

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ, АССОЦИИРОВАННОГО С SARS-COV-2

Ю. Е. Константинова¹✉, А. А. Вильниц^{1,2}, М. К. Бехтерева^{1,2}, Л. А. Алексеева¹, О. С. Глотов¹, Е. С. Егорова¹

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет, Санкт-Петербург, Россия

Обзор посвящен вопросам эпидемиологии и патогенеза мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2 (МВС-Д). Наибольшее число проанализированных публикаций посвящено иммунопатогенезу заболевания. В статье перечислены возможные причины возникновения синдрома, связанные с особенностями вируса, описана связь с циркулирующими вариантами. Рассмотрена роль поверхностного белка SARS-CoV-2 как суперантигена. Приведено обсуждение литературных данных о возможности развития МВС-Д по механизму антителозависимого усиления инфекции. Разобраны факторы клеточного и гуморального иммунного ответа, способствующие развитию гипервоспалительного ответа. Представлены единичные работы, описывающие генетические мутации, которые могут играть определенную роль в патогенезе МВС-Д. Помимо этого рассмотрена связь между вакцинацией против новой коронавирусной инфекции и вероятностью развития МВС-Д у привитых.

Ключевые слова: дети, мультисистемный воспалительный синдром, патогенез, SARS-CoV-2, COVID-19

Вклад авторов: Ю. Е. Константинова, Л. А. Алексеева, О. С. Глотов, Е. С. Егорова — поиск литературы, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; А. А. Вильниц, М. К. Бехтерева — разработка концепции, поиск литературы, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

✉ **Для корреспонденции:** Юлия Евгеньевна Константинова
ул. Профессора Попова, д. 9, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия; yulia.konstantinova23@mail.ru

Статья получена: 25.08.2023 **Статья принята к печати:** 10.09.2023 **Опубликована онлайн:** 30.09.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.040

CURRENT UNDERSTANDING OF EPIDEMIOLOGY AND PATHOGENESIS OF MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 IN CHILDREN

Konstantinova YuE¹✉, Vilnits AA^{1,2}, Bekhtereva MK^{1,2}, Alekseeva LA¹, Glotov OS¹, Egorova ES¹

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

The review is dedicated to matters related to epidemiology and pathogenesis of multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 in children (MIS-C). The majority of the reviewed reports are focused on immunopathogenesis of the disease. The causes of the syndrome related to the features of the virus are listed in the paper, the association with circulating variants is described. The role of the SARS-CoV-2 surface protein as superantigen is considered. The literature data on the likelihood of MIS-C development according to the antibody-dependent enhancement pattern are discussed. The factors of cellular and humoral immune response contributing to hyperinflammation are addressed. Sporadic papers describing genetic mutations that can play a certain role in the MIS-C pathogenesis are provided. Furthermore, the association of vaccination against novel coronavirus infection with the likelihood of MIS-C in vaccinated individuals is discussed.

Keywords: children, multisystem inflammatory syndrome, pathogenesis, SARS-CoV-2, COVID-19

Author contribution: Konstantinova YuE, Alekseeva LA, Glotov OS, Egorova ES — search for literature, manuscript writing and editing, approval of the final version of the article; Vilnits AA, Bekhtereva MK — concept development, search for literature, manuscript writing and editing, approval of the final version of the article.

✉ **Correspondence should be addressed:** Yulia E. Konstantinova
Professora Popova, 9, Saint Petersburg, 197022, Russia; yulia.konstantinova23@mail.ru

Received: 25.08.2023 **Accepted:** 10.09.2023 **Published online:** 30.09.2023

DOI: 10.47183/mes.2023.040

Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2 (МВС-Д), — это состояние, развивающееся в течение 2–6 недель после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ, COVID-19), вызванной SARS-CoV-2, и характеризующееся выраженным воспалительным ответом с поражением двух и более органов и систем (преимущественно кожных покровов, слизистых оболочек, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта). По данным разных авторов, от 36 до 80% пациентов госпитализируют в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), от 10 до 20% детей требуется проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), примерно 1% требуется экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) [1–3]. У исследователей до сих пор нет единой точки

зрения о том, является ли МВС-Д осложнением НКИ или представляет собой самостоятельную нозологическую единицу.

МВС-Д был впервые описан у детей школьного возраста учеными из Великобритании в начале пандемии НКИ [4]. К настоящему моменту развитие данного синдрома отмечено у пациентов различных возрастных когорт, включая новорожденных детей и молодых взрослых, однако чаще всего МВС-Д регистрируют у детей и подростков [5, 6].

На сегодняшний день для постановки диагноза МВС-Д в большинстве стран мира, в том числе и в Российской Федерации (РФ), пользуются критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [7], представленными в отечественных методических рекомендациях [8]. Согласно этим критериям, МВС-Д развивается через

2–6 недель после перенесенной НКИ, чаще всего у детей и подростков в возрасте от 0 до 19 лет, и характеризуется фебрильной лихорадкой (≥ 3 дней), вовлечением в патологический процесс двух и более органов и систем, повышением уровня маркеров воспаления, а также отсутствием данных о наличии инфекционных агентов, способных вызывать подобные симптомы [7].

Согласно определению, данному Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), МВС-Д является требующим госпитализации пациента клинически тяжелым заболеванием, которое характеризуется лихорадкой, повышением уровня воспалительных маркеров и нарушением функции нескольких органов и систем. Оно развивается на фоне недавно перенесенной подтвержденной или вероятной НКИ, при этом иное вероятное объяснение клинической картины заболевания отсутствует [9].

Этиология

Вне зависимости от используемого определения МВС-Д, оба варианта предполагают, что заболевание развивается из-за предшествующего инфицирования SARS-CoV-2 независимо от тяжести перенесенной НКИ. Доказательством связи развившегося заболевания с перенесенной НКИ послужило обнаружение специфических иммуноглобулинов G (IgG) к новому коронавирусу у большинства пациентов. Наличие маркеров острой инфекции (IgM к SARS-CoV-2 и выделение РНК SARS-CoV-2) отмечали лишь у 5–10% больных детей, при этом такие пациенты клинически соответствовали критериям МВС-Д, а при более тщательном опросе выяснялось, что дети недавно перенесли НКИ или были в контакте с больным COVID-19 [10].

В начале пандемии ввиду высокой заболеваемости этой инфекцией для диагностики МВС-Д было достаточно указания на контакт с больным COVID-19 за четыре недели, предшествовавшие развитию симптоматики, в качестве одного из критериев. Между тем, на сегодняшний день требуются дополнительные данные для установления связи между МВС-Д и перенесенной НКИ, что объясняется целым рядом причин. Во-первых, по прошествии трех лет с начала пандемии IgG к SARS-CoV-2 имеют более 80% населения; IgM угасают в течение 3–4 недель с момента инфицирования и в большинстве случаев не обнаруживаются в разгар МВС-Д, поэтому в данном случае серологический метод не показателен [11].

