

doi : 10.52485/19986173_2023_1_113

УДК 616.921-053.2

Богомолова И.К., Бабкин А.А., Перегоедова В.Н., Щербак В.А.

**РОЛЬ ФАКТОРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. В работе представлены ключевые биомаркеры воспаления при новой коронавирусной инфекции у детей. Основные механизмы развития коронавирусной инфекции тяжелого острого респираторного синдрома-2 до конца не изучены, что представляет большой интерес как для терапевтической, так и педиатрической службы. Несмотря на мощную эвазию SARS-CoV-2 от рецепторов врожденного иммунитета и нарушение интерферогенеза и ИФН-сигналинга, механизм продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов в организме не нарушается и функционирует нормально. При этом в условиях снижения противовирусного защитного звена врожденного иммунитета увеличивается вирусная нагрузка, нарастает число индукторов провоспалительного ответа, который закономерно становится гипервоспалительным. Показана роль ряда некоторых провоспалительных (IL-1b, IL-2, TNF- α , IL-17A, IL-6, IFN- γ) и противовоспалительных (IL-4, IL-10, IL-12p70, IL-8) цитокинов, хемокинов (MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, Eotaxin, TARC, MIP-3 α , GRO- α , ENA-78, MIG, IP-10, I-TAC) в сыворотке крови, трансформирующего фактора роста TGF- β 1. Тяжесть и исходы COVID-19 тесно связаны с иммунными реакциями организма, часто неуправляемыми и неконтролируемыми, что подчеркивает настоятельную необходимость дальнейшего изучения и понимания всего спектра иммунных нарушений, вызванных вирусом SARS-CoV-2.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, дети, иммунная система, COVID-19, SARS-CoV-2
Bogomolova I.K., Babkin A.A., Peregoedova V.N., Shcherbak V.A.

**THE ROLE OF IMMUNE SYSTEM FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF A NEW
CORONAVIRUS INFECTION IN CHILDREN**

Chita State Medical Academy, 39 A Gorky str., Chita, Russia, 672000

Abstract. The paper presents key biomarkers of inflammation in new coronavirus infection in children. The main mechanisms of development of coronavirus infection of severe acute respiratory syndrome-2 have not been fully studied, which is of great interest for both therapeutic and pediatric services. Despite the powerful evasion of SARS-CoV-2 from the receptors of innate immunity and the violation of interferogenesis and IFN signaling, the mechanism of production of proinflammatory cytokines and chemokines in the body is not disturbed and functions normally. At the same time, in conditions of a decrease in the antiviral protective link of innate immunity, the viral load increases, the number of inducers of the pro-inflammatory response increases, which naturally becomes hyperinflammatory. The role of a number of some pro-inflammatory (IL-1b, IL-2, TNF- α , IL-17A, IL-6, IFN- γ) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10, IL-12p70, IL-8) cytokines, chemokines (MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, Eotaxin, TARC, MIP-3 α , GRO- α , ENA-78, MIG, IP-10, I-TAC) in blood serum, transforming growth factor TGF- β 1. The severity and outcomes of COVID-19 are closely related to the body's immune responses, often uncontrollable and uncontrolled, which underscores the urgent need for further study and understanding of the full range of immune disorders caused by the virus SARS-CoV-2.

Key words: new coronavirus infection, children, immune system, COVID-19, SARS-CoV-2

Одной из самых масштабных пандемий с высокой заболеваемостью и смертностью является коронавирусная инфекция тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) [1-7]. Сформировавшиеся в начале пандемии представления о незначительной подверженности детей COVID-19 лёгкому или бессимптомному течению заболевания, ограниченному количеству пациентов, нуждающихся в госпитализации, в настоящее время подвергаются существенному пересмотру [8-10].

Многочисленные исследования [11-18] свидетельствуют, что тяжесть и исходы COVID-19 тесно связаны с иммунными реакциями организма, часто неуправляемы и

неконтролируемы, что подчеркивает настоятельную необходимость изучения и понимания всего спектра иммунных реакций, вызванных вирусом SARS-CoV-2.

