

Содержание цитокинов у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV-2, в зависимости от исходного уровня лимфоцитов периферической крови

Обухова О.О.¹, Рябиченко Т.И.¹, Горбенко О.М.¹, Карпович Г.С.², Куимова И.В.², Воевода М.И.¹

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФИЦ ФТМ), Новосибирск, Россия

²Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, Россия

Цель: оценка содержания некоторых цитокинов в сыворотке крови у детей с диагнозом MIS-C, связанный с SARS CoV-2, в начальный период патологического процесса в зависимости от уровня лимфоцитов в сыворотке крови. **Материалы и методы.** Обследован 101 ребенок от 5 до 15 лет. У 77 детей при поступлении в стационар был подтвержден диагноз MIS-C, связанный с SARS CoV-2, из которых были сформированы 2 группы: 1 группа — с лимфопенией, 2 группа — без лимфопении, 3 группа — группа сравнения. Группы сопоставимы по возрасту. Всем детям проводилось определение концентраций цитокинов IL-4, IL-6, IL-17A, MCP-1, VEGF в сыворотке крови. **Результаты.** Тщательный анализ содержания следующих цитокинов: IL-4, IL-6, IL-17A, MCP-1, VEGF в сыворотке крови показали, что не смотря на то, что средние значения исследованных показателей значительно превышают таковые в группе сравнения, статистически значимых различий между основными группами обнаружено не было. Кроме того выявлены широкие разбросы индивидуальных значений в основных группах вне зависимости от исходного уровня лимфоцитов. Это позволяет предположить, что содержание лимфоцитов в периферической крови на начальном этапе патологического процесса не является значимым фактором, определяющим особенности развития патогенетического процесса MIS-C, ассоциированного с SARS-CoV-2.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, дети, мультисистемный воспалительный синдром, иммунология, цитокины

Cytokine levels in children with SARS-CoV-2-associated multisystem inflammation syndrome (MIS) according to baseline peripheral blood lymphocyte counts

Obukhova O.O.¹, Ryabichenko T.I.¹, Gorbenko O.M.¹, Karpovich G.S.², Kuimova I.V.², Voevoda M.I.¹

¹Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

²Novosibirsk medical state university, Novosibirsk, Russian Federation

Study Objective: To evaluate serum cytokine levels in children diagnosed with SARS-CoV-2-associated MIS-C during the initial phase of the disease process, depending on serum lymphocyte levels. **Materials and Methods.** A total of 101 children aged 5 to 15 years were examined. Seventy-seven children had a confirmed diagnosis of SARS-CoV-2-associated MIS-C upon hospital admission. Two groups were formed: Group 1 — with lymphopenia, Group 2 — without lymphopenia, and Group 3 — a comparison group. The groups were matched for age. All children underwent determination of the concentrations of cytokines IL-4, IL-6, IL-17A, MCP-1, VEGF in the blood serum. **Results.** A thorough analysis of the content of the following cytokines: IL-4, IL-6, IL-17A, MCP-1, VEGF in the blood serum showed that despite the fact that the average values of the studied parameters significantly exceeded those in the comparison group, statistically significant differences were not found between the main groups. In addition, a wide range of individual values was revealed in the main groups, regardless of the initial level of lymphocytes. This suggests that the lymphocyte count in peripheral blood at the initial stage of the pathological process is not a significant factor determining the development of the pathogenetic process of MIS-C associated with SARS-CoV-2.

Keywords: coronavirus infection, children, multisystem inflammatory syndrome, immunology, cytokines

Для цитирования: Обухова О.О., Рябиченко Т.И., Горбенко О.М., Карпович Г.С., Куимова И.В., Воевода М.И. Содержание цитокинов у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV-2, в зависимости от исходного уровня лимфоцитов периферической крови. Детские инфекции. 2026; 25(3):8-13. doi.org/10.22627/2072-8107-2026-25-3-8-13

For citation: Obukhova O.O., Ryabichenko T.I., Gorbenko O.M., Karpovich G.S., Kuimova I.V., Voevoda M.I. Cytokine levels in children with SARS-CoV-2-associated multisystem inflammation syndrome (MIS) according to baseline peripheral blood lymphocyte counts. *Detskii Infektsii = Children Infections*. 2026; 25(3):8-13. doi.org/10.22627/2072-8107-2026-25-3-8-13

Информация об авторах:

Обухова О.О. (Obukhova O.), д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель лаборатории иммунологии ФИЦ ФТМ РАН, Новосибирск, trio188@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9834-1799>

Рябиченко Т.И. (Ryabichenko T.), д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии ФИЦ ФТМ РАН, Новосибирск, 2925871@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0990-0078>

Горбенко О.М. (Gorbenko O.), к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФИЦ ФТМ РАН, Новосибирск, Gorbenko.1955@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9834-1799>