Во-вторых, число случаев COVID-19 снижается, НКИ приобретает характер сезонной респираторной инфекции, встраиваясь в структуру многочисленных вирусных инфекций, проявляющихся поражением дыхательных путей. В повседневной практике этиологическая расшифровка неосложненных острых респираторных инфекций проводится крайне редко, особенно в амбулаторной практике, что объясняется как экономическими соображениями, так и незначительным влиянием результатов на терапевтическую тактику. В связи с этим пациентов все реже обследуют на наличие SARS-CoV-2.

В-третьих, по клиническим проявлениям МВС-Д схож с другими заболеваниями, характеризующимися выраженным воспалительным ответом (синдромом стафилококкового или стрептококкового токсического шока, гемофагоцитарным синдромом, синдромом Кавасаки (СК), бактериальным сепсисом и др.), что затрудняет диагностику синдрома [12, 13]. До пандемии

в литературе встречались описания случаев вирусной инфекции (аденовирус, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр), протекающей по типу мультисистемного воспалительного синдрома, однако патогенез данного состояния также до конца не изучен. Это привело к спорам в научном сообществе о роли других инфекционных агентов в развитии МВС-Д [14–16].

Исследователи высказали предположение о роли дополнительного инфекционного агента в реализации МВС-Д [17]. Авторы работы рассмотрели вероятность того, что у ранее перенесшего НКИ пациента роль триггера сыграл дополнительный инфекционный агент. Суперинфекция может спровоцировать острый воспалительный эпизод МВС-Д. И, хотя признаков реактивации вирусов герпеса или признаков продолжающейся вирусной или бактериальной инфекции в периферической крови у пациентов, принявших участие в исследовании, обнаружено не было, эта теория также требует дальнейшего изучения.

Понимание причин развития МВС-Д необходимо для разработки оптимальной тактики терапевтических мероприятий у пациентов с данной патологией. Несмотря на сходство симптоматики, лечение МВС-Д кардинально отличается от терапии ряда патологических состояний (в том числе сепсиса), с которыми наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику. Исключение значимых для развития синдрома бактериальных патогенов позволяет отказаться от антибактериальной терапии; симптомы купируются после введения высокодозных внутривенных иммуноглобулинов, системных глюкокортикостероидов и, в редких случаях, ингибиторов интерлейкина-6 (ИЛ6) и антагонистов рецепторов интерлейкина-1 (ИЛ1). Для профилактики развития тромботических осложнений, по аналогии с терапией СК, назначают ацетилсалициловую кислоту [8]. Несвоевременно поставленный диагноз ведет к задержке назначения необходимой терапии, что неблагоприятно отражается на исходах и прогнозе заболевания.

Эпидемиология

В связи с тем что этиологическая диагностика МВС-Д затруднена, а клинически синдром не имеет патогномоничных признаков и схож с другими характеризующимися выраженным воспалением заболеваниями, истинная заболеваемость МВС-Д в популяции скорее всего недооценена. Зарубежные исследования показали, что синдром встречается с частотой 2 на 100 000 человек в возрасте до 21 года [1] или менее чем у 1% детей, перенесших НКИ [2].

К 15 мая 2020 г. (в течение месяца после регистрации первого случая) в Европе и Великобритании было зарегистрировано 230 случаев МВС-Д, два из которых (по одному случаю в Великобритании и во Франции) закончились летальным исходом (0,87%) [18].

По данным, представленным на официальном сайте CDC по состоянию на 3 июля 2023 г., в США, зарегистрированы 9499 случаев МВС-Д, умерли 79 детей (0,83%). Частота выявления синдрома значительно варьировала от штата к штату. Наибольшее число случаев отмечено в штатах Калифорния (более 800) и Техас (600–800). Около 46% пациентов были детьми в возрасте 5–11 лет, среди них преобладали мальчики (60%). Около 57% пациентов имели латиноамериканское происхождение (2358 детей) или были афроамериканцами нелатиноамериканского происхождения (2720 человек) [8].

Агентством общественного здравоохранения Канады в период с 11 марта 2020 г. по 2 октября 2021 г. было зарегистрировано 269 случаев МБС-Д. Только у 142 человек (53%) была эпидемиологически или лабораторно подтверждена связь с перенесенной НКИ. Средний возраст пациентов составил 6 лет, преобладали мальчики (58%). Госпитализация в ОРИТ потребовалась 36% пациентов [19].

По мере выявления различных вариантов SARS-CoV-2 стали появляться данные о связи конкретного варианта вируса с частотой регистрации МБС-Д. По данным CDC, наибольшее число случаев в США отмечено с октября 2020 г. по май 2021 г., вслед за подъемом заболеваемости НКИ, вызванной вариантом «альфа». Вторая «волна» МБС-Д пришлось на сентябрь–ноябрь 2021 г. в период циркуляции варианта «дельта», третья имела место с декабря 2021 г. по март 2022 г., сразу после пика заболеваемости, вызванного вариантом «омикрон». С февраля 2023 г. регистрируют единичные случаи МБС-Д [8].

Исследования, проведенные в Канаде, также выявили несколько пиков заболеваемости: пик в мае 2020 г., связанный с уханьским вариантом, и две волны, с ноября 2020 г. по март 2021 г. и в мае 2021 г., обусловленные вариантом «альфа» [18].

Сравнительный анализ заболеваемости МБС-Д в Великобритании, проведенный группой исследователей [20], показал, что по сравнению с волной, вызванной вариантом «альфа», число случаев заболевания, вызванных вариантом «дельта», было на 56% ниже до введения массовой вакцинации и на 66% ниже после начала массовой вакцинации; при этом число случаев, вызванных вариантом «омикрон», было на 95% ниже.

Схожие данные были получены в Австралии. Сеть активного усиленного эпиднадзора за педиатрическими заболеваниями Австралии (Paediatric Active Enhanced Disease Surveillance network, PAEDS) выявила всего 95 случаев МБС-Д в период с 1 мая 2020 г. по 30 апреля 2022 г. В Новом Южном Уэльсе, Квинсленде и Виктории было зарегистрировано 10 (3–26) случаев МБС-Д на 10 000 обращений в период до появления варианта «дельта» (4 случая), 5 (4–7) случаев на 10 000 обращений — в период циркуляции варианта «дельта» (30 случаев) и 0,8 (0–1) случая на 10 000 обращений — в период циркуляции варианта «омикрон» (61 случай) [21, 22].

Зависимость частоты МБС-Д от пиков заболеваемости НКИ косвенно свидетельствует в пользу этиологической роли SARS-CoV-2 в патогенезе синдрома, а риск развития синдрома, вероятно, связан с его генетическим вариантом.

Официальных данных о частоте МБС-Д в России нет. Большинство отечественных публикаций представляют собой описания клинических случаев и обзорные статьи [23–25]. Представлен анализ данных 122 детей с МБС-Д в возрасте 8,9 (5,3; 11,8) лет, больше половины из которых были мальчиками (56,6%). В ОРИТ были госпитализированы 45,1% пациентов [26].

