

ПРОФИЛЬ ЦИТОКИНОВ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Перегоедова В.Н., Богомолова И.К.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, e-mail: v.peregoedova@mail.ru

Большинство исследований сосредоточено на изучении цитокинового профиля взрослых с коронавирусной инфекцией, при этом заметно меньше опубликованных исследований о продукции цитокинов при коронавирусной инфекции у детей школьного возраста. Цель исследования – установить цитокиновый профиль (ИЛ-17А, ТНФ- α , ИЛ-8, ИЛ-1 β , ТГФ- β 1, ИЛ-2, ИЛ-12p70, ИЛ-4, ИНФ- γ , ИЛ-6, МСП-1, ИЛ-10, ИП-10) сыворотки крови детей школьного возраста при COVID-19. В одномоментном исследовании участвовало 98 детей (54 % (53/98) мальчиков, 46 % (45/98) девочек) школьного возраста (13 [10; 14] лет) с COVID-19, госпитализированных в отделение для оказания медицинской помощи больным с коронавирусной инфекцией в ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы. Дети разделены на подгруппы, включая 16 чел. с бессимптомной формой, 54 чел. с легкой и 28 чел. со средней степенью тяжести. Контрольная группа – 93 ребенка (47 % (44/93) мальчиков, 53 % (49/93) девочек) в возрасте 13 [10; 15] лет I–II групп здоровья. Уровни цитокинов сыворотки крови измеряли с использованием проточной флюориметрии. Независимо от степени тяжести коронавирусной инфекции набор профилей цитокинов ИП-10, ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИНФ- γ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, МСП-1, ТГФ- β 1 у детей школьного возраста статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Коронавирусная инфекция сопряжена с гипоцитокинемией ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-17А по сравнению с аналогичными показателями группы контроля ($p < 0,05$), при этом статистической разницы между подгруппами не обнаружено. Сывороточная концентрация ТНФ- α у детей с COVID-19 находилась в пределах референтных значений группы контроля ($p > 0,05$). Продукция некоторых цитокинов, индуцированная SARS-CoV-2, наблюдалась не только у детей с симптомами, но и в бессимптомных случаях, независимо от степени тяжести.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, интерлейкины, цитокины, дети, школьный возраст.

CYTOKINE PROFILE IN CORONAVIRUS INFECTION IN SCHOOL CHILDREN

Peregoedova V.N., Bogomolova I.K.

Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chita, e-mail: v.peregoedova@mail.ru

Most studies have focused on the cytokine profile of adults with coronavirus infection, but there are notably fewer publications on cytokine production in children with COVID-19. Study Objective. To study the cytokine profile (IL-17A, TNF- α , IL-8, IL-1 β , THF- β 1, IL-2, IL-12p70, IL-4, INF- γ , IL-6, MSP-1, IL-10, IP-10) blood serum of schoolchildren with COVID-19. 98 school-aged children (54 % (53/98) boys, 46 % (45/98) girls) (13 [10; 14] years old) with COVID-19, hospitalized in the department of medical care for patients with coronavirus infection at the City Clinical Hospital №1, Chita, were included into the cross-sectional study. The children were divided into subgroups: 16 asymptomatic, 54 children with mild and 28 patients with moderate degree of severity of COVID-19. There were 93 children in the control group (47 % (44/93) boys, 53 % (49/93) girls) aged 13 [10; 15] years from health groups I and II. Serum levels of cytokines were estimated by the flow fluorimetry. Regardless of the severity of coronavirus infection the set of cytokine profiles IP-10, IL-6, IL-1 β , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-8, MCP-1, TGF- β 1 in school-aged children with COVID-19 was higher than in children in the control group ($p < 0,05$). Coronavirus infection was associated with hypocytinemia of IL-10, IL-12p70, IL-17A compared to those in the control group ($p < 0,05$), but there was no statistical difference between the subgroups. The level of serum TNF- α did not depend on the severity of the course of COVID-19 and did not go beyond the parameters of the control group ($p > 0,05$). The production of some cytokines induced by SARS-CoV-2 has been observed in symptomatic children regardless of the severity of COVID-19, as well as in asymptomatic cases.

Keywords: COVID-19, coronavirus infection, SARS-CoV-2, interleukins, cytokines, children, school age.

Цитокины являются важными медиаторами воспалительной реакции при инфекции SARS-CoV-2. Многие клинические характеристики COVID-19 объясняются действием

провоспалительных цитокинов [1]. Накопленные исследования показали, что ИЛ-1 β и TNF- α могут стимулировать секрецию других цитокинов и поэтому известны как цитокины ранней фазы. После стимуляции патогенными факторами ИЛ-1 β и TNF- α быстро секретируются, достигая пика через несколько часов. Впоследствии организм начинает выделять противовоспалительные цитокины для обеспечения противодействия стимуляции, вызванной вредными патогенами, и поддержания клеточного гомеостаза. Однако при постоянной сильной стимуляции патогенами или чрезмерных иммунных ответах равновесие между провоспалительными и противовоспалительными реакциями нарушается [1]. Цитокины ранней фазы могут дополнительно способствовать активации и высвобождению ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, вызывая каскадоподобный процесс, тем самым приводя к неконтролируемому воспалению.

С момента появления COVID-19 у взрослых описаны аномально высокие уровни цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-17, M-CSF, G-CSF, GM-CSF, ИП-10, ИНФ- γ , MCP-1, TNF- α [2, 3]. С.А. Pierce et al. сообщили, что у детей с легким клиническим течением COVID-19 выявлены низкие концентрации ИЛ-6, TNF- α и ИП-10 по сравнению со взрослыми с тяжелым исходом [4]. И наоборот, уровни ИЛ-17A и ИНФ- γ оказались выше у пациентов до 24 лет относительно показателей взрослых, подтверждая зависимость цитокинов, особенно ИЛ-17A, от возраста [5]. При детском мультисистемном воспалительном синдроме описано повышение провоспалительных цитокинов, таких как ИНФ- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-17 и ИЛ-8 [6].

Респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус усиливали выработку ИЛ-6 макрофагами человека, влияя на восприимчивость и тяжесть респираторных инфекций. Более того, вирус гриппа А вызывал острую воспалительную реакцию, характеризующуюся выработкой провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-33 и ИЛ-6, в инфицированных легких, что указывает на ключевую роль этих интерлейкинов в патогенезе респираторных заболеваний, повреждении эпителиальных клеток и воспалении легких. Все же профиль большинства цитокинов в отношении клинических проявлений, тяжести заболевания и исходов у детей с коронавирусной инфекцией до сих пор остается неясным.

Общепризнано, что иммунный ответ детей сильно различается в зависимости от возраста и по сравнению со взрослыми. Ответы на неизвестные вопросы о COVID-19 у детей могут быть связаны с цитокинами и иммунологическими механизмами. Выявление четкого профиля цитокинов и патофизиологических особенностей вызванного SARS-CoV-2 «цитокинового шторма» имеет практическое значение, поскольку может предсказать клиническое ухудшение, например необходимость интубации, перевода в палату интенсивной терапии, смертность. Учитывая противоречивые результаты, ограниченные данные о профиле

цитокинов у пациентов школьного возраста, основной целью исследования авторы поставили изучение сывороточных уровней ключевых цитокинов, участвующих в адаптивном иммунитете, – провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17А, ТНФ- α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИНФ- γ , ИЛ-10, ИЛ-12p70, ТГФ-b1), а также цитокинов с хемотаксическим эффектом (ИЛ-8, ИЛ-10, МСП-1) у детей и подростков при COVID-19.

