

Определение спонтанной и стимулированной продукции цитокинов в культуре клеток у пациентов с COVID-19 ассоциированным мультисистемным воспалительным синдромом

КАРПОВИЧ Г. С.^{1,2}, КУИМОВА И. В.¹, РЯБИЧЕНКО Т. И.³, ОБУХОВА О. О.³, ВОЕВОДА М. И.³

¹ ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет,

² ГБУЗ НСО Детская городская клиническая больница №3, Новосибирск, Российская Федерация

³ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Российская Федерация

До настоящего времени, патогенез COVID-19 ассоциированного мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C) остается не выясненным. Наиболее вероятно, что патогенетические изменения при MIS-C напрямую связаны с определенной иммунной дисрегуляцией, однако четкого понимания механизмов этой дисрегуляции до настоящего времени не сформулировано.

С целью выявления цитокинового профиля у пациентов с MIS-C, проводилось выявление спонтанной и стимулированной продукции определенных цитокинов в культуре клеток. **Материалы и методы.** Исследование проводилось в следующих исследовательских группах: группа 1 — пациенты с MIS-C ($n = 52$); группа 2 (группа сравнения) — пациенты с COVID-19 ассоциированной пневмонией ($n = 15$); группа 3 (группа контроля) — условно здоровые пациенты ($n = 23$). В качестве стимулирующих агентов использовали: S58 — рекомбинантный антиген Spike_SARS-CoV-2; NP — рекомбинантный антиген NP коронавируса SARS-CoV-2 и стандартный митоген. **Результаты.** Было зафиксировано отсутствие первоначально ожидаемой гиперпродукции основных провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- α и др.). Были зафиксированы статистически значимые различия между пациентами исследуемых групп по спонтанной продукции MCP-1, в частности указанный показатель составил 40010,82 (19698,1; 64812,1); 643,7 (214,6; 1695,4) и 622,7 (214,6; 1068,1) соответственно. Указанная спонтанная гиперпродукция MCP-1 у пациентов с MIS-C, позволяет рассматривать как вероятную абсолютно новую теорию патогенеза MIS-C, связанную с дисрегуляцией иммунного ответа 2 типа. Наличие статистически значимых различий прежде всего в спонтанной продукции указанного цитокина по всей видимости может объясняться наличием генетически обусловленных детерминант, ассоциированных с последующей дисфункцией Th2-хелперного иммунного ответа, потенциальным триггером для которой является перенесенная COVID-19 инфекция. Таким образом, требуется дальнейшее изучение иммунопатогенеза COVID-19 ассоциированного MIS-C. **Ключевые слова:** COVID-19, MIS-C, мультисистемный воспалительный синдром, цитокины, иммунология, гипервоспаление

Determination of spontaneous and stimulated cytokine production in cell culture in patients with COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome

Karpovich G. S.^{1,2}, Kuimova I. V.¹, Ryabichenko T. I.³, Obukhova O. O.³, Voevoda M. I.³

¹Novosibirsk state medical university, Russian Federation,

²Children's city Hospital number 3, Novosibirsk, Russian Federation,

³Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

To date, the pathogenesis of COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) remains unclear. Despite this, it becomes obvious that the pathogenesis of MIS-C is directly related to a certain immune dysregulation, however, a clear understanding of the mechanisms of this dysregulation has not yet been formulated. In order to identify the cytokine profile in patients with MIS-C, spontaneous and stimulated production of certain cytokines in cell culture was identified.

Materials and methods. The study was conducted in the following study groups: group 1 — patients with MIS-C ($n = 52$); group 2 (comparison group) — patients with COVID-19 associated pneumonia ($n = 15$); group 3 (control group) — conditionally healthy patients ($n = 23$). The following stimulating agents were used: S58 — recombinant antigen Spike_SARS-CoV-2; NP is a recombinant NP antigen of the coronavirus SARS-CoV-2 and a standard mitogen. **Results.** The absence of the initially expected hyperproduction of the main pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, TNF- α , etc.) was recorded. Statistically significant developments were recorded between patients of the study groups in the spontaneous production of MCP-1, in particular, the indicated indicator was 40010.82 (19698.1; 64812.1); 643.7 (214.6; 1695.4) and 622.7 (214.6; 1068.1), respectively. The indicated spontaneous hyperproduction of MCP-1 in patients with MIS-C allows us to consider as a probable completely new theory of the pathogenesis of MIS-C associated with dysregulation of the type 2 immune response. The presence of statistically significant differences, primarily in the spontaneous production of this cytokine, can apparently be explained by the presence of genetically determined determinants associated with subsequent dysfunction of the Th2 helper immune response, a potential trigger for which is a previous COVID-19 infection. Thus, further study of the immunopathogenesis of COVID-19 associated MIS-C is required.