Патогенез

Объяснению механизмов развития МБС-Д посвящены многочисленные исследования. Из-за клинического сходства МБС-Д с СК, синдромом активации макрофагов и синдромом высвобождения цитокинов в начале пандемии было высказано предположение, что МБС-Д возникает в результате гипериммунного ответа на вирус, как и при вышеперечисленных состояниях. Однако на

сегодняшний день большинство исследователей склоняются к мнению, что МБС-Д имеет отличный от указанных состояний механизм развития [7, 12, 18, 27].

В настоящее время обсуждают несколько теорий патогенеза МБС-Д, среди которых наиболее популярны следующие: нарушения врожденного иммунного ответа на инфекцию; аутоиммунный ответ, возникающий в результате перекрестной реакции между вирусными антигенами и антигенами хозяина; ответ на продолжающуюся репликацию вируса в нераспознанных вирусных резервуарах; теория суперантигена; антителозависимое усиление инфекции (АЗУ). Не исключают также влияние генетической или эпигенетической предрасположенности. В действительности наиболее вероятно, что одновременно имеют место нескольких механизмов развития МБС-Д [28–31].

Одной из самых первых гипотез патогенеза МБС-Д была теория АЗУ при инфицировании SARS-CoV-2. В связи с тем что частота выявления специфичных антител к SARS-CoV-2 выше частоты обнаружения РНК вируса методом ПЦР, было выдвинуто предположение о том, что антитела к SARS-CoV-2 могут быть одним из триггеров заболевания. После первоначального контакта с новым коронавирусом вырабатываются ненейтрализующие антитела (нАТ). Поскольку некоторые нАТ нацелены на определенные участки шиповидного белка вируса (S-белка), МБС-Д может развиваться по сценарию синдрома АЗУ, который приводит к репликации вируса в макрофагах и разрушению большого количества человеческих клеток (рис. 1).

После связывания с Fc-рецепторами макрофага комплексы вирус-антитело оседают в тканях, а после дальнейшей активации комплемента — приводят к нарушению регуляции иммунного ответа и увеличению секреции цитокинов. Активная выработка медиаторов воспаления способствует повышению проницаемости сосудов, развитию лихорадки, шока и серьезных полиорганных повреждений (рис. 2).

Между тем, по мере накопления данных о SARS-CoV-2 было установлено, что вирус не инфицирует макрофаги, поэтому тип АЗУ с участием Fc-рецепторов маловероятен, а нАТ с низкой аффинностью образуются в небольшом количестве, плохо распознают вирус и не связываются с ним [28, 33, 34].

Гипотеза о роли суперантигенов основана на том, что МБС-Д имеет клиническое сходство с синдромом токсического шока, причиной которого являются экзо- и эндотоксины бактерий. Суперантиген способен вызывать неспецифическую активацию большого количества Т-лимфоцитов, которые, в свою очередь, также вырабатывают провоспалительные цитокины и хемокины, инициируя аутоиммунное воспаление. Было обнаружено высокое сходство субъединицы 1 (S1) шиповидного белка SARS-CoV-2 (отвечает за связывание вируса с рецептором клетки хозяина) и фрагмента стафилококкового энтеротоксина типа В, который является суперантигеном (рис. 3). Исследования образцов периферической крови пациентов с МБС-Д методом иммуносеквенирования выявили наличие экспансии гена *TRBV11-2*, коррелирующей с тяжестью МБС-Д и уровнями цитокинов в сыворотке крови, что согласуется с особенностями иммунного ответа, вызванного суперантигеном. В пользу данной теории также говорят длительная персистенция SARS-CoV-2 в кишечнике пациентов с МБС-Д и циркуляция субъединицы S1 белка вируса [35, 36].

Показано, что длительное присутствие SARS-CoV-2 в желудочно-кишечном тракте детей с МБС-Д приводило

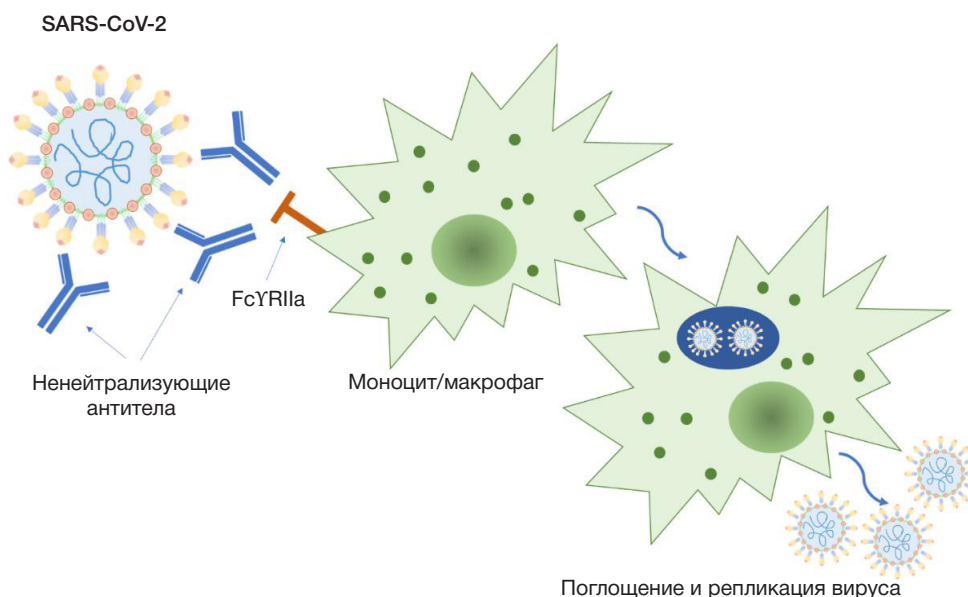


Рис. 1. Схематичное представление антителозависимого усиления инфекции: связывание SARS-CoV-2 ненейтрализующими антителами → представление вируса клетке → поглощение вируса моноцитом/макрофагом → репликация вируса внутри клетки → высвобождение копий SARS-CoV-2. Адаптировано из [32]

к высвобождению зонулина (биомаркера кишечной проницаемости) с последующим попаданием антигенов SARS-CoV-2 в кровоток и развитием гипервоспаления [37]. Полученные авторами данные согласуются с результатами других исследований: генетические факторы (экспансия и активация гена *TRBV11-2**) изменяют разнообразие рецепторного состава Т-клеток детей с МБС-Д, которые, в свою очередь, могут быть индуцированы суперантигеном [38, 39].

Генетический анализ показал, что у пациентов с МБС-Д наблюдалось обогащение редких патологических вариантов, влияющих на воспалительные и аутоиммунные пути, включая доминантно-негативные мутации в регуляторах Notch1 NUMB и NUMBL, приводящие к усилению регуляции Notch1 [40]. Передача сигналов Notch1 в Tregs индуцировала CD22, приводя к их дестабилизации mTORC1-зависимым образом и к усилению системного воспаления.

