомегалия, n (%)	57/73 (78,1)	37/75 (49,3)	0,0003
Спленомегалия, n (%)	43/72 (59,7)	16/75 (21,3)	0,000002
Гипотония/Шок, n (%)	63 (75)	9 (11)	0,0000001
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,6 (3,3; 3,9)	4,0 (3,7; 4,5)	0,000000
Гемоглобин, г/л	99 (91; 112)	110 (100; 119)	0,00001
Тромбоциты, $10^9/л$	149 (82,5; 436,5)	224 (139; 537)	0,0006
С-РБ, мг/л	178 (111; 265)	101 (27; 189)	0,0002
Общий белок, г/л	52,1 (45,0; 59,5)	58,6 (53,4; 67,0)	0,0001
Альбумин, г/л	28,0 (25,0; 32,0)	30,2 (27,4; 35,0)	0,009
Фибриноген, г/л	3,9 (1,9; 5,9)	5,2 (3,1; 7,4)	0,012
Д-димер, нг/мл	2225 (1030; 3965)	1064 (586; 2200)	0,0002
Тропонин, пг/мл	20,0 (5,0; 122,0)	2,7 (0,3; 9,8)	0,018
Hscore	106 (90; 145)	75 (60; 112)	0,000007
Соответствие критериям MAS 2005, n (%)	40/82 (48,8)	16/76 (21,1)	0,0003
Миокардит, n (%)	36/82 (43,9)	13/78 (16,7)	0,0002
ВВИГ, n (%)	44/82 (53,7)	27/77 (35,1)	0,018
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	34/73 (46,6)	50/74 (67,6)	0,010
ГКС, n (%)	77 (91,7)	55/78 (70,5)	0,0005
Генно-инженерная биологическая терапия, n (%)	4/69 (5,8)	2/54 (3,7)	0,593
Длительность госпитализации, дни	20 (14; 27)	16 (12; 21)	0,043

Из первоначальных 19 предикторов, включенных в многофакторную регрессионную модель только 4 переменные (гепатомегалия, спленомегалия, Д-димер > 2568 нг/мл, тропонин > 10 пг/мл), были достоверно связанными с вероятностью отнесения к категории ранних предикторов тяжёлого течения МВС-Д, ассоциированные с госпитализацией в отделение реанимации и интенсивной терапии (табл. 6).

Таблица 6 - Ранние предикторы тяжёлого течения МВС-Д, ассоциированные с госпитализацией в ОРИТ

Параметр	B	SE	p
Гепатомегалия	-0,26	0,121	0,04
Спленомегалия	0,30	0,128	0,02
D-димер > 2568 нг/мл	0,45	0,1200	0,0006
Тропонин > 10 пг/мл	0,33	0,111	0,005

Также было проведено более детальное изучение признаков гемофагоцитоза у пациентов с МВС-Д в зависимости от гемофагоцитарного индекса–HScore. У пациентов с HScore > 91 чаще отмечались шейная лимфаденопатия, хейлит, яркие слизистые, эритема или отёки кистей и стоп, шелушение пальцев, пастозность лица, гепатомегалия, спленомегалия, гипотония/шок, имело место более значимое повышение маркеров воспаления, трансаминаз и Д-димера, более низкий уровень эритроцитов и гемоглобина, тенденция к тромбоцитопении. По данным ЭхоКГ в этой группе пациентов значимо чаще имели место признаки поражения миокарда и перикарда (табл. 7).