Карпович Г.С. (Karpovich G.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней НГМУ, Новосибирск, karpovich.gleb@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0982-6952>

Куимова И.В. (Kuimova I.), д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней НГМУ, Новосибирск, kuimova_ira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4727-1636>

Воевода М.И. (Voevoda M.), академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФИЦ ФТМ РАН, Новосибирск, mvoevoda@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9425-413X>

Пандемия COVID-19 закончилась, однако вопросы, касающиеся патогенеза развития заболевания и прогноза состояния здоровья переболевших детей различных возрастных групп, требуют дальнейшего изучения. Известно, что в ряде случаев в период от 2 до 6 недель после перене-

сенного COVID-19, вне зависимости от степени тяжести, у детей были отмечены состояния с клиническими проявлениями в виде выраженной лихорадки, полиорганной недостаточности, а также повышенным содержанием маркеров воспаления в сыворотке крови — развивался так называемый

мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C) [1,2,3,4]. Вопрос, связанный с особенностями патогенеза MIS-C у детей разного возраста, исследован недостаточно и требует дальнейшего изучения не только в острый период, но и отсрочено с целью выявления маркеров риска развития иммунодеструктивных процессов [5,6,7,8]. Предполагается, что MIS-C является аутоиммунным процессом, индуцированным коронавирусом, поскольку широкий спектр аутоантител, синтезирующихся в ответ на антигены SARS-CoV-2, имеют тропность к клеткам эндотелия, интерстиция и к иммунным клеткам. Возможное антителозависимое усиление репликации вируса, а так же гибель иммунных клеток приводит к развитию шока и полиорганной недостаточности [9].

В связи с сохраняющейся вариативностью клинико-лабораторных критериев MIS-C требуется дальнейшее изучение патогенетических особенностей процесса [10]. Считается, что для пациентов с MIS-C типичны повышения ИЛ-6, ИЛ-10 [11,12,13,14], а также нейтрофилез и лимфопения. У детей с диагнозом MIS-C отмечают повышение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, -8, -10, -17 и IFN- γ [15], а также MCP-1 в зависимости от степени тяжести [16].

Существуют данные, указывающие на прямую связь тяжёлого течения COVID-19 с лимфопенией, как у взрослых, так и у детей, что может считаться ранним маркером осложнённого течения инфекции [17,18,19,20]. Однако, достоверных данных о прогностической значимости степени лимфопении в развитии постковидных осложнений недостаточно [21,22,23,24,25,26], а также нет однозначного объяснения механизмов развития лимфопении. Так, в возникновении лимфопении значимую роль может иметь апоптоз лимфоцитов, индуцированный SARS-CoV-2 [27,28,29,30]. Возможно, причиной лимфопении могут быть метаболические и биохимические изменения, влияющие на созревание и функцию лимфоцитов у пациентов с COVID-19, с последующим развитием иммуносупрессии. Было высказано предположение, что лимфопения при SARS-CoV-2 инфекции может быть связана с подавлением функции тимуса, но и его структуры [31]. В эксперименте установлено, что при коронавирусной инфекции у мышей активируется продукция аутореактивных Т-лимфоцитов, а также индуцируется поликлональная активация В-лимфоцитов, что ведёт к избыточной выработке аутоантител [32]. Наличие различных аутоантител выявлено у тяжёлых пациентов с COVID-19, не имевших в анамнезе аутоиммунных заболеваний [33,34]. Поскольку специфичные для SARS-CoV-2-инфекции иммунные реакции, опосредованные Т-клетками, играют ключевую роль в элиминации вируса и могут поддерживать его персистенцию и репликацию, лимфопения может иметь серьёзные последствия у пациентов с тяжёлым течением ковида.

Таким образом, лимфопению предполагается рассматривать как один из диагностических маркеров тяжёлого течения инфекции [35,36].

Цель: оценка содержания некоторых цитокинов в сыворотке крови у детей с диагнозом MIS-C, связанный с SARS-CoV-2, в начальный период патологического процесса в зависимости от уровня лимфоцитов в сыворотке крови.

Материалы и методы исследования

В исследовании принял участие 101 ребенок в возрасте от 5 до 15 лет. Из них обследовано 77 детей, госпитализированных в ДКБ №3 г. Новосибирска за период

2020–2021 года с подозрением на MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2. Сформированы три группы.

В 1 группу ($n = 29$) вошли дети с подтвержденным диагнозом — MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар, у которых при первичном обследовании отмечалось сниженное количество лимфоцитов. Средний возраст в группе составил $7,11 \pm 0,73$ года. Эту группу можно определить как группу с лимфопенией MIS-C.