Доказано, что при СК вирус может выступать в роли триггера, связываясь с антителами и образуя иммунные комплексы, которые оседают на стенках сосудов и вызывают воспалительный ответ посредством связывания с Fc-рецепторами или активации системы комплемента. За этот процесс отвечают гены, вовлеченные в выработку антигенов (*FCGR2A*, ген лимфоидной тирозинкиназы и ген лиганда CD40). За клеточный ответ при СК отвечает ген инозитол-1,4,5-трисфосфат-3-киназы C (*ITPKC*), регулирующей активацию клеток. Похожие механизмы могут присутствовать в патогенезе МБС-Д [41]. Группой исследователей [42], поставивших себе цель найти различия и уточнить патогенетические особенности заболеваний, были проанализированы три группы пациентов (всего 20 человек) — с МБС-Д ($n = 6$), легкой и тяжелой формой НКИ ($n = 5$ и $n = 9$ соответственно). Авторы определяли профили цитокинов (ИФН γ , ИЛ10, ИЛ6, ИЛ8 и ФНО α), уровни растворимого комплекса комплемента C5b-9, а также изучали количество шизоцитов в мазке периферической крови с учетом клинических данных. Результаты анализа показали, что сумма уровней ФНО α и ИЛ10 была значительно выше у пациентов с МБС-Д, чем у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Повышение уровня этих

цитокинов косвенно указывает на нарушение функции врожденного иммунитета. В обсуждении авторы отмечают, что при СК имеет место умеренное повышение уровня ИЛ1, ИЛ2 и ИЛ6. Однако уровень ФНО α , по-видимому, играет ключевую роль в патогенезе как МБС-Д, так и СК. Уровень растворимого комплекса комплемента C5b-9 был значительно выше у детей с тяжелой формой COVID-19, несколько ниже у пациентов с МБС-Д и оставался в пределах нормы у пациентов с легкой формой COVID-19. В мазках периферической крови шизоциты определялись у 67% человек с легкой формой COVID-19, 80% пациентов с тяжелой формой COVID-19 и 100% пациентов с МБС-Д. Повышение уровня растворимого комплекса комплемента C5b-9 свидетельствуют о наличии в патогенезе МБС-Д сосудистого повреждения [42].

Цитокины и хемокины играют жизненно важную роль в инициации, пролонгации и подавлении иммунного ответа при любой инфекции, в том числе и при COVID-19. Проведенные исследования свидетельствуют о повышении уровня ИЛ6 в крови у больных с тяжелым МБС-Д, однако без превышения показателей, которые регистрируют у детей с сепсисом. Помимо ИЛ1 и ИЛ8, уровень которых незначительно повышен при МБС-Д по сравнению с СК, при МБС-Д наблюдается значительное повышение выработки ФНО α , ИФН γ и ИЛ10 по сравнению с СК. Медиатор воспаления ИЛ17 играет более заметную роль в патогенезе СК, чем МБС-Д. Важно отметить, что уровни цитокинов и хемокинов могут значительно различаться в исследованиях, в которых используются разные соотношения возрастных когорт, сроки отбора проб или методы диагностики [43–47].

Известно, что повышение уровня аутоантител характерно для различных аутоиммунных и воспалительных заболеваний, оно также возникает в ответ на некоторые вирусные инфекции. Исследования [48] выявили повышенный уровень аутоантител у пациентов с МБС-Д. Три аутоантигена были идентифицированы как связанные с МБС-Д: UBE3A, ECE1 и RBM38. Еще восемь аутоантигенов ранее были описаны и при других заболеваниях (ATP4A, TROVE2 двух типов, KLHL12, FAM84A, HK1, MAOA и CTRP1). Авторы обнаружили тканеспецифические аутоантигены

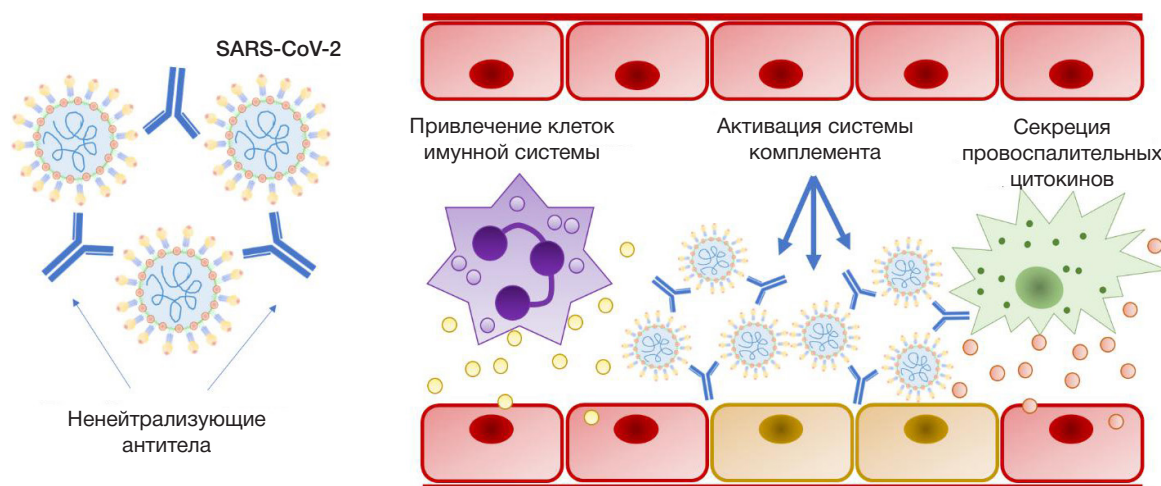


Рис. 2. Схематичное представление антителозависимого усиления инфекции: связывание SARS-CoV-2 ненейтрализующими антителами → образование иммунных комплексов и оседание их в тканях → развитие гипериммунной реакции. Адаптировано из [32]

в таких органах, как кишечник, сердце, эндотелий и скелетные мышцы, что объясняет клинические симптомы со стороны этих органов при МБС-Д.

Одним из основных органов-мишеней при МБС-Д является сердечно-сосудистая система. У пациентов наблюдаются поражения сердца в виде вальвулита, расширения и аневризм коронарных артерий, дисфункции миокарда и фульминантного миокардита. Исследователи высказывают различные предположения, объясняющие частоту кардиального поражения. Так, повреждение миокарда, вероятнее всего, возникает в результате связывания вируса с рецепторами АПФ-2, расположенными на эндотелиальных клетках артерий и вен, и непосредственного вирусного поражения кардиомиоцитов [49–51]. Помимо этого, высвобождение воспалительных цитокинов также способствует разрушению сосудистой матрикса и потере структурной целостности сосудов, приводя к расширению коронарных артерий и образованию аневризм [43]. Патологоанатомические исследования аутопсийного материала больных МБС-Д подтверждают наличие воспалительных инфильтративных изменений в миокарде и демонстрируют высокую вирусную нагрузку

в сердечной мышце больных [52, 53]. Коллектив авторов [54] проанализировал результаты МРТ сердца у четырех больных с МБС-Д с вовлечением сердечно-сосудистой системы и обнаружил диффузный отек миокарда без признаков, указывающих на замещающий фиброз или очаговый некроз.