Таблица 7 - Сравнение характеристик пациентов в зависимости от индекса HScore

Параметры	Hscore ≤ 91 (n=79)	Hscore > 91 (n=79)	P
Красные потрескавшиеся губы, n (%)	23/67 (34,3)	46/73 (63)	0,0007
Шейная лимфаденопатия, n (%)	40/74 (54,1)	58/72 (80,6)	0,0007
Эритема/отёки кистей/стоп, n (%)	35/67 (52,2)	52/74 (70,3)	0,028
Шелушение пальцев, n (%)	11/64 (17,2)	38/71 (53,5)	0,00001
Пастозность лица, n (%)	17/49 (34,7)	36/54 (66,7)	0,001
Гепатомегалия, n (%)	28/65 (43,1)	64/76 (84,2)	0,000000
Спленомегалия, n (%)	28/65 (43,1)	41/75 (54,7)	0,0003
Гипотония/Шок, n (%)	20/79 (25,3)	50/79 (63,3)	0,000002
Поражение сердца, n (%)	26/79 (32,9)	56/79 (70,9)	0,000002
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,0 (3,7; 4,5)	3,6 (3,3; 3,9)	0,000005
Гемоглобин, г/л	112 (100; 119)	98 (88; 108)	0,000000
Тромбоциты, $10^9/л$	192 (149; 530)	110 (77; 447)	0,0002
Тромбоцитопения, n (%)	29/79 (36,7)	50/79 (63,3)	0,0008
СОЭ, мм/ч	34 (25; 45)	47 (34; 55)	0,0001

Продолжение таблицы 7

Параметры	Hscore $\leq$ 91 (n=79)	Hscore $>$ 91 (n=79)	P
С-РБ, мг/л	126 (27; 209)	176 (93; 260)	0,013
АЛТ, Ед/л	36,5 (23,1; 60,0)	47,5 (28,1; 83,4)	0,015
АСТ, Ед/л	44 (33; 68)	55 (37; 101)	0,029
Общий белок, г/л	58,0 (52,3; 63,9)	54,0 (46,0; 60,9)	0,006
Триглицериды, ммоль/л	1,3 (1,1; 1,5)	2,5 (1,9; 3,4)	0,0002
Фибриноген, г/л	5,6 (3,7; 7,9)	3,1 (1,7; 5,2)	0,000002
D-димер, нг/мл	1079 (569; 2345)	2135 (954; 3930)	0,0003
Тропонин, пг/мл	2,0 (0,0; 5,0)	8,0 (2,4; 100,0)	0,031
Соответствие HLH-2004, n (%)	0/79 (0)	9/78 (11,5)	0,002
Соответствие MAS 2005, n (%)	11/79 (13,9)	45/79 (57)	0,000000
Соответствие MAS 2016, n (%)	3/79 (3,8)	15/78 (19,2)	0,002
Миокардит, n (%)	12/77 (15,6)	35/77 (45,5)	0,00006
Перикардит, n (%)	11/77 (14,3)	35/77 (45,5)	0,00002
ВВИГ, n (%)	18/75 (24)	51/77 (66,2)	0,000000
Кортикостероиды, n (%)	62/76 (81,6)	65/79 (82,3)	0,910
ГИБП, n (%)	1/64 (1,6)	5/55 (9,1)	0,061
Госпитализация в ОРИТ, n (%)	26/79 (32,3)	56/79 (70,9)	0,000002
Длительность госпитализации, дни	14 (10; 17)	23 (17; 30)	0,0000001

Пациенты, имевшие такие признаки, как вовлечение сердца, гипотония/шок были связаны с интенсивным гемафагоцитозом (HScore $>$ 91) и чаще нуждались в госпитализации в ОРИТ, применении ВВИГ и ГИБП.

На основании вышеизложенных результатов был разработан алгоритм персонифицированной диагностики и терапии, основанный на наличии критериев тяжести пациента с МВС-Д (рис. 1).



Рисунок 1 – Алгоритм диагностики и терапии MVC-D

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 у детей чаще встречается в школьном возрасте (средний возраст - 8 лет), развивается в среднем через 24 дня после перенесённой новой коронавирусной инфекции, и может развиваться у пациентов, не имевших манифестных форм COVID-19. Основными клиническими признаками его являются лихорадка (100%), конъюнктивит (84,9%), сыпь (78,9%), лимфаденопатия (66,9%), симптомы поражения ЖКТ (77,2%), сердечно-сосудистой системы (50%), центральной нервной системы (47,8%). По лабораторным данным отмечено значимое повышение маркеров воспаления (91%), Д-димера (100%), тромбоцитопения (47,9%), развитие признаков гемофагоцитоза (35,4%). Основными УЗ-характеристиками MVC-D были наличие признаков поражения миокарда (30,6%), перикардального выпота (28,8%), дилатации коронарных артерий (15,8%).
2. Выяснены основные критерии отличия MVC-D от БК, на основании которых разработан диагностический алгоритм - индекс, получивший название KMDscore, в рамках которого оценивается наличие пяти признаков у пациента: СРБ > 110 мг/л (18 баллов), Д-димер > 607 нг/мл (27 баллов), возраст > 5 лет (30 баллов), тромбоцитопения (25 баллов) и вовлечение желудочно-кишечного тракта (28 баллов). Сумма баллов более 55 позволяет классифицировать данное состояние, как MVC-D.
3. Показано, что поражение сердца при MVC-D является основным признаком, определяющим тяжесть течения заболевания. Определены 4 фенотипа MVC-D в

