

**БИОХИМИЧЕСКИЕ ОТКЛОНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ОТ 0 ДО 3 ЛЕТ С COVID-19
КАК ПРИЗНАК СУБКЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ****А.Н.Денисенко, А.С.Денисенко, М.Е.Рисс, Л.Д.Филина****BIOCHEMICAL ABNORMALITIES AMONG PATIENTS FROM 0 TO 3 YEARS OLD
WITH COVID-19 AS A SIGN OF SUBCLINICAL FORMS OF MULTISYSTEM
INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN****A.N.Denisenko, A.S.Denisenko, M.E.Riss, L.D.Filina***Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Anna.Denisenko@novsu.ru*

При исследовании детской заболеваемости COVID-19 одним из наиболее важных направлений является изучение мультисистемного воспалительного синдрома у детей. Целью настоящего исследования стало изучение биохимических параметров сыворотки крови у детей от 0 до 3 лет, то есть относящихся к возрастной группе, нетипичной для развития клинически манифестного мультисистемного воспалительного синдрома. Выявлено, что более чем у половины исследуемых имелись отклонения биохимических показателей сыворотки крови, соответствующие лабораторным маркерам мультисистемного воспалительного синдрома у детей, что указывает на возможность развития субклинических форм данного синдрома, ассоциированного по времени с COVID-19, у детей различных возрастных групп. Результаты исследования обосновывают необходимость дальнейшего изучения биохимических показателей у детей различного возраста и решения вопроса о динамическом наблюдении за детьми с выявленными отклонениями с учетом возможности долгосрочного воздействия SARS-CoV-2 на органы и системы организма ребенка.

Ключевые слова: мультисистемный воспалительный синдром у детей, COVID-19, биохимические показатели, субклинические формы

Для цитирования: Денисенко А.Н., Денисенко А.С., Рисс М.Е., Филина Л.Д. Биохимические отклонения у пациентов от 0 до 3 лет с COVID-19 как признак субклинических форм мультисистемного воспалительного синдрома у детей // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №1(126). С. 52-55. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(126\).52-55](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(126).52-55)

While studying COVID-19 cases among children, one of the most important areas is the study of the multisystem inflammatory syndrome in children. This study aims to analyze the biochemical parameters of blood serum in children from 0 to 3 years old, that is, belonging to the age group atypical for the development of a clinically manifest multisystem inflammatory syndrome. It has been revealed that more than a half of the subjects have abnormalities in the biochemical parameters of blood serum corresponding to laboratory markers of the multisystem inflammatory syndrome in children, which indicates the possibility of the development of subclinical forms of this syndrome, associated in time with COVID-19, in children of different age groups. The results of the study substantiate the need for further investigation of biochemical parameters in children of different ages and for finding a solution to the issue of dynamic monitoring of children with identified abnormalities, taking into account the possibility of long-term impact of SARS-CoV-2 on the organs and systems of a child's body.

Keywords: multisystem inflammatory syndrome in children, COVID-19, biochemical parameters, subclinical forms

For citation: Denisenko A.N., Denisenko A.S., Riss M.E., Filina L.D. Biochemical abnormalities among patients from 0 to 3 years old with COVID-19 as a sign of subclinical forms of multisystem inflammatory syndrome in children // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №1(126). P.52-55. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(126\).52-55](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(126).52-55)

Введение

За время, прошедшее с начала пандемии COVID-19, взгляды специалистов на это заболевание и его проявления в различных возрастных группах претерпели значительные изменения. Они затронули в том числе и представления о течении новой коронавирусной инфекции у детей. Еще в мае 2020 г. большинство исследователей упоминали лишь о доброкачественности течения заболевания у детей. Однако затем было описано достаточное количество случаев, позволивших определить, что SARS-CoV-2 способен вызывать в детском организме целый ряд патологических нарушений, которые

были названы мультисистемным воспалительным синдромом у детей [1].

В настоящее время большинство исследователей, опираясь на статистические данные, признает наличие мультисистемного воспалительного синдрома в основном у детей, имеющих яркие клинические проявления этого состояния, такие как лихорадка, прогрессирующая дыхательная недостаточность, боли в животе высокой интенсивности, дисфункция миокарда вплоть до кардиогенного шока, недостаточность кровообращения [2]. Средний возраст детей с мультисистемным воспалительным синдромом в данном его понимании составляет 8-9 лет [1,3,4].

Учитывая данные о постнатальном развитии органов и систем детского организма, в частности различных компонентов иммунной системы и ее связей с центрами регуляции других органов и систем, мы предположили, что мультисистемный воспалительный синдром в его общепринятом понимании является «вершиной айсберга», и его предпосылки или субклинические проявления в виде изменения биохимических показателей сыворотки крови можно проследить у детей с диагностированной новой коронавирусной инфекцией, не имеющих выраженных клинических проявлений для постановки диагноза мультисистемного воспалительного синдрома. Наиболее перспективной в отношении выявления подобных изменений нам представляется группа пациентов от 0 до 3 лет.