Вакцинация против COVID-19 и МБС-Д

Пристальное внимание уделяют вероятности развития МБС-Д после вакцинации от COVID-19 из-за появления отдельных сообщений о развитии синдрома после вакцинации против НКИ. В публикации [55] сообщают о двух случаях МБС-Д, развившегося после введения вакцины BNT162b2 (на основе мРНК, кодирующей шиповидный белок SARS-CoV-2), в штате Виргиния (США). У 15-летней девочки клиника заболевания развилась через шесть дней после прививки, однако в дальнейшем у нее была подтверждена НКИ в анамнезе (методом ПЦР вирус выделен не был, однако были обнаружены специфические антитела (IgG) к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2, в то время как антител к S-белку выявлено не было). Вторым пациентом была

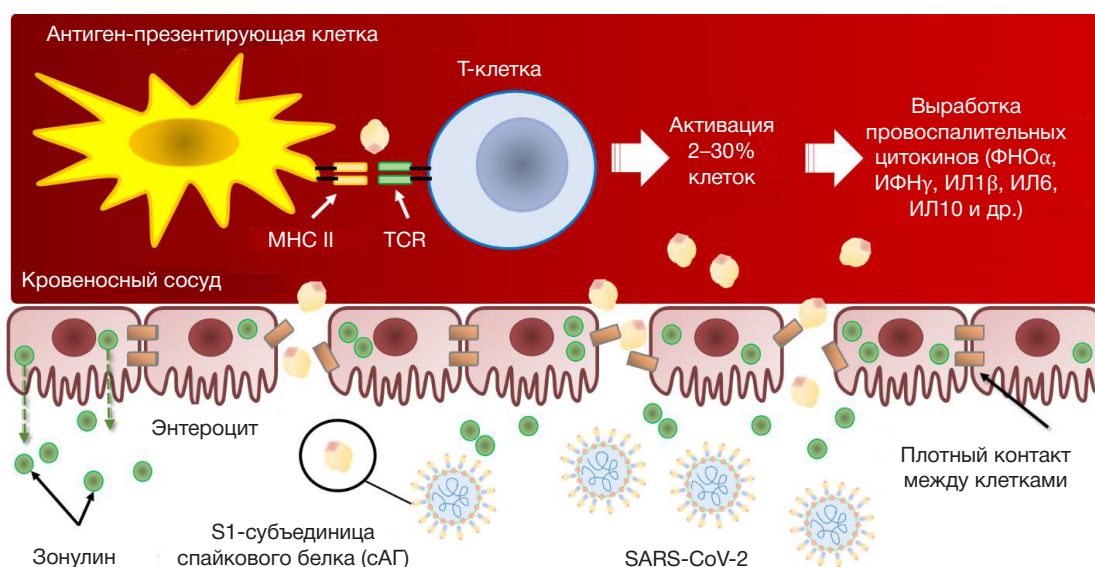


Рис. 3. Схематичное представление теории суперантигена как патогенеза МБС-Д: персистенция SARS-CoV-2 в кишечнике → высвобождение зонулина → разрушение межклеточных контактов и повышение проницаемости кишечника → проникновение S1-субъединицы S-белка вируса в кровоток (в роли суперантигена) → соединение молекул МНС II, расположенных на антигенпредставляющих клетках, с S1-субъединицей вируса и активация Т-лимфоцитов через TCR → развитие гипериммунной реакции. Изменено и адаптировано из [35, 37]

17-летняя девочка, у которой клиника МБС-Д развилась через семь дней после вакцинации. Новый коронавирус также не был выделен из отделяемого из носоглотки методом ПЦР. Имелись специфические антитела (IgG) к S-белку, а антитела к нуклеокапсидному белку не определялись, поэтому подтвердить или опровергнуть вероятность перенесенной ранее НКИ не представлялось возможным. Оба подростка получали терапию иммуноглобулином человека нормальным для внутривенного введения и системные глюкокортикостероиды и были выписаны из стационара здоровыми.

В Дании были проанализированы 52 случая МБС-Д у детей в возрасте от 0 до 17 лет за период с 1 августа 2021 г. по 1 февраля 2022 г. Из них один случай имел место у полностью вакцинированного подростка. У 17-летней девочки МБС-Д развился через четыре месяца после введения второй дозы вакцины BNT162b2 и через пять недель после подтвержденной прорывной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Частота МБС-Д составила 1 на 3400 невакцинированных детей (95%-й ДИ: 2600–4600) и 1 на 9900 вакцинированных лиц (95%-й ДИ: 1800–390 000) [56].

Неясность механизмов развития МБС-Д, а также существование риска развития этого синдрома у привитых

детей привели к спорам в отношении разработки тактики вакцинации против SARS-CoV-2 пациентов с МБС-Д в анамнезе. В связи с этим было проведено международное исследование с участием 273 детей с МБС-Д в анамнезе из 32 стран. Не было зарегистрировано ни одного сообщения о повторных эпизодах МБС-Д или других серьезных побочных явлениях после вакцинации против SARS-CoV-2 у этой группы детей [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В то время как этиологическая роль SARS-CoV-2 в развитии МБС-Д практически не вызывает сомнений, все еще остается много нерешенных вопросов, касающихся патогенеза синдрома. В настоящее время продолжается работа по установлению роли иммунологических механизмов в развитии и течении МБС-Д, уточняют различные аспекты, связанные с врожденным и адаптивным звеньями иммунитета. Дальнейшие исследования патогенеза МБС-Д — необходимое условие оптимизации диагностических и терапевтических мероприятий, способствующих предотвращению тяжелых последствий этого заболевания.