Установлено, что синтез провоспалительных (IL-1 β , IL-2, TNF- α , IL-17A, IL-6, IFN- γ) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-12p70, IL-8), хемокинов (MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, Eotaxin, TARC, MIP-3 α , GRO- α , ENA-78, MIG, IP-10, I-TAC), трансформирующего фактора роста TGF- β 1 возрастает в разы у пациентов с COVID-19 [19-23].

Известно, что IL-1 β не участвует напрямую в адаптивном иммунитете, как это происходит с Т- и В-клетками [24]. IL-1 β преимущественно синтезируется макрофагами и моноцитами, усиливает выработку TNF- α , оказывает провоспалительное действие, рекрутируя иммунные клетки и индуцируя вторичную продукцию цитокинов, что обеспечивает острофазные реакции [25]. TNF- α – цитокин, в основном, продуцируемый активированными макрофагами в острой воспалительной фазе, способствует повреждению легких при COVID-19 [26, 27]. IL-1 и TNF- α вызывают отёк легких, тромбоз и кровотечение [13, 25, 28]. Эти данные подтверждают роль гиперцитокинемии как основы иммунопатологии тяжелых форм новой коронавирусной инфекции [29].

Аналогичными свойствами обладает IL-17A, относящийся к нейтрофильным цитокинам, играет роль в повреждении тканей при физиологическом стрессе и инфекциях [30]. IL-17A продуцируется лимфоцитами Th17 и другими клетками, включая CD8⁺-клетки и NK-клетки [31]. Уровень IL-17A у взрослых увеличивается в зависимости от формы COVID-19, тогда как у детей информация об этом интерлейкине ограничена [30]. Таким образом, увеличение провоспалительных цитокинов может служить предиктором тяжести течения заболевания [32].

Ведущее место в воспалительной реакции занимает IL-6, вызывая сосредоточение макрофагов и гранулоцитов в очаге поражения и повреждение тканей, именуемое «цитокиновым штормом» [33, 34]. IL-6 – биомаркер осложнений со стороны легких, сердца, печени, почек и нервной системы [20, 21].

M. Vallurupalli et al. также ключевым медиатором «цитокинового шторма» выделяют IFN- γ за счёт активации цитотоксических Т-лимфоцитов, макрофагов и естественных киллеров [32, 35, 36]. Увеличение плазменного уровня IL-6, TNF- γ и IL-8, IL-10 достигает пика у пациентов с тяжёлым течением коронавирусной инфекции [37]. IL-8 продуцируется макрофагами и другими типами клеток, такими как эпителиальные, эндотелиальные и гладкомышечные клетки дыхательных путей [21, 24, 25]. В качестве хемотаксического фактора нейтрофилов IL-8 рекрутирует и активирует нейтрофилы в очаге инфекции [25, 30]. Повышенные уровни IL-8 сыворотки крови наблюдались при многих заболеваниях, включая инфекции, вызванные SARS-CoV и MERS-CoV, особенно при тяжелом повреждении легких и неблагоприятных исходах [1, 5, 12, 30]. При инфекции SARS-CoV-2 высокие концентрации IL-8 ассоциированы с ОРДС [15] и тяжестью COVID-19 [10, 12, 20, 22, 26, 29]. Нейтрофильная инфильтрация, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, повышенная экспрессия IL-8 считаются прогностическими биомаркерами прогрессирования и тяжести COVID-19 [11, 13, 17]. Независимо от возраста или сопутствующих заболеваний [1, 2, 3, 8] низкое содержание IL-8 сопряжено с короткой продолжительностью болезни при бессимптомных формах, зарегистрировано и у реконвалесцентов [22, 25]. Взаимосвязи между содержанием IL-8 и тяжестью заболевания остаются спорными [11, 16, 22, 14, 15, 19, 28]. Корреляция между полом и уровнем IL-8 также неясна, хотя некоторые исследования сообщили о более низкой экспрессии IL-8 у женщин с SARS-CoV-2 по сравнению с мужчинами [15], в других работах не зафиксировано различий в уровнях IL-8 сыворотки крови [26].