Keywords: COVID-19, MIS-C, multisystem inflammatory syndrome, cytokines, immunology, hyperinflammation

Для цитирования: Карпович Г.С., Куимова И.В., Рябиченко Т.И., Обухова О.О., Воевода М.И. Определение спонтанной и стимулированной продукции цитокинов в культуре клеток у пациентов с COVID-19 ассоциированным мультисистемным воспалительным синдромом. Детские инфекции. 2024; 23(4):29-34. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-29-34

For citation: Karpovich G.S., Kuimova I.V., Ryabichenko T.I., Obukhova O.O., Voevoda M.I. Determination of spontaneous and stimulated cytokine production in cell culture in patients with COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(4):29-34. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-4-29-34

Информация об авторах:

Карпович Глеб Сергеевич (Karpovich G.), ассистент кафедры инфекционных болезней, Новосибирский государственный медицинский университет; karpovich.gleb@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0982-6952>

Куимова Ирина Валентиновна (Kuimova I.), д.м.н., профессор, Новосибирский государственный медицинский университет; kuimova_ira@mail.ru

Рябиченко Татьяна Ивановна (Ryabichenko T.), д.м.н., Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины; 2925871@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0990-0078>

Обухова Ольга Олеговна (Obukhova O.), д.м.н., Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины; trio188@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9834-1799>

Воевода Михаил Иванович (Voevoda M.), д.м.н., академик РАН, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины; mvoevoda@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9425-413X>

Традиционно, с момента начала пандемии COVID-19, педиатрическая практика не ассоциировалась с тяжестью течения острой инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2 [1,2,3,4,5,6,7]. Указанная ситуация во многом может быть объяснена низкой экспрессией ACE2, выполняющего функцию рецептора для SARS-CoV-2 на клетках дыхательной системы у детей. Кроме того, в детском возрасте реализуются значительные различия базовых иммунологических механизмов, в частности — высокая протективная роль Th2-типа иммунного ответа, синтез перекрестно-реагирующих антител к другим коронавирусам, а также более низкая частота коморбидной патологии [8]. Консорциум указанных факторов во многом обуславливал низкую частоту, а также относительную легкость течения COVID-19 у детей. Но период «мнимого» благополучия в педиатрической практике сменился настораживающей тенденцией. Во всем мире у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции начали регистрироваться формы отсроченного полиорганного поражения воспалительного генеза — так называемые мультисистемные COVID-19 ассоциированные воспалительные синдромы Minflammatory syndrome in children — MIS-C [9,10].

Предполагалось, что при MIS-C регистрируется системное гиперовоспалительное состояние, которое характеризуется высокой провоспалительной активностью, в частности гиперпродукцией фактора некроза опухоли (TNF), интерлейкинов (IL) IL-6, IL-1 β , IL-17 и фактора стимуляции колоний гранулоцитов (G-CSF) [11], что патогенетически схоже с иммунной дисрегуляцией при катастрофическом течении COVID-19 у взрослых [12]. На основании указанных данных, была выдвинута теория о том, что патогенез MIS-C, вероятно, связан с постинфекционными иммунными нарушениями, и является отсроченной иммунологической реакцией гиперовоспалительного иммунного ответа, развивающейся после симптоматической или бессимптомной инфекции COVID-19, по сути дела — аналог «цитокинового шторма» у взрослых пациентов с тяжелой формой COVID-19. Однако, указанная теория не нашла подтверждения в ряде других исследований [13,14].