Литература

1. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med*. 2020; 383 (4): 347–58.
2. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *Jama*. 2021; 325 (11): 1074–87.
3. CDC [Internet]. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) [cited 2023 Jul 29]. Available from: https://www.cdc.gov/mis/MIS-C/hcp_csteccdc/index.html.
4. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395 (10237): 1607–8.
5. Kunal S, Ish P, Sakthivel P, Malhotra N, Gupta K. The emerging threat of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in COVID-19: a systematic review. *Heart & Lung*. 2022; (54): 7–18.
6. Shaiba LA, More K, Hadid A, Almaghrabi R, Al Marri M, Alnamakani M, et al. Multisystemic inflammatory syndrome in neonates: a systematic review. *Neonatology*. 2022; 119 (4): 405–17.
7. World Health Organization, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: scientific brief. 2020 May 15. World Health Organization. 2020. Available from: [WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Multisystem_Syndrome_Children/2020.1](https://www.who.int/publications-detail/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief/Multisystem_Syndrome_Children/2020.1).
8. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020)», утв. Минздравом России.
9. CDC [Internet]. Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States [cited 2023 Jul 29]. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>.
10. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (11): 276–88.
11. Садыков М. Н., Зиатдинов В. Б., Решетникова И. Д., Хакимов Н. М., Лопушов Д. В., Исаева Г. Ш. Изучение уровня и структуры популяционного иммунитета к SARS-CoV2 у населения Республики Татарстан в период второго пика распространения COVID-19. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021; 20 (5): 39–51.
12. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021; (180): 2019–34.
13. Kostik MM, Bregel LV, Avrusin IS, Dondurei EA, Matyunova AE, Efremova OS, et al. Distinguishing between multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children and the Kawasaki disease: development of preliminary criteria based on the data of the retrospective Multicenter Cohort Study. *Front Pediatr*. 2021; (9): 787353.
14. Diwakar K, Sarangi T, Srivastava P, Tanti SK, Swaroop S. Human adenovirus infection causing hyperinflammatory syndrome mimicking multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a case report. *Cureus*. 2023; 15 (6): e40239.
15. Fabi M, Dondi A, Andreozzi L, Frazzoni L, Biserni GB, Ghiazza F, et al. Kawasaki disease, multisystem inflammatory syndrome in children, and adenoviral infection: a scoring system to guide differential diagnosis. *Eur J Pediatr*. 2023 Aug 19. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-023-05142-6>.
16. Spivack T, Chawla R, Marik PE. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome mimicking severe sepsis. *J Emerg Trauma Shock*. 2008; 1 (2): 119–22.
17. Ramaswamy A, Brodsky NN, Sumida TS, Comi M, Asashima H, Hoehn KB, et al. Immune dysregulation and autoreactivity correlate with disease severity in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Immunity*. 2021; 54 (5): 1083–95.
18. Rapid Risk Assessment. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020.
19. El Tal T, Morin MP, Morris SK, Farrar DS, Berard RA, Kakkar F, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome in Canada: population-based surveillance and role of SARS-CoV-2 linkage. *Pediatr Res*. 2023 Jun 5: 1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41390-023-02668-1>.
20. Cohen JM, Carter MJ, Cheung CR, Ladhani S. Lower risk of multisystem inflammatory syndrome in children with the delta and omicron variants of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Clinical Infectious Diseases*. 2023; 76 (3): 518–21.
21. Lopez L, Burgner D, Glover C, Carr J, Clark J, Boast A, et al.

- Lower risk of multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) with the omicron variant. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022; (27): 100604.
22. Lopez L, Burgner D, Glover C, Carr J, Clark J, Boast A, et al. Corrigendum to "Lower risk of multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) with the omicron variant". *Lancet Reg Health West Pac*. 2023; (35): 100808.
 23. Скударнов Е. В., Выходцева Г. И., Новикова Л. М., Малюга О. М., Киричюк Е. Ю., Скударнова А. П. и др. Клинико-лабораторные аспекты мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей. *Бюллетень медицинской науки*. 2022; 2 (26): 61–6.
 24. Автандилян Л. Л., Федулова А. А., Паразян А. С., Арзуманян А. И., Гаджихмедова Э. И. Клинический случай: мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с COVID-19. *Universum: медицина и фармакология*. 2021; 6 (78): 7–11.
 25. Лобзин Ю. В., Вильниц А. А., Костик М. М., Бехтерева М. К., Усков А. Н., Скрипченко Н. В. и др. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы. *Журнал инфектологии*. 2021; 13 (1): 13–20.
 26. Kostik MM, Bregel LV, Avrusin IS, Efremova OS, Belozherov KE, Dondurei EA, et al. Heart involvement in multisystem inflammatory syndrome, associated with COVID-19 in children: the retrospective multicenter cohort data. *Front Pediatr*. 2022; (10): 829420.
 27. Lee PI, Hsueh PR. Multisystem inflammatory syndrome in children: A dysregulated autoimmune disorder following COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023; (56): 236–45.
 28. Filippatos F, Tatsi EB, Michos A. Immunology of multisystem inflammatory syndrome after COVID-19 in children: a review of the current evidence. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (6): 5711.
 29. Османов И. М., Херай И. М., Трунина И. И., Чеботарева Т. А., Чебуркин А. А., Шумилов, П. В. Иммунопатогенез мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с COVID-19, у детей. *Иммунология*. 2022; 43 (2): 217–23.
 30. Дубровина Ю. А., Легонькова Т. И., Воднева Л. М., Штыкова О. Н., Шпаковская К. С., Мельникова В. М., Артёменкова Е. И. Мультисистемный воспалительный синдром у детей, перенесших COVID-19. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2022; 21 (3): 133–41.
 31. Хацук А. С., Романова К. Р., Самодова О. В. Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, у детей: этиопатогенез, клиническая картина, диагностика, лечение (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2022; 10 (4): 371–9.
 32. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol*. 2020; 5 (10): 1185–91.
 33. Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, Mercado JC, Kuan G, Gordon A, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science*. 2017; 358 (6365): 929–32.
 34. Khan S, Siddique R, Shereen MA, Ali A, Liu J, Bai Q, et al. Emergence of a novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: biology and therapeutic options. *J Clin Microbiol*. 2020; 58 (5): 00187–20.
 35. Noval Rivas M, Porritt RA, Cheng MH, Bahar I, Arditi M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and long COVID: the SARS-CoV-2 viral superantigen hypothesis. *Front Immunol*. 2022; (13): 941009.
 36. Porritt RA, Paschold L, Rivas MN, Cheng MH, Yonker LM, Chandnani H, et al. HLA class I-associated expansion of TRBV11-2 T cells in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2021; 131 (10): 146614.
 37. Yonker LM, Gilboa T, Ogata AF, Senussi Y, Lazarovits R, Boribong BP, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *J Clin Invest*. 2021; 131 (14): 149633.
 38. Moreews M, Le Gouge K, Khaldi-Plassart S, Pescarmona R, Mathieu AL, Malcus C, et al. Polyclonal expansion of TCR Vβ 21.3+ CD4+ and CD8+ T cells is a hallmark of multisystem inflammatory syndrome in children. *Sci Immunol*. 2021; 6 (59): eabh1516.
 39. Malik A, Tóth EN, Teng MS, Hurst J, Watt E, Wise L, et al. Distorted TCR repertoires define multisystem inflammatory syndrome in children. *PLoS One*. 2022; 17 (10): 274–89.
 40. Benamar M, Chen Q, Chou J, Julé AM, Boudra R, Contini P, et al. The Notch1/CD22 signaling axis disrupts Treg function in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2023; 133 (1): 163235.
 41. Khor CC, Davila S, Breunis WB, Lee YC, Shimizu C, Wright VJ, et al. Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease. *Nat Genet*. 2011; 43 (12): 1241–6.
 42. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNeerney KO, Chase J, Burudpakdee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest*. 2020; 130 (11): 5967–75.
 43. Zou H, Lu J, Liu J, Wong JHY, Cheng S, Li Q, et al. Characteristics of pediatric multi-system inflammatory syndrome (PMIS) associated with COVID-19: a meta-analysis and insights into pathogenesis. *Int J Infect Dis*. 2021; (102): 319–26.
 44. Bautista-Rodriguez C, Sanchez-de-Toledo J, Clark BC, Herberg J, Bajolle F, Randanne PC, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: an international survey. *Pediatrics*. 2021; 147 (2): e2020024554.
 45. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, Hayes DA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2021; 17 (12): 731–48.
 46. Ouldali N, Pouletty M, Mariani P, Beyler C, Blachier A, Bonacorsi S, et al. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4 (9): 662–8.
 47. 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.
 48. Porritt RA, Binek A, Paschold L, Rivas MN, McArdle A, Yonker LM, et al. The autoimmune signature of hyperinflammatory multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2021; 131 (20): e151520.
 49. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181 (2): 271–80.
 50. Zhou T, Tsybovsky Y, Gorman J, Rapp M, Cerutti G, Chuang GY, et al. Cryo-EM structures of SARS-CoV-2 spike without and with ACE2 reveal a pH-dependent switch to mediate endosomal positioning of receptor-binding domains. *Cell host & microbe*. 2020; 28 (6): 867–79.
 51. Shikov AE, Barbitoff YA, Glotov AS, Danilova MM, Tonyan ZN, Nasykhova YA, et al. Analysis of the spectrum of ACE2 variation suggests a possible influence of rare and common variants on susceptibility to COVID-19 and severity of outcome. *Front Genet*. 2020; (11): 551220.
 52. Zhao Y, Patel J, Huang Y, Yin L, Tang L. Cardiac markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021; (49): 62–70.
 53. 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.
 54. Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, Tzaroukian L, Levy Y, Sileo C, et al. Cardiac MRI in children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Radiology*. 2020; 297 (3): 283–8.
 55. Jain E, Donowitz JR, Aarons E, Marshall BC, Miller MP, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children after SARS-CoV-2 vaccination. *Emerging Infectious Diseases*. 2022; 28 (5): 990–3.
 56. Nygaard U, Holm M, Hartling UB, Glenhøj J, Schmidt LS, Nordly SB, et al. Incidence and clinical phenotype of multisystem inflammatory syndrome in children after infection with the SARS-CoV-2 delta variant by vaccination status: a Danish nationwide prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022; 6