зависимости от поражения сердца: фенотип с изолированным поражением КА (8,2%), фенотип с изолированным поражением миокарда (24,6%), фенотип с сочетанным поражением миокарда и КА (8,2%), фенотип без явного поражения сердца (59%). Разработан алгоритм диагностики высокого риска поражения миокарда в структуре МВС-Д, в рамках которого оценивается наличие пяти признаков у пациента: тропонин > 31,6, пг/мл (52 балла) - основной критерий; Д-димер > 1300 нг/мл (29 баллов), пастозность лица (32 балла) - второстепенные критерии. Для прогнозирования поражения миокарда при МВС-Д требуется наличие основного критерия или, по крайней мере, комбинации из 2 второстепенных критериев. За диагностическую «точку отсчёта» принято значение более 32 баллов.

4. Доказано, что более половины (50,6%) пациентов нуждаются в госпитализации в ОРИТ. Основные факторы, определяющие тяжесть МВС-Д: поражение сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, наличие респираторных и гемодинамических нарушений. Установлено, что такие факторы, как гепатомегалия, спленомегалия, D-димер > 2568 нг/мл, тропонин > 10 пг/мл, позволяют идентифицировать группу пациентов, угрожаемых по тяжелому течению МВС-Д, которые потенциально могут нуждаться в госпитализации в ОРИТ.
5. Гемофагоцитарный синдром является одним из наиболее тяжелых проявлений МВС-Д и встречается у 35,4% детей, в том числе в 48,8% случаев с тяжелым течением. Установлено, что HScore > 91 ассоциирован с наиболее тяжелыми признаками МВС-Д: поражением миокарда (ОШ=4,5) перикардитом (ОШ=5,0), гипотонией/шоком (ОШ=5,7) и госпитализацией в ОРИТ (ОШ=4,7). HScore-простой инструмент, который также можно использовать для оценки тяжести МВС-Д и динамического контроля.

Практические рекомендации:

1. Всем пациентам с наличием острой лихорадки, интоксикации, гиперемии кожных покровов и конъюнктивы, наличием признаков органной дисфункции включать МВС-Д в круг дифференциальной диагностики. Необходим тщательный сбор эпидемиологического анамнеза, идентификация вируса SARSCoV-2 методами ПЦР и определение иммуноглобулинов класса IgM, IgG.
2. Всем пациентам с подозрением на МВС-Д требуется клинико-лабораторный мониторинг следующих органов и систем: кардиореспираторной, нервной системы; оценки функции гемостаза, оценки степени системного воспаления. Помимо рутинных клинико-лабораторных тестов рекомендуется определение ЛДГ, ферритина, триглицеридов, тропонина, proBNP, Д-димера. Необходим расчет индекса гемофагоцитоза Hscore.
3. Для дифференциальной диагностики с болезнью Кавасаки помимо стандартных методов диагностики рекомендуется применение индекса KMDscore,

основанного на пяти следующих критериях: СРБ >110 мг/л, Д-димер >607 нг/мл, возраст > 5 лет, тромбоцитопения и поражение желудочно-кишечного тракта. Рекомендуется использование KMDscore в сочетании с другими методами для дифференциальной диагностики МВС-Д и БК для своевременного назначения соответствующей терапии.