Клиническая картина MIS-C имеет ряд общих черт с системными васкулитами, в частности Болезнью Кавасаки [15]. Указанное сходство на первоначальном этапе, по-

Таблица 1. Данные продукции IFN γ у пациентов исследуемых групп
Table 1. IFN γ production data in patients of the study groups

		Спонтанная	Стимуляция S-белком	Стимуляция N-белком	Стимуляция митогеном
Группа 1 (n = 52)	Me (25; 75)	0,84 (0,7; 1,1)	1,40 (1,0; 2,1)	9,87 (4,9; 30,1)	122,8 (66,1; 341,9)
Группа 2 (n = 15)		0,52 (0,4; 1,1)	3,3 (1,1; 13,9)	14,0 (4,3; 36,7)	215,9 (43,6; 479,3)
Группа 3 (n = 23)		1,10 (0,3; 1,4)	1,42 (0,7; 1,9)	2,64 (2,4; 4,1)	88,6 (65,5; 40,6)
(Группа 1 / Группа 2)	p (U-критерий Манна-Уитни)	0,26	0,0094	0,74	0,96
(Группа 1 / Группа 3)		0,91	0,55	0,00005	0,30
(Группа 2 / Группа 3)		0,97	0,0098	0,003	0,62

Таблица 2. Данные продукции TNF- α у пациентов исследуемых групп
Table 2. Data on TNF- α production in patients of the study groups

		Спонтанная	Стимуляция S-белком	Стимуляция N-белком	Стимуляция митогеном
Группа 1 (n = 52)	Me (25; 75)	4,15 (3,2; 6,7)	10,86 (7,4; 18,7)	32,29 (15,4; 93,7)	1008,37 (622,8; 1624,6)
Группа 2 (n = 15)		3,36 (2,2; 8,2)	266,9 (60,4; 673,2)	176,58 (77,9; 618,9)	2386,95 (1232,4; 2892,1)
Группа 3 (n = 23)		2,50 (1,5; 6,4)	118,0 (42,2; 31,1)	320,52 (93,7; 610,3)	1606,46 (1342,5; 3366,9)
(Группа 1 / Группа 2)	p (U-критерий Манна-Уитни)	0,13	0,0000→	0,0000→	0,0011
(Группа 1 / Группа 3)		0,075	0,0000→	0,00001	0,00065
(Группа 2 / Группа 3)		0,76	0,59	0,67	0,96

зволюло в какой-то мере экстраполировать иммунопатогенез Болезни Kawasaki и подходы к диагностики и терапии указанного васкулита и на MIS-C. Однако, с ростом количества наблюдений, становилось все больше очевидно, что MIS-C — состояние с крайне отличными от Болезни Kawasaki патогенезом, проявлениями и прогнозами, требующее иных подходов к диагностики и терапии [16, 17].

Учитывая тот факт, что MIS-C характеризуется полиорганным поражением и отличается высокой потенциальной ургентностью, понимание иммунопатогенеза MIS-C лежит в основе разработки эффективных терапевтических мероприятий. Кроме того, коррекция иммунных дисфункций, реализующихся при MIS-C, может рассматриваться в рамках профилактики подобных гипервоспалительных состояний при прочих схожих условиях.

Материалы и методы исследования

Проведена сравнительная характеристика спонтанной и стимулированной активности цитокинов пациентов с MIS-C (Группа 1, $n = 52$) с группами сравнения — пациентами детского возраста с COVID-19 ассоциированной пневмонией (острый COVID-19 с развитием поражения нижних дыхательных путей, Группа 2, $n = 15$) и условно здоровыми пациентами (группа контроля, Группа 3, $n = 23$).

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрастным и половым характеристикам.

COVID-19 ассоциированный генез состояния верифицировали при помощи определения специфически антител к SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа, с использованием тест систем SARS-CoV-2-IgA-ИФА-БЕСТ, SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ, SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ производства АО «Вектор-Бест». Определение аутоантител проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Вектор-ssДНК-IgG для антител к одноцепочечной ДНК и Вектор-dsДНК-IgG для антител к нативной ДНК, производства АО «Вектор-Бест». Поводилось выявление спонтанной и стимулированной продукции цитокинов в культуре клеток.