Во 2 группу включены дети ($n = 48$), с подтвержденным диагнозом — MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар, у которых при первичном обследовании отмечалось нормативное или повышенное количество лимфоцитов в периферической крови. Средний возраст в группе составил $8,34 \pm 0,78$ года. Эту группу можно определить как группу без лимфопении MIS-C.

3 группа (сравнения) составили 24 ребенка, поступивших в стационар ДКБСП №3, с диагнозом «хронический аденоидит, период ремиссии» для оперативного лечения. Длительность ремиссии составила не менее 3 месяцев. Забор материала проводился до операции. Средний возраст в группе составил $8,12 \pm 0,64$ года.

Критерии включения для 1 и 2 групп: соответствие диагностическим критериям MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, ВОЗ [17]. Критерии исключения для основных групп являлись несоответствие диагностическим критериям MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, ВОЗ.

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

У детей, поступавших с подозрением на MIS-C, ассоциированный с SARS-CoV-2, проводилось тестирование на выделение РНК SARS-CoV-2 из носоглотки и ротоглотки в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации [17]. Вирус идентифицировали методом РТ-ПЦР 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). Также исследовали 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 было проведено определение содержания в сыворотке крови ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17А, MCP-1 (моноцитарный хемотаксический белок 1 — *monocyte chemoattractant protein 1*), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов — *Vascular endothelial growth factor*). Определение концентраций цитокинов и хемокинов — ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17А, MCP-1, VEGF в сыворотке крови выполняли с использованием коммерческих тест-систем для иммуноферментного анализа производства ООО «Вектор-Бест» (Россия) по инструкции производителя. Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. N323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 N152-ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2015).

Таблица 1. Содержание исследованных цитокинов в основных группах по сравнению с контролем (Критерий Ньюмена-Кейлса — Newman-Keulstest)**Table 1.** The content of the studied cytokines in the main groups compared with the control (Newman-Keulstest test)

Показатель	С лимфопенией (n = 29) {1}	Без лимфопении (n = 48) {2}	Группа сравнения (n = 24) {3}	p [1–3]	p [2–3]
МСР-1	246,60 ± 29,92	354,93 ± 87,48	196,26 ± 10,56	0,8858	0,0385
VEGF	412,53 ± 47,14	468,52 ± 71,60	172,28 ± 11,33	0,0120	0,0003
ИЛ-4	10,08 ± 2,96	4,47 ± 1,17	4,17 ± 0,59	0,4290	1,0000
ИЛ-6	31,14 ± 7,22	28,76 ± 5,97	4,49 ± 0,68	0,0001	0,0001
ИЛ-17А	121,13 ± 42,06	66,84 ± 17,11	9,27 ± 1,77	0,8077	0,9668

У всех законных представителей пациентов (родители) было получено добровольное информированное согласие на забор биологических жидкостей, а также использование данных исследования в научных целях. Статистическую обработку полученных 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 проводился с использованием критерия множественного сравнения Ньюмена-Кейлса. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5% уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

По данным проведенного исследования из 77 детей с подтвержденным диагнозом мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, при поступлении в стационар лимфопения отмечалась у 37,67% детей. Соответственно, у 62,34% содержание лимфоцитов в периферической крови соответствовало нормативным показателям или превышало таковой.

Был исследован уровень МСР-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17А и VEGF у детей с лимфопенией и без лимфопении, поскольку во многих исследованиях отмечено, что у пациентов с SARS-CoV-2, ассоциированной инфекцией, имело место повышенное значение исследуемых цитокинов в сыворотке крови при тяжелом течении процесса

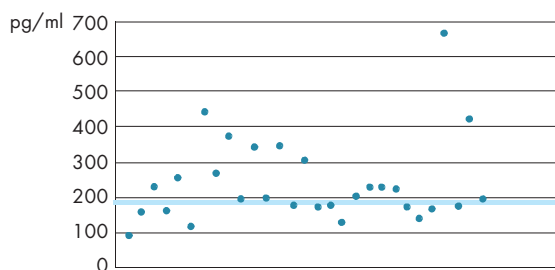
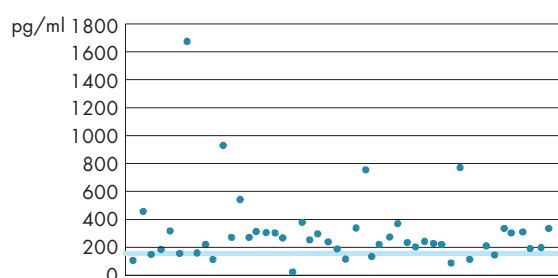
При сравнении содержания исследованных цитокинов в основных группах и в контрольной получены следующие результаты, представленные в таблице 1. Уровень МСР-1 в группе детей с лимфопенией был выше, чем в группе сравнения, однако это превышение не было достоверно значимым.