Многими исследователями до сих пор изучается причинно-следственная связь между тяжестью коронавирусной инфекции и различными биомаркерами, в том числе цитокинами, преимущественно у взрослых при среднетяжелых, тяжелых и крайне тяжелых формах коронавирусной инфекции [1, 2]. Для понимания легкого течения заболевания у детей важно рассмотреть иммунологические сдвиги в зависимости от возраста и степени тяжести COVID-19. Сообщалось, что возраст является важным фактором, связанным с тяжестью заболевания у детей с COVID-19 [7–9]. В Китае из 2135 детей с COVID-19 доля пациентов младше 1 года составила 10,6 % тяжелых и критических случаев, что является самым высоким показателем среди всех детских возрастных групп [7], эти результаты свидетельствуют, что младенцы могут быть уязвимы для инфекции SARS-CoV-2. Аналогичным образом в Колорадо, США, среди 36 000 случаев заболевания SARS-CoV-2 у детей предиктором тяжелого течения COVID-19 установлен возраст младше 3 месяцев или старше 20 лет [8]. В другом исследовании, включавшем 177 детей и молодых взрослых пациентов с COVID-19, отмечено, что дети до 1 года и старше 15 лет представляли наиболее многочисленную долю пациентов среди госпитализированных лиц [9]. Однако, в отличие от вышеупомянутых результатов, во Франции самый низкий уровень тяжелых форм COVID-19 отмечен у детей до 3 месяцев жизни, несмотря на высокое (37 %) число госпитализированных детей [10]. Это несоответствие, возможно, обусловлено различными определениями тяжелых форм заболевания в разных исследованиях.

Клинические проявления и тяжесть инфекций SARS-CoV-2 демонстрируют четкую корреляцию с возрастом пациента: чем моложе человек, тем меньше вероятность того, что инфекция приведет к негладкому течению заболевания. Стоит отметить, что бессимптомные и легкие случаи, преобладающие в детском возрасте, представляют собой скрытые инфекции SARS-CoV-2, которые могут стать причиной новых вспышек и требуют надлежащего внимания. Поэтому авторы дополнительно провели анализ цитокинового профиля сыворотки крови детей с COVID-19 в зависимости от формы тяжести заболевания в сравнении со здоровыми.

Цель исследования – установить цитокиновый профиль (ИЛ-17А, ТНФ- α , ИЛ-8, ИЛ-1 β , ТГФ-b1, ИЛ-2, ИЛ-12p70, ИЛ-4, ИНФ- γ , ИЛ-6, МСП-1, ИЛ-10, ИЛ-10) сыворотки крови детей школьного возраста при COVID-19.

Материалы и методы исследования

Проведено одномоментное исследование, включающее детей (основная группа), последовательно госпитализированных в инфекционное отделение ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» (г. Чита), на базе которого развернут первый и единственный на момент исследования моностационар для оказания медицинской помощи больным с коронавирусной инфекцией, в том числе детям, на территории Забайкальского края в период с апреля по июль 2020 г.

В контрольную группу приглашали здоровых детей, проходивших в указанный период ежегодный плановый профилактический медицинский осмотр в центре здоровья Детского клинического медицинского центра (г. Чита). Данный центр выбран в связи с согласием руководства (администрации) сотрудничать с нами. Окончательное количество возможных участников исследования сформировано на основании информации, полученной из медицинской документации детей (форма № 026/у-2000, форма № 112/у). Согласно критериям включения в группу контроля включены дети I–II группы здоровья. В период с апреля по июль 2020 г. авторы созванивались по контактному номеру телефона, указанному в амбулаторной карте пациента, с родителями или иными законными представителями детей и приглашали их с детьми в центр здоровья для уточнения соответствия критериям отбора и забора венозной крови.

Критерии включения в основную группу: пациенты в возрасте 7–17 лет, положительный тест на инфекцию COVID-19; подписанное согласие родителя (законного представителя) или самого пациента в возрасте старше 15 лет на участие в исследовании. Критерии невключения в основную группу: не запланированы. Критерии включения в группу контроля: отрицательный результат на SARS-CoV-2; дети с I–II группой здоровья на момент обследования (по данным медицинской документации и осмотра педиатра); возраст 7–17 лет; отсутствие инфекций дыхательных путей на протяжении последних 3 месяцев; подписанное согласие от пациентов старше 15 лет и родителей или законных представителей для детей младше 15 лет. Критерии невключения в группу контроля: дети III–V групп здоровья на момент обследования (по данным медицинской документации и заключения педиатра); наличие инфекций дыхательных путей на протяжении последних 3 месяцев, возраст младше 7 лет и старше 17 лет; отказ родителей ребенка и пациентов, достигших 15-летнего возраста и старше, от участия в исследовании.

Информация о клиническом диагнозе «коронавирусная инфекция», клинико-эпидемиологические характеристики, результаты компьютерной томографии или рентгенографии органов грудной клетки, лабораторные данные каждого пациента получены из электронной истории болезни. Верификация диагноза «коронавирусная инфекция»

проведена врачом инфекционистом во время госпитализации в ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» в период с апреля по июль 2020 г. в соответствии с методическими рекомендациями «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей: версия 1 (утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации 24.04.2020)».

Сведения о форме тяжести коронавирусной инфекции, диагностированные врачом-инфекционистом во время госпитализации, взяты из медицинской документации (история болезни). При оценке тяжести коронавирусной инфекции у детей использованы критерии тяжести течения, опубликованные в методических рекомендациях. Пациенты, у которых не было жалоб, клинических проявлений и рентгенологических изменений, но выявлен положительный результат на SARS-CoV-2 с помощью ПЦР после контакта с членом семьи, больным COVID-19, классифицировались как бессимптомные. Легкая форма COVID-19 определялась при наличии у пациентов одного из следующих критериев: повышение температуры тела менее 38,5 °С, признаки интоксикации (миалгия, слабость), респираторно-катаральный синдром (кашель, боль в горле, заложенность носового дыхания), локальные изменения в ротоглотке, отсутствие изменений при аускультации легких, гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, боль в животе, диарея), кожные высыпания. Среднетяжелая форма COVID-19 устанавливалась пациентам, у которых наблюдалось повышение температуры тела свыше 38,5 °С, сухой, малопродуктивный кашель, пневмония, выслушивание сухих или влажных хрипов при аускультации легких без явных признаков дыхательной недостаточности (одышка) и гипоксемии, сатурация кислорода выше 93 % на протяжении развития заболевания, не требовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии, но на компьютерной томограмме (КТ) грудной клетки определялись изменения, характерные для вирусного поражения легких легкой или среднетяжелой степени (КТ1-2).