Регуляторный цитокин иммунной системы, способный ограничивать воспалительный процесс в лёгочной ткани – IL-10 [27]. В исследованиях H. Li et al. показано, что при тяжелой новой коронавирусной инфекции концентрация IL-10 плазмы крови повышена в 10 раз относительно параметров при бессимптомных и легких формах [28]. Более чем в 2 раза увеличено содержание IL-10 сыворотки крови у детей с пневмонией, вызванных SARS-CoV-

2, чем респираторно-синцитиальным вирусом [27], при этом параметры интерлейкинов IL-2, IL-4, IL-6, TNF- α и IFN- γ сыворотки крови не имели отличий [10].

Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) продуцируется многими типами клеток, включая эндотелиальные, эпителиальные, гладкомышечные и мезангиальные клетки, фибробласты, астроциты, моноциты и микроглию [23, 24, 29], способствует развитию моноцитарно/макрофагального воспаления в очаге поражения [18]. Миграция моноцитов через кровотоки к сосудистому эндотелию играет ключевую роль в ответе на воспаление [30, 31, 32]. В сочетании с другими воспалительными цитокинами повышенный уровень MCP-1 может также увеличить тяжесть нейродегенеративных процессов, когнитивной дисфункции и инсульта [12, 13]. Сообщалось, что повышенные уровни MCP-1 коррелируют с развитием острого повреждения почек у критических больных COVID-19 [22], тем самым, пациенты с высокой экспрессией MCP-1 имеют тенденцию к прогрессированию заболевания [12].

IP-10 семейство хемокинов усиливает хемотаксис, апоптоз, рост клеток, ангиостаз и рекрутирование макрофагов, Th1 и NK-клеток [23]. Изменения экспрессии IP-10 характерны для воспалительных заболеваний, включая инфекционные, иммунной дисфункции и развития опухолей [25]. При COVID-19 концентрация IP-10 тесно связана с тяжестью заболевания, вирусной нагрузкой [34, 36]. Высокие уровни IP-10 могут активировать функцию Th1 клеток, что сильно коррелирует с острым респираторным дистресс синдромом, индуцированным COVID-19 [17]. Таким образом, IP-10 также может рассматриваться как прогностический маркер прогрессирования COVID-19 и потенциальное терапевтическое средство [16].

Увеличение провоспалительного хемокина CCL5 (RANTES) обеспечивает миграцию лейкоцитов из кровеносного русла в поврежденные ткани [39]. Развитие ОРДС при новой коронавирусной инфекции происходит на фоне повышенного содержания GRO- α [10]. GRO- α обладает митогенными свойствами и хемоаттрактует нейтрофилы [24]. Установлено, при аллергических заболеваниях у детей индукция хемокинов CCL11 (Eotaxin), CCL17 (TARC), CXCL5 (ENA-78) активирует Th1 иммунный ответ [10, 21], работы по изучению иммунологических реакций при COVID-19 ограничены и противоречивы как у взрослых, так и в детской практике [15, 23, 27].

Таким образом, увеличение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов способствует развитию «цитокинового шторма», привлечению в очаг поражения макрофагов и гранулоцитов, повреждению тканей [9, 16, 17].

Снижение количества лимфоцитов и повышение нейтрофилов, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов расценено предиктором летального исхода новой коронавирусной инфекции [21, 22], тогда как высокое количество лимфоцитов свидетельствует о легких формах заболевания [23, 24, 25]. Увеличение количества нейтрофилов может отражать острую воспалительную реакцию, обусловленную «цитокиновым штормом», лимфопения указывает на серьезное сдвиги клеточного иммунитета на ранней стадии COVID-19 [26]. Повышение числа нейтрофилов и лимфоцитов оценивается как благоприятный прогноз заболеваемости COVID-19 [27-31]. У детей с новой коронавирусной инфекцией показано снижение уровня моноцитов в острой фазе и возрастание в период выздоровления [1]. Низкое циркулирующее количество неклассических моноцитов является новой характерной особенностью инфекции SARS-CoV-2 у взрослых [2]. Так, например, при гриппе возрастает количество моноцитов и уменьшается число базофилов [26, 33].