В группе детей с исходным нормативным уровнем лимфоцитов содержание МСР-1 в сыворотке крови практически вдвое превышало содержание цитокина в группе сравнения. Следует отметить, что в группе детей без лимфопении, превышение содержания МСР-1 по сравнению с контролем было достоверно значимым.

В условиях ишемии, то есть при воспалительных реакциях фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) способствует росту новообразованных сосудов, что увеличивает жизнеспособность поврежденных тканей. Уровни VEGF в обеих основных обследованных группах достоверно превышают значения показателя в группе контроля. Также обращают на себя внимание высокие значения ошибки средней как в группе детей с нормальным содержанием лимфоцитов, так у детей с лимфопенией, что свидетельствует о значительном разбросе индивидуальных значений VEGF у детей с MIS-C, ассоциированным с SARS-CoV-2, независимо от исходного уровня лимфоцитов.

Кроме того, учитывая, что ИЛ-4 принимает активное участие в регуляции клеточных реакций при развитии иммуно-воспалительных процессов, в сыворотке крови определяли его содержание у детей с исходным нормативным и исходным сниженным уровнем лимфоцитов. При сравнении содержания ИЛ-4 в сыворотке крови детей с MIS-C, ассоциированным с SARS-CoV-2, достоверных различий в группе с лимфопенией его содержание до начала лечения более, чем вдвое превышало содержание ИЛ-4 в сыворотке крови детей группы сравнения. Однако это превышение не было достоверным. В группе детей с SARS-CoV-2-ассоциированной инфекцией содержание ИЛ-4 практически не отличалось от такового в группе сравнения.

Также было исследовано содержание ИЛ-6 до начала терапии. Известно, что ИЛ-6, выполняя функцию провоспалительного

**Рисунок 1.** Индивидуальные значения МСР-1 у детей в группе с лимфопенией (нормативный уровень — 196,21 пкг/мл)**Figure 1.** Individual values of MCP-1 in children in the group with lymphopenia (the standard level is 196.21 pg/ml)**Рисунок 2.** Индивидуальные значения МСР-1 в группе детей без лимфопении (нормативный уровень — 196,21 пкг/мл)**Figure 2.** Individual values of MCP-1 in the group of children without lymphopenia (the standard level is 196.21 pg/ml)

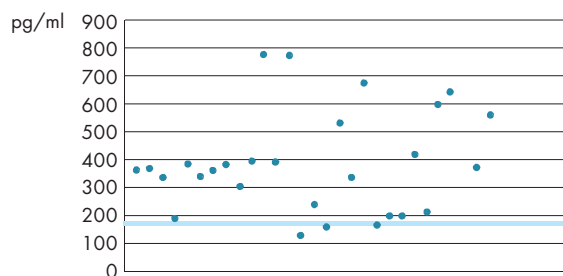


Рисунок 3. Индивидуальные значения VEGF у детей с исходной лимфопенией (нормативный уровень 172,28 пкг/мл)

Figure 3. Individual VEGF values in children with initial lymphopenia (standard level 172.28 pg/ml)

тельного медиатора индукции воспалительных реакций, оказывает значимую роль в развитии как местного, так и системного воспаления. Кроме активации функциональных возможностей лейкоцитов, стимуляции острофазовых реакций, ИЛ-6 обеспечивает развитие в сыворотке крови гемодинамических эффектов.

Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови у детей с исходным низким содержанием лимфоцитов было достоверно выше, чем в группе сравнения. У детей с MIS-C, ассоциированном с SARS-CoV-2 и исходным нормативным уровнем лимфоцитов содержание ИЛ-6 в сыворотке крови до начала лечения также достоверно превышало содержание ИЛ-6 у детей в группе сравнения.

Известно, что ИЛ-17A, секретируемый Т-лимфоцитами, обладает провоспалительными свойствами, способен стимулировать синтез других провоспалительных цитокинов. Кроме того, ИЛ-17A может влиять на активность молекул клеточной и межклеточной адгезии, а также стимулировать некоторые иные факторы, принимающие активное участие в развитии иммунологических реакций. Кроме того, известно, что являясь провоспалительным цитокином, ИЛ-17A превышает нормативные значения у лиц с аутореактивными процессами. В связи с такими свойствами ИЛ-17A, определяли его содержание у детей с MIS-C, ассоциированном с SARS-CoV-2 с исходной лимфопенией и с нормативным содержанием лимфоцитов.

Уровень ИЛ-17A у детей с лимфопенией более, чем в 10 раз превышает таковой в группе сравнения, но это превышение не было достоверно значимым. У детей без лимфопении средняя уровня ИЛ-17A также значительно превышала таковой в группе сравнения, но также превышение не было достоверным. Отсутствие достоверности различия, видимо, обусловлено значительным разбросом индивидуальных значений показателя внутри основных групп.