Результаты о лабораторном подтверждении инфекции SARS-CoV-2 (положительный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) в назофарингеальных мазках) взяты из историй болезни детей. Исследования выполнены в лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Забайкальском крае».

Уровни цитокинов в детской сыворотке крови измеряли с помощью проточной флюориметрии. Образцы анализировали на проточном цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter, США), применяя панель LEGENDplex™ Human Essential Immune Response Panel, (BioLegend, США) и соблюдая инструкцию производителя, количественное содержание цитокинов выражали в пикограмме вещества на миллилитр (пг/мл). В состав панели вошли ИЛ-17А, TNF- α , ИЛ-8, ИЛ-1 β , TGF- β 1, ИЛ-2, ИЛ-12p70, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-17C, ИЛ-17D, ИЛ-17E, ИЛ-17A1, ИЛ-17A2, ИЛ-17A3, ИЛ-17A4, ИЛ-17A5, ИЛ-17A6, ИЛ-17A7, ИЛ-17A8, ИЛ-17A9, ИЛ-17A10, ИЛ-17A11, ИЛ-17A12, ИЛ-17A13, ИЛ-17A14, ИЛ-17A15, ИЛ-17A16, ИЛ-17A17, ИЛ-17A18, ИЛ-17A19, ИЛ-17A20, ИЛ-17A21, ИЛ-17A22, ИЛ-17A23, ИЛ-17A24, ИЛ-17A25, ИЛ-17A26, ИЛ-17A27, ИЛ-17A28, ИЛ-17A29, ИЛ-17A30, ИЛ-17A31, ИЛ-17A32, ИЛ-17A33, ИЛ-17A34, ИЛ-17A35, ИЛ-17A36, ИЛ-17A37, ИЛ-17A38, ИЛ-17A39, ИЛ-17A40, ИЛ-17A41, ИЛ-17A42, ИЛ-17A43, ИЛ-17A44, ИЛ-17A45, ИЛ-17A46, ИЛ-17A47, ИЛ-17A48, ИЛ-17A49, ИЛ-17A50, ИЛ-17A51, ИЛ-17A52, ИЛ-17A53, ИЛ-17A54, ИЛ-17A55, ИЛ-17A56, ИЛ-17A57, ИЛ-17A58, ИЛ-17A59, ИЛ-17A60, ИЛ-17A61, ИЛ-17A62, ИЛ-17A63, ИЛ-17A64, ИЛ-17A65, ИЛ-17A66, ИЛ-17A67, ИЛ-17A68, ИЛ-17A69, ИЛ-17A70, ИЛ-17A71, ИЛ-17A72, ИЛ-17A73, ИЛ-17A74, ИЛ-17A75, ИЛ-17A76, ИЛ-17A77, ИЛ-17A78, ИЛ-17A79, ИЛ-17A80, ИЛ-17A81, ИЛ-17A82, ИЛ-17A83, ИЛ-17A84, ИЛ-17A85, ИЛ-17A86, ИЛ-17A87, ИЛ-17A88, ИЛ-17A89, ИЛ-17A90, ИЛ-17A91, ИЛ-17A92, ИЛ-17A93, ИЛ-17A94, ИЛ-17A95, ИЛ-17A96, ИЛ-17A97, ИЛ-17A98, ИЛ-17A99, ИЛ-17A100. В течение 48 ч от момента госпитализации натошак с 8 до 9 ч утра с использованием

системы Vacutainer (Кометалине, КНР) у детей основной группы осуществлялся забор венозной крови путем венепункции периферической вены. Образцы крови в качестве здоровых контролей для сравнения набраны в течение периода исследования. Тестирование проводили одномоментно после сбора биологического материала от всех участников в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 101; дата подписания 15.04.2020 г.). Получено письменное информированное согласие на участие в исследовании от пациентов старше 15 лет и родителей (или иных законных представителей) для детей младше 15 лет.

Статистическая обработка. Размер выборки для основной и контрольной групп предварительно не рассчитывали. Анализ данных выполнен с применением пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 25.0 (IBM, США). С учетом численности исследуемых групп, анализ нормальности распределения количественных признаков проведен с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Распределение признаков отличалось от нормального во всех исследуемых группах, поэтому полученные данные представлены с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения групп использован критерий χ^2 Пирсона (качественные признаки) и U-критерий Манна – Уитни (количественные признаки). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения более двух групп одновременно по одному количественному признаку использовали критерий Краскела – Уоллиса. При наличии статистически значимых различий проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна – Уитни с учетом поправки Бонферрони (статистически значимыми считали различия при $p < 0,008$).

Результаты исследования и их обсуждение

Сравниваемые группы статистически значимо не различались по полу и возрасту (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика обследуемых групп детей

Показатели	Группа контроля (n = 93)	Основная группа (n = 98)	p
Женский пол	49 (53 %)	45 (46 %)	0,350
Возраст, годы	13 (10; 15)	13 (10; 14)	0,752

Основная группа исследования, набранная во время пандемии, состояла из 98 детей с верифицированной коронавирусной инфекцией. Медиана возраста нашей когорты составила 13 [10; 14] лет, из них 54 % (53/98) – мальчики, 46 % (45/98) – девочки. Для проведения анализа

пациенты основной группы дополнительно разделены на подгруппы в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции: в 1 подгруппу вошли 16 (16 %) детей с бессимптомной формой, во 2 подгруппу – 54 (55 %) ребенка с легкой формой COVID-19, в 3 подгруппу – 28 (29 %) пациентов со среднетяжелой формой заболевания. Тяжелых случаев за период исследования не наблюдалось. Во время проведения исследования министерство здравоохранения Российской Федерации рекомендовало госпитализацию всех детей с COVID-19 для мониторинга, карантина и ограничения контактов, даже если не наблюдалось клинических проявлений, поэтому часть пациентов (16 %) в нашей работе не имели симптомов заболевания. Группу контроля сформировали 93 ребенка I–II групп здоровья соответствующего возраста (13 [10; 15] лет) и пола (47 % (44/93) мальчиков, 53 % (49/93) девочек).

На первом этапе исследования авторы сравнили уровни изучаемых цитокинов в образцах сыворотки между пациентами с новой коронавирусной инфекцией и контрольной группой. Медианный уровень ИЛ-4, ИЛ-2, ИП-10, ИЛ-1 β , МСП-1, ИЛ-6, ИНФ- γ , ИЛ-8, ТГФ- β 1 (табл. 2) у детей школьного возраста при коронавирусной инфекции на момент исследования статистически значимо выше при сопоставлении с детьми группы контроля ($p < 0,05$).