Статистическую обработку данных проводили, используя лицензионную версию программы Statistica 12,0. Нормальность распределения выборки определялась с использованием критериев Колмагорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Учитывая отсутствие нормальности распределения предпочтение отдано непараметрическим статистическим методам. Описательная статистика: для количественных переменных определяли медиану и квартили, данные представлены в виде — Me (25; 75). Достоверность различий определяли с помощью непараметрических критериев

Таблица 3. Данные продукции IL-6 у пациентов исследуемых групп
Table 3. IL-6 production data in patients of the study groups

		Спонтанная	Стимуляция S-белком	Стимуляция N-белком	Стимуляция митогеном
Группа 1 ($n = 52$)	Me (25; 75)	22,49 (5,6; 49,5)	151,17 (41,1; 267,4)	479,29 (112,1; 182,9)	16247,95 (11968,5 25701,8)
Группа 2 ($n = 15$)		21,18 (9,0; 89,5)	3206,99 (456,1; 9373,1)	6667,99 (2129,7; 3054,4)	22886,84 (14164,7; 32758,6)
Группа 3 ($n = 23$)		23,62 (3,6; 86,6)	3315,4 (729,7; 1245,9)	1645,66 (604,5; 886,4)	20433,30 (13881,1; 25903,1)
(Группа 1 / Группа 2)	p (U-критерий Манна-Уитни)	0,61	0,0000→	0,066	0,43
(Группа 1 / Группа 3)		0,98	0,0000→	0,00001	0,17
(Группа 2 / Группа 3)		0,68	0,72	0,014	0,53

Таблица 4. Данные продукции IL-8 у пациентов исследуемых групп
Table 4. IL-8 production data in patients of the study groups

		Спонтанная	Стимуляция S-белком	Стимуляция N-белком	Стимуляция митогеном
Группа 1 ($n = 52$)	Me (25; 75)	191,42 (69,9; 794,8)	621,37 (248,1; 1840,4)	1161,78 (338,2; 2588,6)	40010,8 (19698,1 64812,1)
Группа 2 ($n = 15$)		286,91 (205,9; 709,7)	24562,50 (12082,5; 35312,5)	1584,92 (10391,1; 19284,9)	26951,73 (17561,8; 32139,9)
Группа 3 ($n = 23$)		266,78 (80,9; 344,3)	17474,86 (7526,4; 98437,5)	20562,6 (17929,2; 26658,6)	26584,36 (19381,9; 41687,2)
(Группа 1 / Группа 2)	p (U-критерий Манна-Уитни)	0,35	0,0000→	0,0000→	0,099
(Группа 1 / Группа 3)		0,81	0,0000→	0,0000→	0,25
(Группа 2 / Группа 3)		0,31	0,44	0,51	0,44

Манна-Уитни (U-критерий) при стандартном уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Данные сравнения продукции IFN2g у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 1.

Данные сравнения продукции TNF- α у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 2.

Данные сравнения продукции IL-6 у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 3.

Данные сравнения продукции IL-8 у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 4.

Данные сравнения продукции IL-10 у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 5.

Данные сравнения продукции MCP-1 у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 6, на рисунках 1, 2.

Полученные в результате исследования данные существенно отличаются от ожидаемых. Так, у пациентов с MIS-C не было зафиксировано характерной для «цитокинового шторма», гиперпродукции основных провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- α и др.). Данные результаты противоречат потенциальной теории о развитии схожих с острой тяжелой COVID-19 инфекции иммунопатологических нарушений («цитокиновый шторм») при MIS-C.

Главной особенностью пациентов с MIS-C являлась продукция MCP-1. Были зафиксированы статистически значимые различия между пациентами исследуемых групп по

спонтанной продукции MCP-1, в частности указанный показатель составил 40010,82 (19698,1; 64812,1); 643,7 (214,6; 1695,4) и 622,7 (214,6; 1068,1) соответственно. Таким образом, пациенты с MIS-C характеризовались значительной гиперпродукцией MCP-1 в сравнении с пациентами групп сравнения и контроля.

MCP-1 — один из мощнейших хемоаттрактантов, играет значительную роль в модуляции врожденного неспецифического иммунитета. Помимо рекрутирования и направления фагоцитарного звена, несколько многие факты указывают на то, что MCP-1 может влиять на Т-клеточный иммунитет. Во-первых, экспрессия MCP-1 связана с развитием поляризованных ответов Th2, кроме того определяется влияние, усиливающие секрецию IL-4 Т-клетками. Во-вторых, при Th2 — иммуноопосредованных заболеваниях, таких как астма, MCP-1 экспрессируется на высоких уровнях, и его нейтрализация на животных моделях облегчает течение болезни.