Проанализированы средние значения содержания цитокинов в сыворотке крови в основных обследованных группах. При сравнительном анализе содержания MCP-1 у детей с исходной лимфопенией отмечено, что средняя содержания MCP-1 составила 246,60 пкг/мл, в группе детей с исходным нормативным и повышенным уровнем лимфоцитов «средняя» содержания MCP-1 определялась на уровне 354,93 пкг/мл, что несколько превышает значение исследуемого показателя у детей с лимфопенией, но это превышение не является статистически значимым.

При исследовании содержания VEGF у детей с лимфопенией «средняя» его содержания в сыворотке крови составила 412,53 пкг/мл, а у детей без лимфопении — 468,52 пкг/мл.

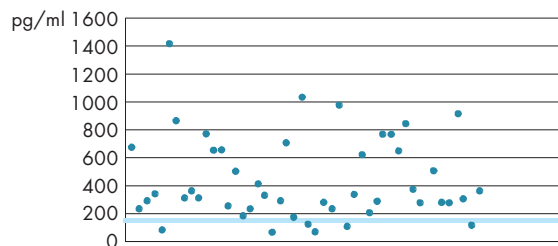


Рисунок 4. Индивидуальные значения VEGF у детей с исходным нормативным и повышенным содержанием лимфоцитов (нормативный уровень 172,28 пкг/мл)

Figure 4. Individual VEGF values in children with baseline normative and elevated lymphocyte counts (normative level 172.28 pg/ml)

То есть статистически значимых различий при исследовании VEGF между основными группами не обнаружено.

В группе со сниженным содержанием лимфоцитов среднее значения уровня ИЛ-4 составило 10,08 пкг/мл, что практически вдвое превышает содержание ИЛ-4 в группе детей без лимфопении (4,47 пкг/мл), однако это превышение не является достоверным.

При исследовании содержания ИЛ-6 у детей с MIS-C, ассоциированном с SARS-CoV-2 отмечено, что в группе с исходной лимфопенией среднее содержание цитокина составило 31,14 пкг/мл, что практически соответствует среднему значению содержания ИЛ-6 у детей без лимфопении (28,76 пкг/мл).

У детей с исходной лимфопенией среднее значение содержания ИЛ-17A определялось как 121,13 пкг/мл, что практически вдвое превышает среднее значение ИЛ-17A у детей без лимфопении (66,84 пкг/мл), но это превышение не было статистически значимым.

Таким образом при сравнении содержания исследованных цитокинов в сыворотке крови детей в группах с исходной лимфопенией и без таковой статистически значимых различий не выявлено. При этом обращают на себя внимание достаточно высокие значения ошибки средней, что является свидетельством значительного разброса индивидуальных значений внутри каждой из групп. Этим может объясняться и отсутствие достоверности различия при сравнении показателей между группами.

Обращает на себя внимание крайне широкий разброс индивидуальных значений относительного нормативного уровня показателя. При этом в обеих группах отмечаются как очень высокие значения MCP-1, так и его значения ниже нормативного уровня (рис. 1 и 2).

Также при анализе индивидуальных значений VEGF в группах детей с лимфопенией и без таковой также имеет место широкий разброс индивидуальных значений показателя (рис. 3 и 4).

Следует отметить, что в обеих группах у большинства детей индивидуальные значения показателя превышают нормативное значение, но разброс индивидуальных значений VEGF достаточно широк. Этим объясняется и высокая значения ошибки средней и отсутствие достоверности различий между группами при статистической обработке полученных результатов.

Выводы

Таким образом, проведенный анализ содержания цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17A, MCP-1, VEGF в сыворотке крови

показал, что несмотря на то, что средние значения исследованных показателей значительно превышают таковые в группе сравнения, статистически значимых различий между основными группами обнаружено не было. Кроме того выявлены широкие разбросы индивидуальных значений в основных

группах вне зависимости от исходного уровня лимфоцитов. Это позволяет предположить, что содержание лимфоцитов в периферической крови на начальном этапе патологического процесса не является значимым фактором, определяющим патогенез MIS-C, ассоциированного с SARS-CoV-2.