Целью настоящего исследования стал анализ биохимических показателей сыворотки крови пациентов с COVID-19 в возрасте от 0 до 3 лет как возможных признаков субклинических форм мультисистемного воспалительного синдрома у детей.

В задачи исследования входило:

1) сбор данных о значениях биохимических показателей сыворотки крови пациентов с COVID-19 в возрастной группе от 0 до 3 лет;

2) анализ полученных данных и решение вопроса о возможности их трактовки в соответствии с имеющейся информацией о биохимических характеристиках мультисистемного воспалительного синдрома;

3) оценка результатов с точки зрения научной и практической значимости.

Материалы и методы

Исследование проводилось ретроспективно на базе Новгородской областной инфекционной больницы с использованием медицинских карт стационарного больного. Согласие на обработку данных получено. Всего обследовано 28 пациентов в возрасте от 0 до 3 лет с диагностированной новой коронавирусной инфекцией. На момент обследования ни у одного из пациентов не было выявлено хронических заболеваний. Были проанализированы следующие биохимические параметры сыворотки крови: уровни креатинина, мочевины, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), содержание С-реактивного белка, протромбиновый индекс.

Результаты и обсуждение

При исследовании результатов анализов выяснилось, что у всех обследованных детей уровень мочевины оставался в пределах возрастной нормы. У 18 из 28 пациентов (64,3%) отмечалось повышение содержания креатинина в сыворотке крови; у 14 пациентов (50%) был выше нормативных значений уровень АСТ, у 10 пациентов (35,7%) — уровень АЛТ. Содержание С-реактивного белка превышало верхнюю границу нормы у 24 пациентов (85,7%), однако

значительное превышение этого параметра наблюдалось лишь в одном случае — его значение составило 54,8 мг/л. Значение протромбинового индекса превышало верхнюю границу возрастной нормы в 22 случаях (78,6%).

Частота отклонений
биохимических показателей в выборке

Признак	Частота встречаемости в выборке (%)
Повышение содержания креатинина в сыворотке крови	64,3
Повышение содержания мочевины в сыворотке крови	0
Повышение содержания АСТ в сыворотке крови	50
Повышение содержания АЛТ в сыворотке крови	35,7
Повышение содержания С-реактивного белка в сыворотке крови	85,7
Повышение протромбинового индекса	78,6

Прежде чем перейти к обсуждению полученных результатов, следует сделать еще один комментарий, позволяющий устранить возможную неясность и сомнительность в их трактовке. Помимо клинических и биохимических признаков для установления мультисистемного воспалительного синдрома требуется отсутствие других микробных причин и признаков дисфункции органов [5]. У всех пациентов были проведены необходимые для дифференциальной диагностики исследования и доказано отсутствие других микробных агентов, а также хронических заболеваний, которые могли бы лечь в основу отмеченных нарушений. Для каждого ребенка был верифицирован диагноз новой коронавирусной инфекции с идентификацией вируса.

По нашему мнению, изученные биохимические показатели и значительный процент отклонений от нормы, определенный в результате проведенного исследования, с большой вероятностью могут указывать на родство выявленных субклинических состояний с клинически манифестными случаями мультисистемного воспалительного синдрома, выявляемого у детей старшего возраста. Действительно, среди биохимических маркеров мультисистемного воспалительного синдрома выделяют 4 группы показателей [6].

Первой группой являются маркеры провоспалительного ответа, соответствующего цитокиновому шторму. К этой группе относятся увеличение содержания эритроцитов и нейтрофильных лейкоцитов, снижение количества лимфоцитов, эозинофильных лейкоцитов, тромбоцитов, повышение таких показате-

лей, как прокальцитонин, С-реактивный белок, ферритин, интерлейкин-6. Оставшиеся три группы характеризуют мультиорганное повреждение. Вторая группа включает печеночные показатели: повышение уровня АсАТ, АлАТ, гамма-глутамилтранспептидазы, общего билирубина, ЛДГ. Третья группа объединяет параметры коагулограммы и маркеры повреждения миокарда: повышение уровня тропонина, мозгового натрийуретического пропептида, миоглобина, МВ-фракции креатинфосфокиназы, D-димера, протромбинового времени, протромбинового индекса. Четвертая группа показателей указывает на повреждение почек: повышение уровня креатинина, мочевины в сыворотке крови [6].

Таким образом, в исследованных случаях можно отметить изменение показателей, относящихся ко всем четырем группам биохимических маркеров мультисистемного воспалительного синдрома. Это заставляет задуматься о возможном возникновении субклинических форм мультисистемного воспалительного синдрома у детей младшего возраста.

Мы видим в этом возможность и даже необходимость продолжения исследований в данном направлении, которую можно доказать с нескольких позиций, каждая из которых представляет собой одну из нерешенных проблем, так или иначе отмечаемых большинством исследователей в том числе манифестного мультисистемного воспалительного синдрома.

Во-первых, даже авторы исследований наиболее тяжелых случаев мультисистемного воспалительного синдрома у детей с COVID-19 поднимают вопрос неполной диагностики среди детей с возможными проявлениями данного синдрома [1]. Соответственно, небеспопеченным является опасение, что среди детей младшего возраста с отклонениями в биохимических показателях, подобными выявленным в данном исследовании, имелись начальные проявления мультисистемного воспалительного синдрома, но они не были диагностированы в связи с малой степенью изученности и, соответственно, отсутствием целенаправленного алгоритма диагностики.