4. Всем пациентам с МВС-Д с такими показателями как тропонин >32 пг/мл, Д-димер >1300 нг/мл и отек лица требуется тщательное обследование на предмет наличия поражения сердца у пациентов с МВС-Д с использованием лабораторных и инструментальных (УЗИ, МРТ) методов обследования для определения типа поражения сердца; динамический мониторинг. При наличии факторов риска поражения миокарда рекомендуется незамедлительная консультация кардиолога и определение маршрутизации пациента в многопрофильный стационар, позволяющий оказать своевременную помощь таким пациентам.
5. Пациентам с факторами риска тяжелого жизнеугрожающего течения МВС-Д, такими как поражение миокарда, ЦНС, признаки гемофагоцитоза (гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, повышение Д-димера) следует проводить тщательный мониторинг витальных функций и назначать терапию, позволяющую не допустить прогрессирования течения заболевания. Необходим расчет индекса гемофагоцитоза HScore. Пациентам с выраженным гемофагоцитозом (HScore > 91) показано раннее назначение высокодозной кортикостероидной терапии в комбинации с внутривенными иммуноглобулинами и антикоагулянтами. При отсутствии эффекта - применение блокаторов Ил-6 или Ил-1.
6. Пациенты, не имеющие факторов риска неблагоприятного течения МВС-Д получают терапию кортикостероидами в средне-терапевтических дозах в комбинации с низкомолекулярными гепаринами.
7. Пациентам, перенесшим поражение сердца в структуре МВС-Д, требуется последующий динамический мониторинг состояния миокарда и коронарных артерий с использованием МРТ сердца, нагрузочных ЭКГ тестов, ЭхоКГ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аврусин, И.С. Поражение сердца у пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, связанным с SARS-Cov-2: описание серии клинических наблюдений / К.Е. Белозеров, А.Д. Купреева, **И.С. Аврусин**, [и др.] // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского**. - 2021. - Т. 100. №5. - С. 35-45. (ВАК, Scopus)
2. Аврусин, И.С. Анализ двадцати случаев мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей: опыт СПбГПМУ / **И.С. Аврусин**

- К.Е. Белозеров, А.Д. Купреева, [и др.] // **Лечение и профилактика**. - 2021. - Т. 11. №3. - С. 67-71. (БАК)
3. Аврусин, И.С. Особенности поражения желудочно-кишечного тракта у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19 / **И.С. Аврусин**, К.Е. Белозеров, О.С. Ефремова, [и др.] // **Якутский медицинский журнал**. - 2022. - №3. - С. 57-61. (БАК, WoS)
 4. Avrusin, I.S. Distinguishing Between Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated With COVID-19 in Children and the Kawasaki Disease: Development of Preliminary Criteria Based on the Data of the Retrospective Multicenter Cohort Study / М.М. Kostik, L.V. Bregel, **I.S. Avrusin**, [и др.] // **Front. Pediatr.** - 2021. - 9:787353. (Scopus, Q1)
 5. Avrusin, I.S. Heart involvement in multisystem inflammatory syndrome, associated with COVID-19 in children: the multicentre retrospective cohort data / М.М. Kostik, L.V. Bregel, **I.S. Avrusin**, [и др.] // **Front. Pediatr.** - 2022. - vol. 10 829420. (Scopus, Q1)
 6. Avrusin, I. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-Cov-2 and Kawasaki disease: experience of pediatric clinics in Russia / I. Avrusin, L. Bregel, K. Belozеров, [и др.] // **Pediatric Rheumatology**. - 2021. - 19(Suppl 1). – P. 348.
 7. Аврусин, И.С. Разработка предварительных дифференциальных критериев для мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с COVID-19 и болезни Кавасаки / **И.С. Аврусин**, Л.В. Брегель, К.Е. Белозеров, [и др.] // **Forcipe**. - 2021. - Т. 4. №S2. - С. 11-12.
 8. Аврусин, И.С. (в качестве научного руководителя) Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 и болезнь Кавасаки: сходства и различия / А.М. Танташева // **Forcipe**. - 2021. - Т. 4. №S1. - С. 86-87.
 9. Avrusin, I. Gastrointestinal involvement in multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children / **I. Avrusin**, K. Belozеров, L. Bregel, [и др.] // **Pediatric Rheumatology**. - 2022. - 20(Suppl 2). – P. 449.