Список литературы:

- Хидирова Л.Д., Федорук В.А., Васильев К.О. Роль новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в манифестации мультисистемного воспалительного синдрома. Профилактическая медицина. 2021; 24(6):110–115. <https://doi.org/10.17116/profmed202124061110>
- Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021; 180:2019–2034. DOI: 10.1007/s00431-021-03993-5
- Celeste M, Schultz, Larisa A, Burke, Denise A, Kent. A Systematic Review and Meta-analysis of the Initial Literature Regarding COVID-19 Symptoms in Children in the United States. *J Pediatr Health Care*. 2023; 37(4):425–437. DOI: 10.1016/j.pedhc.2023.02.006
- Mubbasheer Ahmed, Shailesh Advani, Axel Moreira, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *Research Paper*. 2020; 26: 100527. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100527
- Alqahtani J.S, Oyelade T, Aldhahir A.M, Alghamdi S.M, Almeshmadi M, Alqahtani A.S, Quaderi S, Mandal S, Hurst J.R. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2020; 15(5):e0233147.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1056/nejmoa2021756
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4
- Jones V.G, Mills M, Suarez D, Hogan C.A, Yeh D, Segal J.B, Nguyen E.L, Barsh G.R, Maskatia S, Mathew R. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*. 2020;10(6):537–540. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123
- Kamali Aghdam M, Jafari N, Eftekhari K. Novel coronavirus 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, acasereport. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(6):427–429. DOI: 10.1080/23744235.2020.1747634
- Team CC-R. Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14): 422–426. DOI: 10.15585/mmwr.mm6914e4
- Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. Covid-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции. *Успехи физиологических наук*. 2020; 51(4):51–63 <https://doi.org/10.31857/S030117982004003712>
- Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Глазырина А.А., Жданова О.И., Зверева Н.Н., Карпенко М.А., Крышова Е.С., Курбанова С.Х., Ртищев А.Ю., Сайфуллин Р.Ф., Харкин А.В., Шедеркина И.О., Брыксина Е.Ю., Богдан П.И., Колганова Н.И., Сергеев Д.А., Зорина М.А., Петрайкина Е.Е., Горев В.В. Клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика, течение и терапия детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99(6): 73–83 <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-73-83>
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N. Engl. J. Med*. 2020; 383 (4): 334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
- Dufort E M, Koumans E H, Chow E J, Rosenthal E M, Muse A, Rowlands J, Barranco M A, Maxted A M, Rosenberg E S, Easton D, Udo T, Kumar J, Pulver W, Smith L, Hutton B, Blog D, Zucker H. New York State and Centers for Disease Control and Prevention Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Investigation Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347–358. DOI:10.1056/NEJMoa2021756
- Consiglio C.R, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020; 183(4):968–981. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016
- Переогодова В.Н., Богомолова И.К., Бабкин А.А., Терешков П.П. Содержание некоторых цитокинов и хемокинов сыворотки крови при коронавирусной инфекции у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17(2): 16–22. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-16-22>
- World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> [дата обращения: 15.09.2024]

References:

- Khidirova LD, Fedoruk VA, Vasiliev KO. The role of novel coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 in the manifestation of multisystem inflammatory syndrome. *Prof Med*. 2021;24(6):110–115. DOI: 10.17116/profmed202124061110. (In Russ.)
- Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021; 180:2019–2034. DOI: 10.1007/s00431-021-03993-5
- Schultz CM, Burke LA, Kent DA. A systematic review and meta-analysis of the initial literature regarding COVID-19 symptoms in children in the United States. *J Pediatr Health Care*. 2023;37(4):425–437. DOI: 10.1016/j.pedhc.2023.02.006
- Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100527. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100527
- Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeshmadi M, Alqahtani AS, Quaderi S, Mandal S, Hurst JR. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15(5):e0233147.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1056/nejmoa2021756
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4
- Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, Nguyen EL, Barsh GR, Maskatia S, Mathew R. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr*. 2020;10(6):537–540. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123
- Kamali Aghdam M, Jafari N, Eftekhari K. Novel coronavirus 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(6):427–429. DOI: 10.1080/23744235.2020.1747634
- CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children – United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):422–426. DOI: 10.15585/mmwr.mm6914e4
- Kuznik BI, Khavinson VKh, Linkova NS. COVID-19: impact on immunity, hemostasis system and possible ways of correction. *Usp Fiziol Nauk*. 2020;51(4):51–63. DOI: 10.31857/S0301179820040037. (In Russ.)
- Novikova YuYu, Ovsyannikov DYU, Glazyrina AA, Zhdanova OI, Zvereva NN, Karpenko MA, Kryshova ES, Kurbanova SKh, Riishchev AYU, Sayfullin RF, Kharkin AV, Shederkina IO, Bryksina EYu, Bogdan PI, Kolganova NI, Sergeev DA, Zorina MA, Petraykina EE, Gorev VV. Clinical, laboratory and instrumental characteristics, course and therapy of pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Pediatr im. G.N. Speranskogo*. 2020;99(6):73–83. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-73-83. (In Russ.)
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
- Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, Barranco MA, Maxted AM, Rosenberg ES, Easton D, Udo T, Kumar J, Pulver W, Smith L, Hutton B, Blog D, Zucker H. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347–358. DOI: 10.1056/NEJMoa2021756
- Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*. 2020;183(4):968–981. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016
- Peregodedova VN, Bogomolova IK, Babkin AA, Tereshkov PP. Serum levels of certain cytokines and chemokines in coronavirus infection in children. *Vopr Prakt Pediatr*. 2022;17(2):16–22. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-16-22. (In Russ.)
- World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> [cited 2024 Sep 15].
- Finfer S, Venkatesh B, Hotchkiss RS, Sasson SC. Lymphopenia in sepsis – an acquired immunodeficiency? *Immunol Cell Biol*. 2023;101(6):535–544. DOI: 10.1111/imcb.12611
- Lee J, Park SS, Kim TI, Lee DY, Kim DW. Lymphopenia as a biological predictor of outcomes in COVID-19 patients: a nationwide cohort study. *Cancers (Basel)*. 2021;13:471.