В отличие от других хемокинов семейства CC, которые запускают фенотип Th1 при взаимодействии с CCR5 на Т-хелперных клетках, MCP-1 действует как мощный фактор поляризации клеток Th0 в сторону Th-хелперов 2 типа. Не исключено, что MCP-1 играет роль в дифференцировке Th2 клетки и напрямую. Нельзя исключить, что MCP-1, может напрямую активировать промотор IL-4, поскольку продукция IL-4 увеличивается в клетках, в присутствии MCP-1. Более высокий уровень MCP-1 усиливает ответ Th2 типа. Взаимное ингибирование между цитокинами Th1 и Th2, такими как IL-4, является основным фактором, который управляет дифференцировкой Th2 и ингибирует развитие клеток, секретирующих IFN γ . Это может быть важно для эффективной регуляции иммунного ответа в целом.

Выраженная продукция MCP-1 является одним из основных компонентов Th2 ассоциированного ответа, который традиционно рассматривался, в основном, как система противопаразитарного иммунитета. Нарушение иммунного ответа по этому типу лежит в основе ряда аллергических заболеваний, в частности — атопического дерматита, бронхиальной астмы, аллергического ринита и прочих. Исследования, проводимые в этом направлении в последнее время, привели к серьезным изменениям в понимании указанного иммунопатологического процесса. За последние годы появились сведения о том, что регуляция процессов, обуславливающих Th2-воспаление, может осуществляться не только Th2-лимфоцитами, но и другими клетками врожденной иммунной системы, включая врожденные лимфоидные клетки 2-го типа [18, 19]. Поэтому данный патологический иммуноопосредованный процесс на настоящий момент корректно называть не Th2-воспаление, а иммунный ответ 2-го типа.

Учитывая, что развитие иммунопатологии при иммунном ответе 2 типа часто ассоциировано с развитием системного воспаления [20], складываются предпосылки для рассмотрения абсолютно нового патогенеза развития MIS-C, что, безусловно, требует дальнейшего детального изучения.

Проведенные исследования выявили существенные различия у больных с MIS-C (1-ая группа) в сравнении со 2-ой и 3-ей группами, в спонтанной и стимулированной белками SARS-CoV-2, продукции MCP-1. На основании чего, можно предположить, что сам факт развития MIS-C обусловлен иммуногенетическими детерминантами. Вероятность наличия у детей, развивших MIS-C

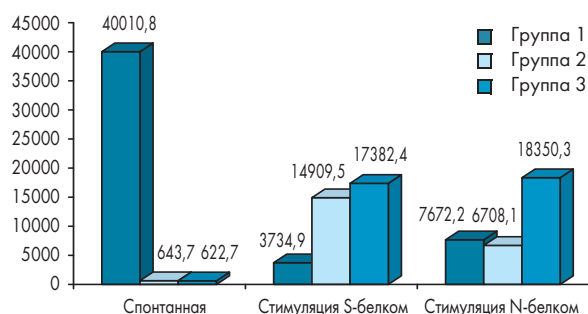


Рисунок 1. Спонтанная и стимулированная белками SARS-CoV-2 продукция MCP-1 у пациентов исследуемых групп
Figure 1. Spontaneous and SARS-CoV-2 protein-stimulated MCP-1 production in patients of the study groups

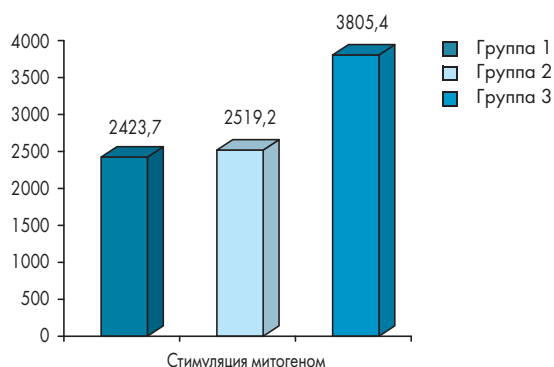


Рисунок 2. Стимулированная митогеном продукция MCP-1 у пациентов исследуемых групп
Figure 2. Mitogen-stimulated MCP-1 production in patients of the study groups

Таблица 5. Данные продукции IL-10 у пациентов исследуемых групп
Table 5. IL-10 production data in patients of the study groups