Во-вторых, одним из наиболее ярких проявлений мультисистемного воспалительного синдрома является острый гепатит, и исследователи, занимающиеся данным аспектом, подчеркивают необходимость тщательного наблюдения за детьми, имеющими подобное проявление, даже несмотря на положительные в большинстве случаев результаты лечения. Это связано с тем, что не исключена возможность долгосрочного воздействия SARS-CoV-2 на печень [2]. Следовательно, дети с субклиническим повышением печеночных маркеров также могут нуждаться в тщательном динамическом наблюдении.

В-третьих, сроки госпитализации у обследованных нами пациентов с выявленными отклонениями в биохимических показателях оказались в среднем на 4 дня больше, чем у тех, кто не имел подобных нарушений. Несмотря на то, что объем выборки данного исследования небольшой и говорить о подтвержденной закономерности пока рано, это наблюдение

укладывается в отмеченную многими исследователями тенденцию к утяжелению течения COVID-19 у детей при появлении мультисистемного воспалительного синдрома [2].

Кроме того, по некоторым сведениям, наиболее чувствительным биохимическим маркером для детей с новой коронавирусной инфекцией является уровень лактатдегидрогеназы [7], следовательно, среди исследованных нами детей может оказаться пациент с более легкой и недиагностированной субклинической формой мультисистемного воспалительного синдрома. Однако насколько важным является выявление самых легких субклинических форм мультисистемного воспалительного синдрома, на данный момент представляется весьма спорным вопросом.

С одной стороны, незначительное транзиторное повышение параметров может не иметь клинического значения. С другой стороны, если будет доказано долгосрочное воздействие SARS-CoV-2 на органы и их системы при возникновении любых форм мультисистемного воспалительного синдрома, то выявление даже наиболее легких его форм может быть значимым как в клиническом, так и в прогностическом аспекте.

Отдельному обсуждению подлежит тот факт, что нами обнаружено наличие лабораторных изменений, гипотетически сходных с субклиническими формами мультисистемного воспалительного синдрома, в возрастной группе, нетипичной для клинического проявления данного симптомокомплекса. Если дети младшего школьного возраста при инфицировании SARS-CoV-2 могут быть подвергнуты более тщательному наблюдению, а возможно, и профилактическим мероприятиям, с учетом наших знаний о возможном развитии у них мультисистемного воспалительного синдрома, то дети других возрастных групп имеют больший риск гиподиагностики в связи с недостаточной изученностью субклинических форм данного синдрома, их опасности и влияния на долгосрочный прогноз. С этой точки зрения целесообразным представляется дальнейшее изучение биохимического профиля пациентов в возрастной группе от 0 до 3 лет, а также полномасштабное исследование пациентов с COVID-19 пубертатного периода в связи с возможностью нестандартных проявлений на фоне изменений гормонального статуса и связанной с ними перестройки организма. Кроме того, отдельную возрастную категорию, подлежащую изучению, могут составить новорожденные, что обусловлено, во-первых, физиологическими особенностями неонатального периода, а во-вторых, особой зависимостью организма новорожденного от матери.

Выводы

Таким образом, более чем у половины исследуемых детей в возрасте от 0 до 3 лет с диагнозом новой коронавирусной инфекции (COVID-19) имеются отклонения биохимических показателей сыворотки

крови, соответствующие критериям мультисистемного воспалительного синдрома у детей, на фоне отсутствия типичных клинических проявлений данного синдрома. Полученные результаты позволяют предположить наличие субклинических форм мультисистемного воспалительного синдрома у детей.

В связи с опасностью гиподиагностики подобных форм и неизученностью долгосрочных воздействий SARS-CoV-2 на функции различных органов и их систем целесообразным представляется продолжение исследований в данном направлении и расширение исследуемых возрастных групп с включением в них детей подросткового возраста и новорожденных.

1. Ramcharan T., Nolan O., Lai C.Y. et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*, 2020, 41, pp. 1391-1401.

2. Cantor A., Miller J., Zachariah P. et al. Acute Hepatitis Is a Prominent Presentation of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Single-Center Report. *Hepatology*, 2020, 72(5), pp. 1522-1527.
3. Valverde I., Singh Y., Sanchez-de-Toledo J., et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*, 2021 Jan 5, 143(1), pp. 21-32.
4. 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), pp. 259-269.
5. Caro-Domínguez P., Navallas M., Ríaza-Martin L. et al. Imaging findings of the multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Pediatr Radiol*, 2021, 51, pp. 1608-1620.
6. Bohn M.K., Lippi G., Horvath A., et al. Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2020, vol. 58, no. 7, pp. 1037-1052.
7. Das K.M., Singh R., Subramanya S., Ojha S.K., et al. Serum biochemical parameters as a surrogate marker for chest computed tomography in children with COVID-19. *Future Virology*, 2021, 16(9), pp. 601-609.