18. Finfer S., Venkatesh B., Hotchkiss R.S., Sasson S.C. Lymphopenia in sepsis-acquired immunodeficiency? *Immunol Cell Biol.* 2023; 101 (6): 535–44. DOI: 10.1111/imcb.12611
19. Lee J., Park S.S., Kim T.I., Lee D.Y., Kim D.W. Lymphopenia as a biological predictor of outcomes in COVID-19 patients: a nationwide cohort study. *Cancer (Basel).* 2021; 13: 471
20. Jafarzadeh A, Jafarzadeh S, Nozari P, Mokhtari P, Nemati M. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with COVID-19: Possible mechanisms. *Scand J Immunol.* 2021; 93:e12967–81. DOI:10.1111/sji.12967
21. Ботабаев Т.А., Ульянова Я.С., Краснова Е.И., Позднякова Л.Л., Хохлова Н.И. Течение и исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов с учетом уровня лимфопении. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2023;12(4): 48–53. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-4-48-53>
22. Радыгина ЛВ, Мочалова ЛВ. Факторы, влияющие на тяжесть течения COVID-19 и развитие осложнений. *MIR J* 2023; 10(1), 20–38. <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2022-9-1-20-38>
23. Каледа М.И., Никишина И.П., Федоров Е.С., Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. *Научно-практическая ревматология* 2020; 58(5): 469–479 <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-469-479>
24. Nathalie Auger, Gabriel Côté-Corriveau, Harb Kang , Caroline Quach, Ernest Lo, Ga Eun Lee, Jessica Healy-Profits, Emilie Brousseau and Thuy Mai Luu Multisystem inflammatory syndrome in 1.2 million children: longitudinal cohort study of risk factors. *Pediatr Res.* 2024; 95(1):325–333. DOI: 10.1038/s41390-023-02633
25. Levi Hoste , Ruben Van Paemel, Filomeen Haerynck Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021; 180(7): 2019–2034. DOI:10.1007/s00431-021-03993-5
26. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Бехтерева М.К., Скрипченко Е.Ю., Конев А.И., Маркова К.В., Константинова Ю.Е. Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2: дифференциальный диагноз в реальной клинической практике. *Практическая медицина.* 2022;20(5): 97–102 <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2022-5-97-102>
27. Jafarzadeh A, Jafarzadeh S, Nozari P, Mokhtari P, Nemati M. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with COVID-19: Possible mechanisms. *Scand J Immunol.* 2021;93:e12967. DOI: 10.1111/sji.12967
28. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27:992–1000.e3 DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009
29. Jarajapu YP. Targeting ACE2/Angiotensin-(1–7)/Mas Receptor Axis in the Vascular Progenitor Cells for Cardiovascular Diseases. *Mol Pharmacol.* 2021; 99(1):29–38 DOI: 10.1124/mol.119.117580
30. Ratajczak MZ, Kucia M. SARS-CoV-2 infection and overactivation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine «storm» and risk factor for damage of hematopoietic stem cells. *Leukemia.* 2020;34:1726–1729. DOI: 10.1038/s41375-020-0887-9
31. Джаксыбаева И.С., Боранбаева Р.З., Булегенова М.Г., Толганбаева А.А., Уразалиева Н.Т., Кустова Е.А., Герайн В.И. Иммунологические изменения у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV-2. *Наука и Здоровоохранение.* 2023. 5(25): 27–33. <https://doi.org/10.34689/SH.2023.25.5.003>
32. He Z, Zhao C, Dong Q, et al. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *Int J Infect Dis.* 2005;9:323–330. DOI:10.1016/j.ijid.2004.07.014
33. Kohyama S, Ohno S, Suda T, et al. Efficient induction of cytotoxic T lymphocytes specific for severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus by immunization with surface-linked liposomal peptides derived from a non-structural polyprotein 1a. *Antiviral Res.* 2009;84:168–177. DOI: 10.1016/j.antiviral.2009.09.00
34. Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(12):1661–1663. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218009
35. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71:762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248
36. Boonnak K, Vogel L, Feldmann F, Feldmann H, Legge KL, Subbarao K. Lymphopenia associated with highly virulent H5N1 virus infection due to plasmacytoid dendritic cell-mediated apoptosis of T cells. *J Immunol.* 2014; 15(192): 5906–5912 DOI: 10.4049/jimmunol.1302992