		Спонтанная	Стимуляция S-белком	Стимуляция N-белком	Стимуляция митогеном
Группа 1 (n = 52)	Me (25; 75)	3,75 (2,7; 6,1)	5,58 (3,9; 8,5)	13,01 (5,2; 34,9)	777,56 (553,9 975,3)
Группа 2 (n = 15)		2,89 (1,5; 6,9)	33,39 (15,2; 80,1)	32,26 (9,4; 56,6)	578,4 (310,5; 862,8)
Группа 3 (n = 23)		2,88 (2,1; 6,1)	26,22 (13,9; 80,9)	63,91 (30,5; 103,6)	545,09 (1306,6; 627,5)
(Группа 1/ Группа 2)	p (U-критерий Манна-Уитни)	0,37	0,0000→	0,09	0,08
(Группа 1 / Группа 3)		0,57	0,0000→	0,0000→	0,0014
(Группа 2/ Група 3)		0,57	0,82	0,048	0,54

Таблица 6. Данные продукции MCP-1 у пациентов исследуемых групп
Table 6. MCP-1 production data in patients of the study groups

		Спонтанная	Стимуляция S-белком	Стимуляция N-белком	Стимуляция митогеном
Группа 1 (n = 52)	Me (25; 75)	40010,82 (19698,1; 64812,1)	3734,94 (2018,3; 6775,5)	7672,22 (4357,5; 16560,6)	2423,7 (1461,8; 4474,2)
Группа 2 (n = 15)		643,7 (214,6; 1695,4)	14909,53 (11133,9; 19300,4)	6708,13 (4433,6; 9803,8)	2519,23 (1654,1; 5412,6)
Группа 3 (n = 23)		622,7 (214,6; 1068,1)	17382,39 (10253,3; 35098,3)	18350,31 (11639,5; 30233,5)	3805,39 (2500,0; 6011,8)
(Группа 1/ Группа 2)	p (U-критерий Манна-Уитни)	0,0000→	0,0000→	0,45	0,85
(Группа 1 / Группа 3)		0,0000→	0,0000→	0,00048	0,073
(Группа 2/ Група 3)		0,48	0,23	0,0000→	0,31

генетических факторов, предрасполагающих к реализации определенной иммунологической дисфункции, в том числе реализованной через иммунный ответ 2-го типа, представляется потенциально возможной, и вероятно, может объяснить развитие MIS-C только у определенного числа пациентов детского возраста после перенесенной острой COVID-19 инфекции.

Закключение

Таким образом, изучение патогенеза COVID-19 ассоциированного MIS-C является приоритетной задачей современной науки. Складываются предпосылки для дальнейшего изучения роли дисрегуляции иммунного ответа 2 типа в патогенезе MIS-C.

Список литературы:

- Livingston E., Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. JAMA 2020; 323(14):1335 doi: 10.1001/jama.2020.4344
- The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases COVID-19-China. CCDC Weekly. 2020; (2):1–10.
- Jiang L., Tang K., Levin M., et al.COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. Lancet Infect Dis. 2020:S1473-3099(20)30651–4. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4
- Методические рекомендации: особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 от 03.07.2020. URL: https://static 0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf
- Tezer H., Bedir Demirdağ T. Turk. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. J. Med. Sci. 2020; 50(SI-1):592–603. doi: 10.3906/sag- 2004-174

References:

- Livingston E., Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. JAMA 2020; 323(14):1335 doi: 10.1001/jama.2020.4344
- The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases COVID-19-China. CCDC Weekly. 2020; (2):1–10.
- Jiang L., Tang K., Levin M., et al.COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. Lancet Infect Dis. 2020:S1473-3099(20)30651–4. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4
- Methodical recommendations: features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2 from 03/07/2020 (In Russ.) URL: https://static 0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf (In Russ.)
- Tezer H., Bedir Demirdağ T. Turk. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. J. Med. Sci. 2020; 50(SI-1):592–603. doi: 10.3906/sag- 2004-174