(7): 459–65.

57. Hoste L, Soriano-Arandes A, Buddingh EP, Whittaker E, Belot A, Ulloa-Gutierrez R, et al. Severe acute respiratory syndrome

coronavirus 2 vaccination in children with a history of multisystem inflammatory syndrome in children: an international survey. *J Pediatr*. 2022; (248): 114–18.

References

1. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med*. 2020; 383 (4): 347–58.
2. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *Jama*. 2021; 325 (11): 1074–87.
3. CDC [Internet]. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) [cited 2023 Jul 29]. Available from: https://www.cdc.gov/mis/MIS-C/hcp_csteccdc/index.html.
4. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395 (10237): 1607–8.
5. Kunal S, Ish P, Sakthivel P, Malhotra N, Gupta K. The emerging threat of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in COVID-19: a systematic review. *Heart & Lung*. 2022; (54): 7–18.
6. Shaiba LA, More K, Hadid A, Almaghrabi R, Al Marri M, Alnamnakani M, et al. Multisystemic inflammatory syndrome in neonates: a systematic review. *Neonatology*. 2022; 119 (4): 405–17.
7. World Health Organization, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: scientific brief. 2020 May 15. World Health Organization. 2020. Available from: [WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Multisystem_Syndrome_Children/2020.1](https://www.who.int/publications-detail/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief/Multisystem_Syndrome_Children/2020.1).
8. Metodicheskie rekomendacii "Osobennosti klinicheskikh pojavlenij i lechenija zabelevanija, vyzvannogo novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19) u detej. Versija 2 (03.07.2020)", utv. Minzdravom Rossii. Russian.
9. CDC [Internet]. Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States [cited 2023 Jul 29]. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>.
10. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (11): 276–88.
11. Sadykov MN, Ziatdinov VB, Reshetnikova ID, Hakimov NM, Lopushov DV, Isaeva GS. Izuchenie urovnja i struktury populacionnogo immuniteta k SARS-CoV2 u naselenija Respubliki Tatarstan v period vtorogo pika rasprostraneniya COVID-19. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. 2021; 20 (5): 39–51. Russian.
12. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021; (180): 2019–34.
13. Kostik MM, Bregel LV, Avrusin IS, Dondurei EA, Matyunova AE, Efremova OS, et al. Distinguishing between multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children and the Kawasaki disease: development of preliminary criteria based on the data of the retrospective Multicenter Cohort Study. *Front Pediatr*. 2021; (9): 787353.
14. Diwakar K, Sarangi T, Srivastava P, Tanti SK, Swaroop S. Human adenovirus infection causing hyperinflammatory syndrome mimicking multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a case report. *Cureus*. 2023; 15 (6): e40239.
15. Fabi M, Dondi A, Andreozzi L, Frazzoni L, Biserni GB, Ghiazza F, et al. Kawasaki disease, multisystem inflammatory syndrome in children, and adenoviral infection: a scoring system to guide differential diagnosis. *Eur J Pediatr*. 2023 Aug 19. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-023-05142-6>.
16. Spivack T, Chawla R, Marik PE. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome mimicking severe sepsis. *J Emerg Trauma Shock*. 2008; 1 (2): 119–22.
17. Ramaswamy A, Brodsky NN, Sumida TS, Comi M, Asashima H, Hoehn KB, et al. Immune dysregulation and autoreactivity correlate with disease severity in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Immunity*. 2021; 54 (5): 1083–95.
18. Rapid Risk Assessment. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. European Centre for Disease Prevention and Control. 2020.
19. El Tal T, Morin MP, Morris SK, Farrar DS, Berard RA, Kakkar F, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome in Canada: population-based surveillance and role of SARS-CoV-2 linkage. *Pediatr Res*. 2023 Jun 5: 1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41390-023-02668-1>.
20. Cohen JM, Carter MJ, Cheung CR, Ladhani S. Lower risk of multisystem inflammatory syndrome in children with the delta and omicron variants of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Clinical Infectious Diseases*. 2023; 76 (3): 518–21.
21. Lopez L, Burgner D, Glover C, Carr J, Clark J, Boast A, et al. Lower risk of multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) with the omicron variant. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022; (27): 100604.
22. Lopez L, Burgner D, Glover C, Carr J, Clark J, Boast A, et al. Corrigendum to "Lower risk of multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) with the omicron variant". *Lancet Reg Health West Pac*. 2023; (35): 100808.
23. Skudamov EV, Vyhodceva GI, Novikova LM, Maljuga OM, Kirichjok E Ju, Skudamova AP, et al. Kliniko-laboratornye aspekty mul'tisistemnogo vospalitel'nogo sindroma, associirovannogo s COVID-19 u detej. *Bjulleten' medicinskoj nauki*. 2022; 2 (26): 61–6. Russian.
24. Avtandiljan LL, Fedulova AA, Parazjan AS, Arzumanyan AI, Gadzhiahmedova Jel. Klinicheskij sluchaj: mul'tisistemnyj vospalitel'nyj sindrom u detej, associirovannyj s COVID-19. *Universum: medicina i farmakologija*. 2021; 6 (78): 7–11. Russian.
25. Lobzin Ju V, Vilnic AA, Kostik MM, Behtereva MK, Uskov AN, Skripchenko NV, et al. Pediatricheskij mul'tisistemnyj vospalitel'nyj sindrom, associirovannyj s novoj koronavirusnoj infekciej: nereshennye problemy. *Zhurnal infektologii*. 2021; 13 (1): 13–20. Russian.
26. Kostik MM, Bregel LV, Avrusin IS, Efremova OS, Belozero KE, Dondurei EA, et al. Heart involvement in multisystem inflammatory syndrome, associated with COVID-19 in children: the retrospective multicenter cohort data. *Front Pediatr*. 2022; (10): 829420.
27. Lee PI, Hsueh PR. Multisystem inflammatory syndrome in children: A dysregulated autoimmune disorder following COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023; (56): 236–45.
28. Filippatos F, Tatsi EB, Michos A. Immunology of multisystem inflammatory syndrome after COVID-19 in children: a review of the current evidence. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (6): 5711.
29. Osmanov IM, Hegaj IM, Trunina II, Chebotareva TA, Cheburkin AA, Shumilov PV. Immunopatogenez mul'tisistemnogo vospalitel'nogo sindroma, svjazannogo s COVID-19, u detej. *Immunologija*. 2022; 43 (2): 217–23. Russian.
30. Dubrovina Ju A, Legonkova TI, Vodneva LM, Shtykova ON, Shpakovskaja KS, Melnikova VM, Artjomenkova EI. Mul'tisistemnyj vospalitel'nyj sindrom u detej, perenessih COVID-19. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2022; 21 (3): 133–41. Russian.
31. Hacuk AS, Romanova KR, Samodova OV. Mul'tisistemnyj vospalitel'nyj sindrom, associirovannyj s SARS-CoV-2, u detej: jetiopatogenez, klinicheskaja kartina, diagnostika, lechenie (obzor). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovanij*. 2022; 10 (4): 371–9. Russian.
32. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol*. 2020; 5 (10): 1185–91.
33. Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, Mercado JC, Kuan G,