Ряд авторов [10-13] предполагают, что более высокий процент лимфоцитов и натуральных киллеров (NK) сыворотки крови обеспечивают защитную роль при COVID-19 у детей. Функция нейтрофилов повышается с возрастом, тем самым, увеличивая высвобождение провоспалительных цитокинов [14]. У взрослых пациентов лимфоцитопения, особенно CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, связана с нарастанием тяжести и ухудшением исхода [15].

По сравнению со взрослыми, в слизистой оболочке верхних дыхательных путей детей сосредоточено гораздо большее количество иммунных клеток, нейтрофилов и естественных клеток-киллеров [3, 4]. Врожденный и адаптивный иммунитет включает продукцию различных провоспалительных цитокинов и активацию Т-клеток, CD4 и CD8 + Т-клеток [27, 29].

Zhang et al. описывал, что одним из основных механизмов повреждения сердечно-сосудистой системы являются Т-лимфоциты CD8 [39]. Т-лимфоциты: CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточного звена иммунной системы считаются основными факторами адаптивной защиты организма пациентов с новой коронавирусной инфекцией [31, 32, 33, 34, 35]. Продemonстрировано, что дети, инфицированные SARS-CoV-2, по сравнению с пациентами, инфицированными респираторно-синцитиальным вирусом имеют пониженное абсолютное количество CD3⁺ CD8⁺ лимфоцитов, снижение процентного соотношения лимфоцитов CD3⁺ и CD3⁺ CD8⁺ и увеличение процента лимфоцитов CD19⁺ [22]. CD4⁺ регуляторные Т-клетки (Treg) важны для эффективной активации ответа CD8⁺ Т-клеток на ранней стадии острой респираторной вирусной инфекции [12, 15]. У взрослых с тяжелыми и среднетяжелыми формами COVID-19 снижение CD4⁺ Т-клеток выявлялось, наряду с увеличенной концентрацией IL-10 [38, 39, 40]. Постоянное снижение количества CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток способствует более тяжёлому течению COVID-19 у детей [17]. В настоящее время причины истощения CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток не совсем понятны [26]. Ответы CD4⁺ Т-клеток на SARS-CoV-2 более выражены, чем ответы CD8⁺ Т-клеток [10, 11], и связаны с контролем первичной инфекции SARS-CoV-2 [12]. Выдвинута теория о перераспределении Т-клеток из кровотока к месту инфекции в легких [27]. Подавление ответа CD8⁺ Т-клеточного звена за счёт снижения IFN-1 в качестве альтернативы SARS-CoV-2 [28, 29].

При тяжёлом течении COVID-19 описывают гиперактивацию цитотоксических Т-клеток [38]. Также считается, что активация Th 17 вносит вклад в развитие «цитокинового шторма» при тяжелой форме новой коронавирусной инфекции [30, 31, 32]. У пациентов с выздоровлением снижалось содержание CD8⁺ Т-клеток и CD3⁺ Т-клеток, однако уровень Th2 и Treg восстанавливался до нормы [20]. Т-клетки памяти выявляются после инфекции SARS-CoV-2 [6-9].

Таким образом, несмотря на мощную эвазию SARS-CoV-2 от рецепторов врождённого иммунитета и нарушение интерферогенеза и ИФН-сигналинга, механизм продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов в организме не нарушается и функционирует нормально. При этом в условиях снижения противовирусного защитного звена врожденного иммунитета увеличивается вирусная нагрузка, нарастает число индукторов провоспалительного ответа, который закономерно становится гипервоспалительным.

Информация о финансировании.