6. Yasuhara J., Kuno T., Takagi H., Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55(10):2565–2575. doi: 10.1002/ppul.24991
7. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020; 99(6):57–62 doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62
8. Каледя А.В., 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.
9. Radia T., Williams N., Agrawal P., Harman K., Weale J., Cook J., Gupta A. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr. Respir. Rev.* 2021; 38(35):51–7 doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001
10. Nakra N.A., Blumberg D.A., Herrera-Guerra A., Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel).* 2020; 7(7):69 doi: 10.3390/children7070069
11. Kaushik A., Gupta S., Sood M., Sharma S., Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(11):e340–e346. doi: 10.1097/INF.0000000000002888
12. Ahmed M., Advani S., Moreira A., Zoretic S., Martinez J., Chorath K., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020; 26:100527. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100527
13. Carter MJ., Fish M., Jennings A., Doores KJ. et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2020; 26(11):1701–1707. doi: 10.1038/s41591-020-1054-6
14. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C. et al. The immunology of multi-system inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell.* 2020; 183(4):968–981.e7. 10.1016/j.cell.2020.09.016
15. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20:453–454. doi: 10.1038/s41577-020-0367-5
16. Abdel-Haq N, Asmar BI, Deza Leon MP, McGrath EJ, Arora HS, Cashen K, Tilford B, Charaf Eddine A, Sethuraman U, Ang JY. SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. *Eur J Pediatr.* 2021; 180(5):1581–1591. doi: 10.1007/s00431-021-03935-1
17. Colomba C, La Placa S, Saporito L, Corsello G, Ciccio F, Medaglia A, et al. Intestinal involvement in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2018; 202:186–193. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.06.034
18. Кузубова Н.А., Титова О.Н. Т2-ассоциированные заболевания: в фокусе коморбидный пациент. *Медицинский совет.* 2020; 17:57–64.
19. Namita A. Gandhi, Brandy L. Bennett, Neil M. H. Graham, Gianluca Pirozzi, Neil Stahl. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2016; 15(1):35–50. doi:10.1038/nrd4624
20. Licari A., Castagnoli R., Marseglia A., Olivero F., Votto M. Dupilumab to Treat Type 2 Inflammatory Diseases in Children and Adolescents. *Paediatric Drugs.* 2020; 22(6):295–310. doi:10.1007/s40272-020-00387-2
6. Yasuhara J., Kuno T., Takagi H., Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55(10):2565–2575. doi: 10.1002/ppul.24991
7. Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G. Novel coronavirus infection COVID-19: features of the course in children in the Russian Federation. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2020; 99(6):57–62 doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62 (In Russ.)
8. Kaleda M.I., Nikishina I.P., Fedorov E.S., Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: lessons from pediatric rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya Revmatologiya.* 2020; 58(5):469–479. (In Russ.)
9. Radia T., Williams N., Agrawal P., Harman K., Weale J., Cook J., Gupta A. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr. Respir. Rev.* 2021; 38(35):51–7 doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001
10. Nakra N.A., Blumberg D.A., Herrera-Guerra A., Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel).* 2020; 7(7):69 doi: 10.3390/children7070069
11. Kaushik A., Gupta S., Sood M., Sharma S., Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(11):e340–e346. doi: 10.1097/INF.0000000000002888
12. Ahmed M., Advani S., Moreira A., Zoretic S., Martinez J., Chorath K., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020; 26:100527. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100527
13. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ. et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2020; 26(11):1701–1707. doi: 10.1038/s41591-020-1054-6
14. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C. et al. The immunology of multi-system inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell.* 2020; 183(4):968–981.e7. 10.1016/j.cell.2020.09.016
15. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20:453–454. doi: 10.1038/s41577-020-0367-5
16. Abdel-Haq N, Asmar BI, Deza Leon MP, McGrath EJ, Arora HS, Cashen K, Tilford B, Charaf Eddine A, Sethuraman U, Ang JY. SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: clinical manifestations and the role of infliximab treatment. *Eur J Pediatr.* 2021; 180(5):1581–1591. doi: 10.1007/s00431-021-03935-1
17. Colomba C, La Placa S, Saporito L, Corsello G, Ciccio F, Medaglia A, et al. Intestinal involvement in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2018; 202:186–193. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.06.034
18. Kuzubova N.A., Titova O.N. T2-associated diseases: focus on the comorbid patient. *Meditsinskiy Sovet.* 2020; 17:57–64. (In Russ.)
19. Namita A. Gandhi, Brandy L. Bennett, Neil M. H. Graham, Gianluca Pirozzi, Neil Stahl. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2016; 15(1):35–50. doi:10.1038/nrd4624
20. Licari A., Castagnoli R., Marseglia A., Olivero F., Votto M. Dupilumab to Treat Type 2 Inflammatory Diseases in Children and Adolescents. *Paediatric Drugs.* 2020; 22(6):295–310. doi:10.1007/s40272-020-00387-2

Статья поступила 07.05.24

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.