Таблица 2

Содержание цитокинов сыворотки крови у детей школьного возраста с COVID-19

Исследуемый цитокин, пг/мл	Группа контроля (n = 93)	Основная группа (n = 98)	Тестовая статистика
ИЛ-4	6,92 [3,88; 15,25]	18,85 [11,62; 23,22]	U = 2077,50 p < 0,001
ИЛ-2	4,78 [3,95; 6,42]	7,79 [5,04; 14,10]	U = 2399,00 p < 0,001
ИП-10	71,56 [55,53; 91,34]	202,75 [146,02; 266,80]	U = 309,50 p < 0,001
ИЛ-1 β	5,00 [3,96; 7,34]	50,01 [35,98; 65,59]	U = 78,00 p < 0,001
ТНФ- α	9,13 [6,36; 13,52]	8,93 [5,16; 13,40]	U = 4234,00 p = 0,398
МСП-1	91,53 [70,20; 116,11]	147,69 [90,89; 230,80]	U = 2403,00 p < 0,001
ИЛ-17A	11,20 [7,56; 14,10]	4,68 [2,54; 14,08]	U = 3151,50 p < 0,001
ИЛ-6	8,98 [5,71; 10,42]	11,40 [8,43; 18,98]	U = 2549,00 p < 0,001
ИЛ-10	12,24 [10,39; 16,02]	8,09 [5,22; 12,12]	U = 2340,00 p < 0,001
ИНФ- γ	13,84 [10,45; 16,88]	28,68 [20,66; 39,38]	U = 1069,00 p < 0,001
ИЛ-12p70	11,92 [11,50; 12,97]	3,11 [2,00; 12,73]	U = 2786,00 p < 0,001
ИЛ-8	10,78 [9,78; 11,78]	24,38 [12,52; 46,12]	U = 899,00 p < 0,001
ТГФ- β 1	7,96 [6,66; 20,27]	1231,30 [750,85; 1726,20]	U = 0,00 p < 0,001

В основной группе содержание ИЛ-17А, ИЛ-10, ИЛ-12p70 статистически значимо ниже аналогичных показателей контрольной группы ($p < 0,05$). Не установлено статистически значимой разницы в концентрации ТНФ- α между пациентами с COVID-19 и группой контроля ($p = 0,398$).

На втором этапе исследования авторы изучили цитокиновый профиль подгрупп пациентов в зависимости от степени тяжести COVID-19 (табл. 3).

Таблица 3

Содержание цитокинов сыворотки крови у детей школьного возраста с COVID-19
в зависимости от степени тяжести

Исследуемый цитокин, пг/мл	Группа контроля (n = 93)	Основная группа (n = 98)			Тестовая статистика (критерий Краскела – Уоллиса) df = 3	Попарное сравнение (критерий Манна – Уитни)
		1 подгруппа (n = 16)	2 подгруппа (n = 54)	3 подгруппа (n = 28)		
	1	2	3	4		
ИЛ-4	6,92 [3,88; 15,25]	17,19 [10,99; 20,83]	18,85 [10,83; 24,76]	20,32 [12,75; 26,06]	H = 43,47 p < 0,001	p1–2: 0,003 p1–3: < 0,001 p1–4: < 0,001 p2–3: 0,433 p2–4: 0,113 p3–4: 0,457
ИЛ-2	4,78 [3,95; 6,42]	6,40 [4,80; 8,87]	7,38 [4,94; 14,17]	9,01 [5,43; 15,13]	H = 33,09 p < 0,001	p1–2: 0,011 p1–3: < 0,001 p1–4: < 0,001 p2–3: 0,314 p2–4: 0,137 p3–4: 0,615
ИЛ-10	71,56 [55,53; 91,34]	181,88 [139,25; 247,60]	181,25 [148,78; 267,66]	218,45 [128,87; 261,13]	H = 123,77 p < 0,001	p1–2: < 0,001 p1–3: < 0,001 p1–4: < 0,001 p2–3: 0,654 p2–4: 0,479 p3–4: 0,681
ИЛ-1 β	5,00 [3,96; 7,34]	43,33 [37,66; 59,15]	50,01 [31,00; 64,62]	54,89 [40,84; 71,79]	H = 138,17 p < 0,001	p1–2: < 0,001 p1–3: < 0,001 p1–4: < 0,001 p2–3: 0,654 p2–4: 0,196 p3–4: 0,271
ТНФ- α	9,13 [6,36; 13,52]	8,26 [4,77; 10,97]	7,19 [5,13; 12,46]	11,78 [6,28; 15,18]	H = 5,82 p = 0,121	p1–2: 0,164 p1–3: 0,173 p1–4: 0,270 p2–3: 0,634 p2–4: 0,051 p3–4: 0,060
МСП-1	91,53 [70,20; 116,11]	115,49 [79,94; 282,79]	138,55 [90,28; 190,20]	187,75 [102,36; 267,58]	H = 33,39 p < 0,001	p1–2: 0,031 p1–3: < 0,001 p1–4: < 0,001 p2–3: 0,989 p2–4: 0,479 p3–4: 0,197
ИЛ-17А	11,20 [7,56; 14,10]	4,74 [2,05; 14,41]	3,67 [2,54; 13,70]	6,02 [3,03; 16,57]	H = 15,05 P = 0,002	p1–2: 0,086 p1–3: < 0,001 p1–4: 0,085 p2–3: 0,955

						p2-4: 0,373 p3-4: 0,177
ИЛ-6	8,98 [5,71; 10,42]	13,91 [10,05; 19,82]	11,34 [7,84; 15,42]	11,28 [7,83; 19,57]	H = 29,04 p < 0,001	p1-2: < 0,001 p1-3: < 0,001 p1-4: 0,003 p2-3: 0,275 p2-4: 0,407 p3-4: 0,949
ИЛ-10	12,24 [10,39; 16,02]	9,87 [5,42; 12,34]	7,69 [4,83; 12,12]	9,98 [5,44; 12,25]	H = 34,29 p < 0,001	p1-2: 0,002 p1-3: < 0,001 p1-4: < 0,001 p2-3: 0,716 p2-4: 0,981 p3-4: 0,425
ИНФ-γ	13,84 [10,45; 16,88]	28,38 [22,77; 34,12]	28,02 [20,69; 40,49]	32,55 [17,27; 39,87]	H = 83,46 p < 0,001	p1-2: < 0,001 p1-3: < 0,001 p1-4: < 0,001 p2-3: 0,812 p2-4: 0,495 p3-4: 0,792
ИЛ-12p70	11,92 [11,50; 12,97]	8,06 [2,06; 12,96]	2,90 [1,71; 12,73]	3,57 [2,38; 12,71]	H = 22,93 p < 0,001	p1-2: 0,070 p1-3: < 0,001 p1-4: 0,009 p2-3: 0,566 p2-4: 0,760 p3-4: 0,233
ИЛ-8	10,78 [9,78; 11,78]	22,26 [12,17; 33,29]	25,09 [13,45; 40,78]	26,57 [14,46; 48,29]	H = 92,50 p < 0,001	p1-2: < 0,001 p1-3: < 0,001 p1-4: < 0,001 p2-3: 0,349 p2-4: 0,341 p3-4: 0,703
ТГФ-β1	7,96 [6,66; 20,27]	920,45 [581,42; 1460,99]	1351,51 [759,96; 1790,56]	1139,43 [745,32; 1637,60]	H = 143,38 p < 0,000	p1-2: < 0,001 p1-3: < 0,001 p1-4: < 0,001 p2-3: 0,063 p2-4: 0,367 p3-4: 0,319

Статистически значимых различий между подгруппами с бессимптомной, легкой и средней степенью тяжести коронавирусной инфекции в отношении концентрации ИЛ-17А, ТНФ-α, ИЛ-8, ИЛ-1β, ТГФ-β1, ИЛ-2, ИЛ-12p70, ИЛ-4, ИНФ-γ, ИЛ-6, МСП-1, ИЛ-10, ИП-10 не наблюдалось (p > 0,05).