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Богомоллова И.К. – 35% (разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации).

Бабкин А.А. – 35% (разработка дизайна исследования, обзор публикации по теме статьи, проверка критически важного содержания).

Перегоедова В.Н. – 20% (обзор публикации по теме статьи, техническое редактирование текста статьи).

Щербак В.А. – 10% (обзор публикации по теме статьи, техническое редактирование текста статьи).

Список литературы:

1. Neeland M.R., Bannister S., Clifford V. et al. Innate cell profiles during the acute and convalescent phase of SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Commun.* 2021 Feb 17. 12(1). 1084. doi: 10.1038/s41467-021-21414-x.
2. Wilk A.J., Rustagi A., Zhao N.Q. et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat. Med.* 2020. 26. 1070–1076. doi: 10.1038/s41591-020-0944-y.

3. Loske J., Röhmel J., Lukassen S. et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Biotechnol.* 2022 Mar. 40(3). 319-324. doi: 10.1038/s41587-021-01037-9.
4. Winkley K., Banerjee D., Bradley T. et al. Immune cell residency in the nasal mucosa may partially explain respiratory disease severity across the age range. *Sci Rep.* 2021 Aug 5. 11(1). 15927. doi: 10.1038/s41598-021-95532-3.
5. Cusenza F., Davino G., D'Alvano T. et al. Silence of the Lambs: The Immunological and Molecular Mechanisms of COVID-19 in Children in Comparison with Adults. *Microorganisms.* 2021 Feb 7. 9(2). 330. doi: 10.3390/microorganisms9020330.
6. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I. et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 2020 Jun 25. 181(7). 1489-1501.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
7. Rydzynski Moderbacher C., Ramirez S.I., Dan J.M. et al. Antigen-Specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell.* 2020 Nov 12. 183(4). 996-1012.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.038.
8. Peng Y., Mentzer A.J., Liu G. et al. Broad and strong memory CD4⁺ and CD8⁺ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol.* 2020 Nov. 21(11). 1336-1345. doi: 10.1038/s41590-020-0782-6.
9. Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O. et al. Cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell.* 2020 Oct 1. 183(1). 158-168.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017.
10. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I. et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell.* 2020 Jun 25. 181(7). 1489-1501.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
11. Nguyen-Contant P., Embong A.K., Kanagaiah P. et al. S Protein-Reactive IgG and memory B cell production after human SARS-CoV-2 infection includes broad reactivity to the s2 subunit. *mBio.* 2020 Sep 25. 11(5). e01991-20. doi: 10.1128/mBio.01991-20.
12. Zhou R., To KK., Wong YC. et al. Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses. *Immunity.* 2020 Oct 13. 53(4). 864-877.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.026..
13. Riollano-Cruz M., Akkoyun E., Briceno-Brito E. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A New York City experience. *J Med Virol.* 2021. 93(1). 424-433. doi:10.1002/jmv.26224.
14. Евстратова В.С., Ригер Н.А., Никитюк Д.Б., Ханферьян Р.А. Особенности секреции хемокинов мононуклеарными и дендритными клетками: роль гистаминовых рецепторов H3/H4-типа. *Медицинская иммунология.* 2016. 18. 5. 437-442. doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-437-442.
15. Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Бацунов О.К., [и др.] Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления. *Медицинская иммунология.* 2021. 23. 2. 311-326. doi: 10.15789/1563-0625-PCI-2312.
16. Богомолова И.К., Бабкин А.А., Перегоедова В.Н. Показатели гемограммы при новой коронавирусной инфекции у детей 7-14 лет. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2022. 67. 6. 54-57. doi:10.21508/1027-4065-2022-67-6-54-57.
17. Перегоедова 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. doi:10.20953/1817-7646-2022-2-16-22.
18. Богомолова И.К., Перегоедова В.Н., Бабкин А.А., Пузырев З.Н. Прогностические предикторы тяжести течения коронавирусной инфекции у детей дошкольного возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2022. 101. 6. 65-73. doi:10.24110/0031-403X-2022-101-6-65-73.
19. Мамедова Л.В., Косенко Е.О., Гирина А.А., Петровский Ф.И. Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией

- (COVID-19). Научный медицинский вестник Югры. 2022. 32. 2. 27-29. doi:10.25017/2306-1367-2022-32-2-27-29.
20. Meeker RB., Williams K., Killebrew DA., Hudson LC. Cell trafficking through the choroid plexus. *Cell Adh Migr.* 2012 Sep-Oct. 6(5). 390-6. doi: 10.4161/cam.21054.
 21. Centers for disease control and prevention : website. – URL: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance> (датаобращения: 09.03.2023).
 22. Zheng K.I., Feng G., Liu W.Y. et al. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? *J Med Virol.* 2021 Janю 93(1). 323-335. doi: 10.1002/jmv.26294.
 23. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015. 1282. 1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
 24. Bryce C., Grimes Z., Pujadas E. et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. 2020. 05. 18. 20099960. doi: doi.org/10.1101/2020.05.18.20099960.
 25. Townsend E.C., Zhang G.Y., Ali R. et al. The balance of type 1 and type 2 immune responses in the contexts of hepatitis B infection and hepatitis D infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Apr. 34(4). 764-775. doi: 10.1111/jgh.14617.
 26. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., López-Guillermo A., Khamashta M.A., Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014 Apr 26. 383(9927). 1503-1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
 27. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med.* 2014 Jun 12. 5. 69-86. doi: 10.2147/JBM.S46255.
 28. Gustine JN., Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol.* 2021 Jan. 191(1). 4-17. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009.
 29. Mc Gonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of Cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev.* 2020 Jun. 19(6). 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
 30. Kaneko K., Akagawa S., Akagawa Y., Kimata T., Tsuji S. Our evolving understanding of Kawasaki disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *FrontImmunol.* 2020 Jul. 24. 11. 1616. doi: 10.3389/fimmu.2020.01616.
 31. Parnham M.J., Erakovic Haber V., Giamarellos-Bourboulis E.J. et al. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 2014 Aug. 143(2). 225-45. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.003.
 32. Vallurupalli M., Berliner N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2019 Nov 21. 134(21). 1783-1786. doi: 10.1182/blood.2019002289.
 33. Zanone S.M., Krause L.K., Madhi S.A. et al. RSV and child mortality working group. challenges in estimating RSV-associated mortality rates. *Lancet Respir Med.* 2016 May. 4(5). 345-7. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30042-X.
 34. Chinn I.K., Blackburn C.C., Manley N.R., Sempowski G.D. Changes in primary lymphoid organs with aging. *SeminImmunol.* 2012 Oct. 24(5). 309-20. doi: 10.1016/j.smim.2012.04.005.
 35. Arentz M., Yim E., Klaff L. et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020 Apr 28. 323(16). 1612-1614. doi: 10.1001/jama.2020.4326.
 36. Pan P., Du X., Zhou Q. et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokine profiles of patients with COVID-19. *Virol J.* 2022 Mar 28. 19(1). 57. doi: 10.1186/s12985-022-01786-2.
 37. Wang F., Nie J., Wang H. et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis.* 2020 May 11. 221(11). 1762-1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150.
 38. Gustine J., Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol.* 2021 Jan. 191(1). 4-17. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009.

39. Александрович Ю.С., Прометной Д.В., Миронов П.И. и др. Предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021. 18. 4. 29-36. doi:10.21292/2078-5658-2021-18-4-29-36.
40. Ковтун О.П., Оленькова О.М., Бейкин Я.Б. Иммунный ответ при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и взрослых. Уральский медицинский журнал. 2021. 20. 4. 12-17. doi:10.52420/2071-5943-2021-20-4-12-17.