- Gordon A, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science*. 2017; 358 (6365): 929–32.
34. Khan S, Siddique R, Shereen MA, Ali A, Liu J, Bai Q, et al. Emergence of a novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: biology and therapeutic options. *J Clin Microbiol*. 2020; 58 (5): 00187–20.
 35. Noval Rivas M, Porritt RA, Cheng MH, Bahar I, Arditi M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and long COVID: the SARS-CoV-2 viral superantigen hypothesis. *Front Immunol*. 2022; (13): 941009.
 36. Porritt RA, Paschold L, Rivas MN, Cheng MH, Yonker LM, Chandnani H, et al. HLA class I-associated expansion of TRBV11-2 T cells in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2021; 131 (10): 146614.
 37. Yonker LM, Gilboa T, Ogata AF, Senussi Y, Lazarovits R, Boribong BP, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *J Clin Invest*. 2021; 131 (14): 149633.
 38. Moreews M, Le Gouge K, Khaldi-Plassart S, Pescarmona R, Mathieu AL, Malcus C, et al. Polyclonal expansion of TCR V β 21.3+ CD4+ and CD8+ T cells is a hallmark of multisystem inflammatory syndrome in children. *Sci Immunol*. 2021; 6 (59): eabh1516.
 39. Malik A, Tóth EN, Teng MS, Hurst J, Watt E, Wise L, et al. Distorted TCR repertoires define multisystem inflammatory syndrome in children. *PLoS One*. 2022; 17 (10): 274–89.
 40. Benamar M, Chen Q, Chou J, Julé AM, Boudra R, Contini P, et al. The Notch1/CD22 signaling axis disrupts Treg function in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2023; 133 (1): 163235.
 41. Khor CC, Davila S, Breunis WB, Lee YC, Shimizu C, Wright VJ, et al. Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease. *Nat Genet*. 2011; 43 (12): 1241–6.
 42. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNerney KO, Chase J, Burudpakdee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest*. 2020; 130 (11): 5967–75.
 43. Zou H, Lu J, Liu J, Wong JHY, Cheng S, Li Q, et al. Characteristics of pediatric multi-system inflammatory syndrome (PMIS) associated with COVID-19: a meta-analysis and insights into pathogenesis. *Int J Infect Dis*. 2021; (102): 319–26.
 44. Bautista-Rodriguez C, Sanchez-de-Toledo J, Clark BC, Herberg J, Bajolle F, Randanne PC, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: an international survey. *Pediatrics*. 2021; 147 (2): e2020024554.
 45. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, Hayes DA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2021; 17 (12): 731–48.
 46. Ouldali N, Pouletty M, Mariani P, Beyler C, Blachier A, Bonacorsi S, et al. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4 (9): 662–8.
 47. 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.
 48. Porritt RA, Binek A, Paschold L, Rivas MN, McArdle A, Yonker LM, et al. The autoimmune signature of hyperinflammatory multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2021; 131 (20): e151520.
 49. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181 (2): 271–80.
 50. Zhou T, Tsybovsky Y, Gorman J, Rapp M, Cerutti G, Chuang GY, et al. Cryo-EM structures of SARS-CoV-2 spike without and with ACE2 reveal a pH-dependent switch to mediate endosomal positioning of receptor-binding domains. *Cell host & microbe*. 2020; 28 (6): 867–79.
 51. Shikov AE, Barbitoff YA, Glotov AS, Danilova MM, Tonyan ZN, Nasykhova YA, et al. Analysis of the spectrum of ACE2 variation suggests a possible influence of rare and common variants on susceptibility to COVID-19 and severity of outcome. *Front Genet*. 2020; (11): 551220.
 52. Zhao Y, Patel J, Huang Y, Yin L, Tang L. Cardiac markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021; (49): 62–70.
 53. 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.
 54. Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, Tzaroukian L, Levy Y, Sileo C, et al. Cardiac MRI in children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Radiology*. 2020; 297 (3): 283–8.
 55. Jain E, Donowitz JR, Aarons E, Marshall BC, Miller MP, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children after SARS-CoV-2 vaccination. *Emerging Infectious Diseases*. 2022; 28 (5): 990–3.
 56. Nygaard U, Holm M, Hartling UB, Glenthøj J, Schmidt LS, Nordly SB, et al. Incidence and clinical phenotype of multisystem inflammatory syndrome in children after infection with the SARS-CoV-2 delta variant by vaccination status: a Danish nationwide prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022; 6 (7): 459–65.
 57. Hoste L, Soriano-Arandes A, Buddingh EP, Whittaker E, Belot A, Ulloa-Gutierrez R, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination in children with a history of multisystem inflammatory syndrome in children: an international survey. *J Pediatr*. 2022; (248): 114–18.