Известно, что цитокины играют важную роль в иммунопатологии при вирусной инфекции. Недавние опубликованные исследования у взрослых продемонстрировали, что при COVID-19 уровень цитокинов значительно выше, чем у здоровых [11]. Как и у взрослых, у детей с COVID-19 в настоящем исследовании также наблюдалась отчетливая активация цитокинов по сравнению с детьми контрольной группы. Метаанализ, включающий девять исследований COVID-19, показал, что повышение уровня ИЛ-6 у взрослых положительно коррелирует с тяжестью течения коронавирусной инфекции [2, 12]. Тогда как результаты настоящего исследования совпадают с данными M.Z. Hong et al., которые показали, что концентрация и скорость повышения ИЛ-6 у детей ниже, чем у взрослых, что позволяет

предположить меньшую интенсивность воспаления, объясняющую преобладание легких форм заболевания [13].

В исследовании, проведенном авторами, продемонстрировано значительное увеличение показателя ТГФ- β 1 среди детей с коронавирусной инфекцией по сравнению с группой контроля. Тем не менее в работе Н. Karadeniz не обнаружено статистически значимых различий между пациентами с COVID-19 и здоровыми лицами в отношении уровня ТГФ- β 1 [14]. Повышение ТГФ- β 1 у пациентов с коронавирусной инфекцией, вероятно, связано с поражением легочной ткани, которая обладает способностью продуцировать большое количество ТГФ- β 1 при вирусной инфекции. Кроме того, ТГФ- β 1 также синтезируется инфильтрированными нейтрофилами, активированными инфекцией SARS-CoV-2.

Ранее сообщалось о высокой концентрации ИЛ-1 β при вирусной пневмонии, вызванной коронавирусом 2 типа, у взрослых. В настоящей работе содержание ИЛ-1 β при COVID-19 у детей школьного возраста увеличено независимо от степени тяжести, подобные результаты представлены и у других авторов [15]. G. Qian с соавторами сообщили, что сывороточные уровни провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-2, ИЛ-4, не отличались между подгруппами детей с пневмонией COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести, что согласуется с данными настоящего исследования [16]. Авторы пришли к выводу, что SARS-CoV-2 может не вызывать «цитокинового шторма» у детей, что частично объясняет лучший результат даже при наличии пневмонии [16]. Выводы настоящей работы противоречат заключению Y. Yang, который сообщил о повышенных уровнях ИЛ-10 в сыворотке при среднетяжелых и тяжелых случаях COVID-19 и о том, что ИЛ-10 тесно связан с тяжестью заболевания [3]. В соответствии с предыдущим исследованием [17], концентрация ТНФ- α повышена у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, по сравнению со здоровыми, но не отличалась среди групп тяжести. В работе, выполненной авторами, уровень ТНФ- α не выходил за рамки контрольных параметров ($p > 0,05$).

Результаты настоящего исследования о цитокиновом профиле детей школьного возраста при коронавирусной инфекции предоставят дополнительную информацию о патогенезе и помогут клиницистам в оценке и лечении детей с COVID-19 в будущем.