20. Jafarzadeh A, Jafarzadeh S, Nozari P, Mokhtari P, Nemati M. Lymphopenia — an important immunological abnormality in patients with COVID-19: possible mechanisms. *Scand J Immunol.* 2021;93:e12967. DOI: 10.1111/sji.12967.
21. Ботабаев ТА, Ульянова ЯС, Краснова ЕИ, Позднякова ЛЛ, Хохлова НЛ. Course and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients with regard to lymphopenia level. *Infekts Bolezni Novosti Mneniya Obuchenie.* 2023;12(4):48–53. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-48-53. (In Russ.)
22. Radygina LV, Mochalova LV. Factors affecting the severity of COVID-19 and the development of complications. *MIR J.* 2023;10(1):20–38. DOI: 10.18527/2500-2236-2022-9-1-20-38. (In Russ.)
23. Kaleda MI, Nikishina IP, Fedorov ES, Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: lessons from pediatric rheumatology. *Nauchno-Prakt Revmatol.* 2020;58(5):469–479. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-469-479. (In Russ.)
24. Auger N, Côté-Corriveau G, Kang H, Quach C, Lo E, Lee GE, Healy-Profits J, Brousseau É, Luu TM. Multisystem inflammatory syndrome in 1.2 million children: longitudinal cohort study of risk factors. *Pediatr Res.* 2024;95(1):325–333. DOI: 10.1038/s41390-023-02633.
25. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021; 180(7):2019–2034. DOI: 10.1007/s00431-021-03993-5.
26. Skripchenko NV, Vilnits AA, Bekhtereva MK, Skripchenko EYu, Konev AI, Markova KV, Konstantinova YUE. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2: differential diagnosis in real clinical practice. *Prakt Med.* 2022;20(5):97–102. DOI: 10.32000/2072-1757-2022-5-97-102. (In Russ.)
27. Jafarzadeh A, Jafarzadeh S, Nozari P, Mokhtari P, Nemati M. Lymphopenia — an important immunological abnormality in patients with COVID-19: possible mechanisms. *Scand J Immunol.* 2021;93:e12967. DOI: 10.1111/sji.12967.
28. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27:992–1000.e3. DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009.
29. Jarajapu YP. Targeting ACE2/angiotensin-(1–7)/Mas receptor axis in the vascular progenitor cells for cardiovascular diseases. *Mol Pharmacol.* 2021;99(1):29–38. DOI: 10.1124/mol.119.117580.
30. Ratajczak MZ, Kucia M. SARS-CoV-2 infection and overactivation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine «storm» and risk factor for damage of hematopoietic stem cells. *Leukemia.* 2020;34:1726–1729. DOI: 10.1038/s41375-020-0887-9.
31. Dzhakysbaeva IS, Boranbaeva RZ, Bulegenova MG, Tolganbaeva AA, Urazalieva NT, Kustova EA, Gerain VI. Immunological changes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2. *Nauka Zdravookhr.* 2023;25(5):27–33. DOI: 10.34689/SH.2023.25.5.003. (In Russ.)
32. He Z, Zhao C, Dong Q, et al. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *Int J Infect Dis.* 2005;9:323–330. DOI: 10.1016/j.ijid.2004.07.014.
33. Kohyama S, Ohno S, Suda T, et al. Efficient induction of cytotoxic T lymphocytes specific for severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus by immunization with surface-linked liposomal peptides derived from a non-structural polyprotein 1a. *Antiviral Res.* 2009;84:168–177. DOI: 10.1016/j.antiviral.2009.09.00.
34. Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(12):1661–1663. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218009.
35. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71:762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
36. Boonnak K, Vogel L, Feldmann F, Feldmann H, Legge KL, Subbarao K. Lymphopenia associated with highly virulent H5N1 virus infection due to plasmacytoid dendritic cell-mediated apoptosis of T cells. *J Immunol.* 2014; 192(12): 5906–5912. DOI: 10.4049/jimmunol.1302992.

Статья поступила 15.03.2026

Конфликт интересов. Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить. Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported
 Финансирование. Работа выполнена в рамках темы государственного задания ФИЦ ФТМ. Funding: The work was carried out within the framework of the state assignment of the Federal Research Center for Technical Management (FTC FTM)