References:

1. Neeland M.R., Bannister S., Clifford V. et al. Innate cell profiles during the acute and convalescent phase of SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Commun.* 2021 Feb 17. 12(1). 1084. doi: 10.1038/s41467-021-21414-x.
2. Wilk A.J., Rustagi A., Zhao N.Q. et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat. Med.* 2020. 26. 1070–1076. doi: 10.1038/s41591-020-0944-y.
3. Loske J., Röhm J., Lukassen S. et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Biotechnol.* 2022 Mar. 40(3). 319-324. doi: 10.1038/s41587-021-01037-9.
4. Winkley K., Banerjee D., Bradley T. et al. Immune cell residency in the nasal mucosa may partially explain respiratory disease severity across the age range. *Sci Rep.* 2021 Aug 5. 11(1). 15927. doi: 10.1038/s41598-021-95532-3.
5. Cusenza F., Davino G., D'Alvano T. et al. Silence of the Lambs: The immunological and molecular mechanisms of COVID-19 in children in comparison with adults. *microorganisms.* 2021 Feb 7. 9(2). 330. doi: 10.3390/microorganisms9020330.
6. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I. et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell.* 2020 Jun 25. 181(7). 1489-1501.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
7. Rydzynski Moderbacher C., Ramirez S.I., Dan J.M. et al. Antigen-Specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell.* 2020 Nov 12. 183(4). 996-1012.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.038.
8. Peng Y., Mentzer A.J., Liu G. et al. Broad and strong memory CD4⁺ and CD8⁺ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol.* 2020 Nov. 21(11). 1336-1345. doi: 10.1038/s41590-020-0782-6.
9. Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O. et al. Cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell.* 2020 Oct 1. 183(1). 158-168.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017.
10. Grifoni A., Weiskopf D., Ramirez S.I. et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell.* 2020 Jun 25. 181(7). 1489-1501.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
11. Nguyen-Contant P., Embong A.K., Kanagaiah P. et al. S Protein-Reactive IgG and memory B cell production after human SARS-CoV-2 infection includes broad reactivity to the s2 subunit. *mBio.* 2020 Sep 25. 11(5). e01991-20. doi: 10.1128/mBio.01991-20.
12. Zhou R., To K.K., Wong Y.C. et al. Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses. *Immunity.* 2020 Oct 13. 53(4). 864-877.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.026..
13. Riollano-Cruz M., Akkoyun E., Briceno-Brito E. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A New York City experience. *J Med Virol.* 2021. 93(1). 424-433. doi:10.1002/jmv.26224.
14. Evstratova V.S., Rieger N.A., Nikityuk D.B., Khanferyan R.A. Features of chemokine secretion by mononuclear and dendritic cells: the role of histamine H3/H4-type receptors. *Medical Immunology.* 2016. 18. 5. 437-442. doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-437-442. in Russian.
15. Arsentieva N.A., Lyubimova N.E., Batsunov O.K. et al. Cytokines in the blood plasma of COVID-19 patients in the acute phase of the disease and the phase of complete recovery. *Medical Immunology.* 2021. 23. 2. 311-326. doi: 10.15789/1563-0625-PCI-2312. in Russian.

16. Bogomolova I.K., Babkin A.A., Peregoedova V.N. Hemogram indices in new coronavirus infection in children aged 7-14 years. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022. 67. 6. 54-57. doi:10.21508/1027-4065-2022-67-6-54-57. in Russian.
17. Peregoedova V.N., Bogomolova I.K., Babkin A.A., Tereshkov P.P. The content of some cytokines and serum chemokines in coronavirus infection in children. *Questions of practical pediatrics*. 2022. 17. 2. 16-22. doi:10.20953/1817-7646-2022-2-16-22. in Russian.
18. Bogomolova I.K., Peregoedova V.N., Babkin A.A., Puzyrev Z.N. Prognostic predictors of the severity of coronavirus infection in preschool children. *Pediatrics. The journal named after G.N. Speransky*. 2022. 101. 6. 65-73. doi:10.24110/0031-403X-2022-101-6-65-73. in Russian.
19. Mammadova L.V., Kostenko E.O., Girina A.A., Petrovsky F.I. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with a new coronavirus infection (COVID-19). *Scientific medical bulletin of Ugra*. 2022. 32. 2. 27-29. doi:10.25017/2306-1367-2022-32-2-27-29. in Russian.
20. Meeker R.B., Williams K., Killebrew D.A., Hudson L.C. Cell trafficking through the choroid plexus. *Cell Adh Migr*. 2012 Sep-Oct. 6(5). 390-6. doi: 10.4161/cam.21054.
21. Centers for disease control and prevention : website. – URL: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance> (available from: 09.03.2023).
22. Zheng K.I., Feng G., Liu W.Y. et al. Extrapulmonary complications of COVID-19: A multisystem disease? *J Med Virol*. 2021 Jan. 93(1). 323-335. doi: 10.1002/jmv.26294.
23. Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015. 1282. 1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
24. Bryce C., Grimes Z., Pujadas E. et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. *The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience*. 2020. 05. 18. 20099960. doi: doi.org/10.1101/2020.05.18.20099960.
25. Townsend E.C., Zhang G.Y., Ali R. et al. The balance of type 1 and type 2 immune responses in the contexts of hepatitis B infection and hepatitis D infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr. 34(4). 764-775. doi: 10.1111/jgh.14617.
26. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., López-Guillermo A., Khamashta M.A., Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014 Apr 26. 383(9927). 1503-1516. doi: 10.1016/S0.140-6736(13)61048-X.
27. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014 Jun 12. 5. 69-86. doi: 10.2147/JBM.S46255.
28. Gustine J.N., Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol*. 2021 Jan. 191(1). 4-17. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009.
29. Mc Gonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev*. 2020 Jun. 19(6). 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
30. Kaneko K., Akagawa S., Akagawa Y., Kimata T., Tsuji S. Our evolving understanding of Kawasaki disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Front Immunol*. 2020 Jul. 24. 11. 1616. doi: 10.3389/fimmu.2020.01616.
31. Parnham MJ., Erakovic Haber V., Giamarellos-Bourboulis EJ. et al. Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther*. 2014 Aug. 143(2). 225-45. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.03.003.
32. Vallurupalli M., Berliner N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2019 Nov 21. 134(21). 1783-1786. doi: 10.1182/blood.2019002289.
33. Zanone S.M., Krause L.K., Madhi S.A. et al. RSV and child mortality working group. challenges in estimating RSV-associated mortality rates. *Lancet Respir Med*. 2016 May. 4(5). 345-7. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30042-X.
34. Chinn I.K., Blackburn C.C., Manley N.R., Sempowski G.D. Changes in primary lymphoid organs with aging. *Semin Immunol*. 2012 Oct. 24(5). 309-20. doi: 10.1016/j.smim.2012.04.005.

35. Arentz M., Yim E., Klaff L. et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 Apr 28. 323(16). 1612-1614. doi: 10.1001/jama.2020.4326.
36. Pan P., Du X., Zhou Q. et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokine profiles of patients with COVID-19. *Virology*. 2022 Mar 28. 19(1). 57. doi: 10.1186/s12985-022-01786-2.
37. Wang F., Nie J., Wang H. et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*. 2020 May 11. 221(11). 1762-1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150.
38. Gustine J., Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol*. 2021 Jan. 191(1). 4-17. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009.
39. Aleksandrovich Ju.S., Prometnoj D.V., Mironov P.I. et al. Predictor fluconazole fatal ischemic Novo coronavirus infections COVID-19 in children. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2021. 18. 4. 29-36. doi:10.21292/2078-5658-2021-18-4-29-36. in Russian.
40. Kovtun O.P., Oleinikova O.M., Beikin Ya.B. Immune response in new coronavirus infection COVID-19 in children and adults. *Ural Medical Journal*. 2021. 20. 4. 12-17. doi:10.52420/2071-5943-2021-20-4-12-17. in Russian.