Заключение

Таким образом, у детей школьного возраста при коронавирусной инфекции наблюдается дисбаланс цитокинов за счет увеличения сывороточной концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17A, ИЛ-18, ИЛ-27, ИЛ-33, ИЛ-35, ИЛ-36, ИЛ-37, ИЛ-38, ИЛ-39, ИЛ-40, ИЛ-41, ИЛ-42, ИЛ-43, ИЛ-44, ИЛ-45, ИЛ-46, ИЛ-47, ИЛ-48, ИЛ-49, ИЛ-50, ИЛ-51, ИЛ-52, ИЛ-53, ИЛ-54, ИЛ-55, ИЛ-56, ИЛ-57, ИЛ-58, ИЛ-59, ИЛ-60, ИЛ-61, ИЛ-62, ИЛ-63, ИЛ-64, ИЛ-65, ИЛ-66, ИЛ-67, ИЛ-68, ИЛ-69, ИЛ-70, ИЛ-71, ИЛ-72, ИЛ-73, ИЛ-74, ИЛ-75, ИЛ-76, ИЛ-77, ИЛ-78, ИЛ-79, ИЛ-80, ИЛ-81, ИЛ-82, ИЛ-83, ИЛ-84, ИЛ-85, ИЛ-86, ИЛ-87, ИЛ-88, ИЛ-89, ИЛ-90, ИЛ-91, ИЛ-92, ИЛ-93, ИЛ-94, ИЛ-95, ИЛ-96, ИЛ-97, ИЛ-98, ИЛ-99, ИЛ-100, ИЛ-101, ИЛ-102, ИЛ-103, ИЛ-104, ИЛ-105, ИЛ-106, ИЛ-107, ИЛ-108, ИЛ-109, ИЛ-110, ИЛ-111, ИЛ-112, ИЛ-113, ИЛ-114, ИЛ-115, ИЛ-116, ИЛ-117, ИЛ-118, ИЛ-119, ИЛ-120, ИЛ-121, ИЛ-122, ИЛ-123, ИЛ-124, ИЛ-125, ИЛ-126, ИЛ-127, ИЛ-128, ИЛ-129, ИЛ-130, ИЛ-131, ИЛ-132, ИЛ-133, ИЛ-134, ИЛ-135, ИЛ-136, ИЛ-137, ИЛ-138, ИЛ-139, ИЛ-140, ИЛ-141, ИЛ-142, ИЛ-143, ИЛ-144, ИЛ-145, ИЛ-146, ИЛ-147, ИЛ-148, ИЛ-149, ИЛ-150, ИЛ-151, ИЛ-152, ИЛ-153, ИЛ-154, ИЛ-155, ИЛ-156, ИЛ-157, ИЛ-158, ИЛ-159, ИЛ-160, ИЛ-161, ИЛ-162, ИЛ-163, ИЛ-164, ИЛ-165, ИЛ-166, ИЛ-167, ИЛ-168, ИЛ-169, ИЛ-170, ИЛ-171, ИЛ-172, ИЛ-173, ИЛ-174, ИЛ-175, ИЛ-176, ИЛ-177, ИЛ-178, ИЛ-179, ИЛ-180, ИЛ-181, ИЛ-182, ИЛ-183, ИЛ-184, ИЛ-185, ИЛ-186, ИЛ-187, ИЛ-188, ИЛ-189, ИЛ-190, ИЛ-191, ИЛ-192, ИЛ-193, ИЛ-194, ИЛ-195, ИЛ-196, ИЛ-197, ИЛ-198, ИЛ-199, ИЛ-200, ИЛ-201, ИЛ-202, ИЛ-203, ИЛ-204, ИЛ-205, ИЛ-206, ИЛ-207, ИЛ-208, ИЛ-209, ИЛ-210, ИЛ-211, ИЛ-212, ИЛ-213, ИЛ-214, ИЛ-215, ИЛ-216, ИЛ-217, ИЛ-218, ИЛ-219, ИЛ-220, ИЛ-221, ИЛ-222, ИЛ-223, ИЛ-224, ИЛ-225, ИЛ-226, ИЛ-227, ИЛ-228, ИЛ-229, ИЛ-230, ИЛ-231, ИЛ-232, ИЛ-233, ИЛ-234, ИЛ-235, ИЛ-236, ИЛ-237, ИЛ-238, ИЛ-239, ИЛ-240, ИЛ-241, ИЛ-242, ИЛ-243, ИЛ-244, ИЛ-245, ИЛ-246, ИЛ-247, ИЛ-248, ИЛ-249, ИЛ-250, ИЛ-251, ИЛ-252, ИЛ-253, ИЛ-254, ИЛ-255, ИЛ-256, ИЛ-257, ИЛ-258, ИЛ-259, ИЛ-260, ИЛ-261, ИЛ-262, ИЛ-263, ИЛ-264, ИЛ-265, ИЛ-266, ИЛ-267, ИЛ-268, ИЛ-269, ИЛ-270, ИЛ-271, ИЛ-272, ИЛ-273, ИЛ-274, ИЛ-275, ИЛ-276, ИЛ-277, ИЛ-278, ИЛ-279, ИЛ-280, ИЛ-281, ИЛ-282, ИЛ-283, ИЛ-284, ИЛ-285, ИЛ-286, ИЛ-287, ИЛ-288, ИЛ-289, ИЛ-290, ИЛ-291, ИЛ-292, ИЛ-293, ИЛ-294, ИЛ-295, ИЛ-296, ИЛ-297, ИЛ-298, ИЛ-299, ИЛ-300, ИЛ-301, ИЛ-302, ИЛ-303, ИЛ-304, ИЛ-305, ИЛ-306, ИЛ-307, ИЛ-308, ИЛ-309, ИЛ-310, ИЛ-311, ИЛ-312, ИЛ-313, ИЛ-314, ИЛ-315, ИЛ-316, ИЛ-317, ИЛ-318, ИЛ-319, ИЛ-320, ИЛ-321, ИЛ-322, ИЛ-323, ИЛ-324, ИЛ-325, ИЛ-326, ИЛ-327, ИЛ-328, ИЛ-329, ИЛ-330, ИЛ-331, ИЛ-332, ИЛ-333, ИЛ-334, ИЛ-335, ИЛ-336, ИЛ-337, ИЛ-338, ИЛ-339, ИЛ-340, ИЛ-341, ИЛ-342, ИЛ-343, ИЛ-344, ИЛ-345, ИЛ-346, ИЛ-347, ИЛ-348, ИЛ-349, ИЛ-350, ИЛ-351, ИЛ-352, ИЛ-353, ИЛ-354, ИЛ-355, ИЛ-356, ИЛ-357, ИЛ-358, ИЛ-359, ИЛ-360, ИЛ-361, ИЛ-362, ИЛ-363, ИЛ-364, ИЛ-365, ИЛ-366, ИЛ-367, ИЛ-368, ИЛ-369, ИЛ-370, ИЛ-371, ИЛ-372, ИЛ-373, ИЛ-374, ИЛ-375, ИЛ-376, ИЛ-377, ИЛ-378, ИЛ-379, ИЛ-380, ИЛ-381, ИЛ-382, ИЛ-383, ИЛ-384, ИЛ-385, ИЛ-386, ИЛ-387, ИЛ-388, ИЛ-389, ИЛ-390, ИЛ-391, ИЛ-392, ИЛ-393, ИЛ-394, ИЛ-395, ИЛ-396, ИЛ-397, ИЛ-398, ИЛ-399, ИЛ-400, ИЛ-401, ИЛ-402, ИЛ-403, ИЛ-404, ИЛ-405, ИЛ-406, ИЛ-407, ИЛ-408, ИЛ-409, ИЛ-410, ИЛ-411, ИЛ-412, ИЛ-413, ИЛ-414, ИЛ-415, ИЛ-416, ИЛ-417, ИЛ-418, ИЛ-419, ИЛ-420, ИЛ-421, ИЛ-422, ИЛ-423, ИЛ-424, ИЛ-425, ИЛ-426, ИЛ-427, ИЛ-428, ИЛ-429, ИЛ-430, ИЛ-431, ИЛ-432, ИЛ-433, ИЛ-434, ИЛ-435, ИЛ-436, ИЛ-437, ИЛ-438, ИЛ-439, ИЛ-440, ИЛ-441, ИЛ-442, ИЛ-443, ИЛ-444, ИЛ-445, ИЛ-446, ИЛ-447, ИЛ-448, ИЛ-449, ИЛ-450, ИЛ-451, ИЛ-452, ИЛ-453, ИЛ-454, ИЛ-455, ИЛ-456, ИЛ-457, ИЛ-458, ИЛ-459, ИЛ-460, ИЛ-461, ИЛ-462, ИЛ-463, ИЛ-464, ИЛ-465, ИЛ-466, ИЛ-467, ИЛ-468, ИЛ-469, ИЛ-470, ИЛ-471, ИЛ-472, ИЛ-473, ИЛ-474, ИЛ-475, ИЛ-476, ИЛ-477, ИЛ-478, ИЛ-479, ИЛ-480, ИЛ-481, ИЛ-482, ИЛ-483, ИЛ-484, ИЛ-485, ИЛ-486, ИЛ-487, ИЛ-488, ИЛ-489, ИЛ-490, ИЛ-491, ИЛ-492, ИЛ-493, ИЛ-494, ИЛ-495, ИЛ-496, ИЛ-497, ИЛ-498, ИЛ-499, ИЛ-500, ИЛ-501, ИЛ-502, ИЛ-503, ИЛ-504, ИЛ-505, ИЛ-506, ИЛ-507, ИЛ-508, ИЛ-509, ИЛ-510, ИЛ-511, ИЛ-512, ИЛ-513, ИЛ-514, ИЛ-515, ИЛ-516, ИЛ-517, ИЛ-518, ИЛ-519, ИЛ-520, ИЛ-521, ИЛ-522, ИЛ-523, ИЛ-524, ИЛ-525, ИЛ-526, ИЛ-527, ИЛ-528, ИЛ-529, ИЛ-530, ИЛ-531, ИЛ-532, ИЛ-533, ИЛ-534, ИЛ-535, ИЛ-536, ИЛ-537, ИЛ-538, ИЛ-539, ИЛ-540, ИЛ-541, ИЛ-542, ИЛ-543, ИЛ-544, ИЛ-545, ИЛ-546, ИЛ-547, ИЛ-548, ИЛ-549, ИЛ-550, ИЛ-551, ИЛ-552, ИЛ-553, ИЛ-554, ИЛ-555, ИЛ-556, ИЛ-557, ИЛ-558, ИЛ-559, ИЛ-560, ИЛ-561, ИЛ-562, ИЛ-563, ИЛ-564, ИЛ-565, ИЛ-566, ИЛ-567, ИЛ-568, ИЛ-569, ИЛ-570, ИЛ-571, ИЛ-572, ИЛ-573, ИЛ-574, ИЛ-575, ИЛ-576, ИЛ-577, ИЛ-578, ИЛ-579, ИЛ-580, ИЛ-581, ИЛ-582, ИЛ-583, ИЛ-584, ИЛ-585, ИЛ-586, ИЛ-587, ИЛ-588, ИЛ-589, ИЛ-590, ИЛ-591, ИЛ-592, ИЛ-593, ИЛ-594, ИЛ-595, ИЛ-596, ИЛ-597, ИЛ-598, ИЛ-599, ИЛ-600, ИЛ-601, ИЛ-602, ИЛ-603, ИЛ-604, ИЛ-605, ИЛ-606, ИЛ-607, ИЛ-608, ИЛ-609, ИЛ-610, ИЛ-611, ИЛ-612, ИЛ-613, ИЛ-614, ИЛ-615, ИЛ-616, ИЛ-617, ИЛ-618, ИЛ-619, ИЛ-620, ИЛ-621, ИЛ-622, ИЛ-623, ИЛ-624, ИЛ-625, ИЛ-626, ИЛ-627, ИЛ-628, ИЛ-629, ИЛ-630, ИЛ-631, ИЛ-632, ИЛ-633, ИЛ-634, ИЛ-635, ИЛ-636, ИЛ-637, ИЛ-638, ИЛ-639, ИЛ-640, ИЛ-641, ИЛ-642, ИЛ-643, ИЛ-644, ИЛ-645, ИЛ-646, ИЛ-647, ИЛ-648, ИЛ-649, ИЛ-650, ИЛ-651, ИЛ-652, ИЛ-653, ИЛ-654, ИЛ-655, ИЛ-656, ИЛ-657, ИЛ-658, ИЛ-659, ИЛ-660, ИЛ-661, ИЛ-662, ИЛ-663, ИЛ-664, ИЛ-665, ИЛ-666, ИЛ-667, ИЛ-668, ИЛ-669, ИЛ-670, ИЛ-671, ИЛ-672, ИЛ-673, ИЛ-674, ИЛ-675, ИЛ-676, ИЛ-677, ИЛ-678, ИЛ-679, ИЛ-680, ИЛ-681, ИЛ-682, ИЛ-683, ИЛ-684, ИЛ-685, ИЛ-686, ИЛ-687, ИЛ-688, ИЛ-689, ИЛ-690, ИЛ-691, ИЛ-692, ИЛ-693, ИЛ-694, ИЛ-695, ИЛ-696, ИЛ-697, ИЛ-698, ИЛ-699, ИЛ-700, ИЛ-701, ИЛ-702, ИЛ-703, ИЛ-704, ИЛ-705, ИЛ-706, ИЛ-707, ИЛ-708, ИЛ-709, ИЛ-710, ИЛ-711, ИЛ-712, ИЛ-713, ИЛ-714, ИЛ-715, ИЛ-716, ИЛ-717, ИЛ-718, ИЛ-719, ИЛ-720, ИЛ-721, ИЛ-722, ИЛ-723, ИЛ-724, ИЛ-725, ИЛ-726, ИЛ-727, ИЛ-728, ИЛ-729, ИЛ-730, ИЛ-731, ИЛ-732, ИЛ-733, ИЛ-734, ИЛ-735, ИЛ-736, ИЛ-737, ИЛ-738, ИЛ-739, ИЛ-740, ИЛ-741, ИЛ-742, ИЛ-743, ИЛ-744, ИЛ-745, ИЛ-746, ИЛ-747, ИЛ-748, ИЛ-749, ИЛ-750, ИЛ-751, ИЛ-752, ИЛ-753, ИЛ-754, ИЛ-755, ИЛ-756, ИЛ-757, ИЛ-758, ИЛ-759, ИЛ-760, ИЛ-761, ИЛ-762, ИЛ-763, ИЛ-764, ИЛ-765, ИЛ-766, ИЛ-767, ИЛ-768, ИЛ-769, ИЛ-770, ИЛ-771, ИЛ-772, ИЛ-773, ИЛ-774, ИЛ-775, ИЛ-776, ИЛ-777, ИЛ-778, ИЛ-779, ИЛ-780, ИЛ-781, ИЛ-782, ИЛ-783, ИЛ-784, ИЛ-785, ИЛ-786, ИЛ-787, ИЛ-788, ИЛ-789, ИЛ-790, ИЛ-791, ИЛ-792, ИЛ-793, ИЛ-794, ИЛ-795, ИЛ-796, ИЛ-797, ИЛ-798, ИЛ-799, ИЛ-800, ИЛ-801, ИЛ-802, ИЛ-803, ИЛ-804, ИЛ-805, ИЛ-806, ИЛ-807, ИЛ-808, ИЛ-809, ИЛ-810, ИЛ-811, ИЛ-812, ИЛ-813, ИЛ-814, ИЛ-815, ИЛ-816, ИЛ-817, ИЛ-818, ИЛ-819, ИЛ-820, ИЛ-821, ИЛ-822, ИЛ-823, ИЛ-824, ИЛ-825, ИЛ-826, ИЛ-827, ИЛ-828, ИЛ-829, ИЛ-830, ИЛ-831, ИЛ-832, ИЛ-833, ИЛ-834, ИЛ-835, ИЛ-836, ИЛ-837, ИЛ-838, ИЛ-839, ИЛ-840, ИЛ-841, ИЛ-842, ИЛ-843, ИЛ-844, ИЛ-845, ИЛ-846, ИЛ-847, ИЛ-848, ИЛ-849, ИЛ-850, ИЛ-851, ИЛ-852, ИЛ-853, ИЛ-854, ИЛ-855, ИЛ-856, ИЛ-857, ИЛ-858, ИЛ-859, ИЛ-860, ИЛ-861, ИЛ-862, ИЛ-863, ИЛ-864, ИЛ-865, ИЛ-866, ИЛ-867, ИЛ-868, ИЛ-869, ИЛ-870, ИЛ-871, ИЛ-872, ИЛ-873, ИЛ-874, ИЛ-875, ИЛ-876, ИЛ-877, ИЛ-878, ИЛ-879, ИЛ-880, ИЛ-881, ИЛ-882, ИЛ-883, ИЛ-884, ИЛ-885, ИЛ-886, ИЛ-887, ИЛ-888, ИЛ-889, ИЛ-890, ИЛ-891, ИЛ-892, ИЛ-893, ИЛ-894, ИЛ-895, ИЛ-896, ИЛ-897, ИЛ-898, ИЛ-899, ИЛ-900, ИЛ-901, ИЛ-902, ИЛ-903, ИЛ-904, ИЛ-905, ИЛ-906, ИЛ-907, ИЛ-908, ИЛ-909, ИЛ-910, ИЛ-911, ИЛ-912, ИЛ-913, ИЛ-914, ИЛ-915, ИЛ-916, ИЛ-917, ИЛ-918, ИЛ-919, ИЛ-920, ИЛ-921, ИЛ-922, ИЛ-923, ИЛ-924, ИЛ-925, ИЛ-926, ИЛ-927, ИЛ-928, ИЛ-929, ИЛ-930, ИЛ-931, ИЛ-932, ИЛ-933, ИЛ-934, ИЛ-935, ИЛ-936, ИЛ-937, ИЛ-938, ИЛ-939, ИЛ-940, ИЛ-941, ИЛ-942, ИЛ-943, ИЛ-944, ИЛ-945, ИЛ-946, ИЛ-947, ИЛ-948, ИЛ-949, ИЛ-950, ИЛ-951, ИЛ-952, ИЛ-953, ИЛ-954, ИЛ-955, ИЛ-956, ИЛ-957, ИЛ-958, ИЛ-959, ИЛ-960, ИЛ-961, ИЛ-962, ИЛ-963, ИЛ-964, ИЛ-965, ИЛ-966, ИЛ-967, ИЛ-968, ИЛ-969, ИЛ-970, ИЛ-971, ИЛ-972, ИЛ-973, ИЛ-974, ИЛ-975, ИЛ-976, ИЛ-977, ИЛ-978, ИЛ-979, ИЛ-980, ИЛ-981, ИЛ-982, ИЛ-983, ИЛ-984, ИЛ-985, ИЛ-986, ИЛ-987, ИЛ-988, ИЛ-989, ИЛ-990, ИЛ-991, ИЛ-992, ИЛ-993, ИЛ-994, ИЛ-995, ИЛ-996, ИЛ-997, ИЛ-998, ИЛ-999, ИЛ-1000, ИЛ-1001, ИЛ-1002, ИЛ-1003, ИЛ-1004, ИЛ-1005, ИЛ-1006, ИЛ-1007, ИЛ-1008, ИЛ-1009, ИЛ-1010, ИЛ-1011, ИЛ-1012, ИЛ-1013, ИЛ-1014, ИЛ-1015, ИЛ-1016, ИЛ-1017, ИЛ-1018, ИЛ-1019, ИЛ-1020, ИЛ-1021, ИЛ-1022, ИЛ-1023, ИЛ-1024, ИЛ-1025, ИЛ-1026, ИЛ-1027, ИЛ-1028, ИЛ-1029, ИЛ-1030, ИЛ-1031, ИЛ-1032, ИЛ-1033, ИЛ-1034, ИЛ-1035, ИЛ-1036, ИЛ-1037, ИЛ-1038, ИЛ-1039, ИЛ-1040, ИЛ-1041, ИЛ-1042, ИЛ-1043, ИЛ-1044, ИЛ-1045, ИЛ-1046, ИЛ-1047, ИЛ-1048, ИЛ-1049, ИЛ-1050, ИЛ-1051, ИЛ-1052, ИЛ-1053, ИЛ-1054, ИЛ-1055, ИЛ-1056, ИЛ-1057, ИЛ-1058, ИЛ-1059, ИЛ-1060, ИЛ-1061, ИЛ-1062, ИЛ-1063, ИЛ-1064, ИЛ-1065, ИЛ-1066, ИЛ-1067, ИЛ-1068, ИЛ-1069, ИЛ-1070, ИЛ-1071, ИЛ-1072, ИЛ-1073, ИЛ-1074, ИЛ-1075, ИЛ-1076, ИЛ-1077, ИЛ-1078, ИЛ-1079, ИЛ-1080, ИЛ-1081, ИЛ-1082, ИЛ-1083, ИЛ-1084, ИЛ-1085, ИЛ-1086, ИЛ-1087, ИЛ-1088, ИЛ-1089, ИЛ-1090, ИЛ-1091, ИЛ-1092, ИЛ-1093, ИЛ-1094, ИЛ-1095, ИЛ-1096, ИЛ-1097, ИЛ-1098, ИЛ-1099, ИЛ-1100, ИЛ-1101, ИЛ-1102, ИЛ-1103, ИЛ-1104, ИЛ-1105, ИЛ-1106, ИЛ-1107, ИЛ-1108, ИЛ-1109, ИЛ-1110, ИЛ-1111, ИЛ-1112, ИЛ-1113, ИЛ-1114, ИЛ-1115, ИЛ-1116, ИЛ-1117, ИЛ-1118, ИЛ-1119, ИЛ-1120, ИЛ-1121, ИЛ-1122, ИЛ-1123, ИЛ-1124, ИЛ-1125, ИЛ-1126, ИЛ-1127, ИЛ-1128, ИЛ-1129, ИЛ-1130, ИЛ-1131, ИЛ-1132, ИЛ-1133, ИЛ-1134, ИЛ-1135, ИЛ-1136, ИЛ-1137, ИЛ-1138, ИЛ-1139, ИЛ-1140, ИЛ-1141, ИЛ-1142, ИЛ-1143, ИЛ-1144, ИЛ-1145, ИЛ-1146, ИЛ-1147, ИЛ-1148, ИЛ-1149, ИЛ-1150, ИЛ-1151, ИЛ-1152, ИЛ-1153, ИЛ-1154, ИЛ-1155, ИЛ-1156, ИЛ-1157, ИЛ-1158, ИЛ-1159, ИЛ-1160, ИЛ-1161, ИЛ-1162, ИЛ-1163, ИЛ-1164, ИЛ-1165, ИЛ-1166, ИЛ-1167, ИЛ-1168, ИЛ-1169, ИЛ-1170, ИЛ-1171, ИЛ-1172, ИЛ-1173, ИЛ-1174, ИЛ-1175, ИЛ-1176, ИЛ-1177, ИЛ-1178, ИЛ-1179, ИЛ-1180, ИЛ-1181, ИЛ-1182, ИЛ-1183, ИЛ-1184, ИЛ-1185, ИЛ-1186, ИЛ-1187, ИЛ-1188, ИЛ-1189, ИЛ-1190, ИЛ-1191, ИЛ-1192, ИЛ-1193, ИЛ-1194, ИЛ-1195, ИЛ-1196, ИЛ-1197, ИЛ-1198, ИЛ-1199, ИЛ-1200, ИЛ-1201, ИЛ-1202, ИЛ-1203, ИЛ-1204, ИЛ-1205, ИЛ-1206, ИЛ-1207, ИЛ-1208, ИЛ-1209, ИЛ-1210, ИЛ-1211, ИЛ-1212, ИЛ-1213, ИЛ-1214, ИЛ-1215, ИЛ-1216, ИЛ-1217, ИЛ-1218, ИЛ-1219, ИЛ-1220, ИЛ-1221, ИЛ-1222, ИЛ-1223, ИЛ-1224, ИЛ-1225, ИЛ-1226, ИЛ-1227, ИЛ-1228, ИЛ-1229, ИЛ-1230, ИЛ-1231, ИЛ-1232, ИЛ-1233, ИЛ-1234, ИЛ-1235, ИЛ-1236, ИЛ-1237, ИЛ-1238, ИЛ-1239, ИЛ-1240, ИЛ-1241, ИЛ-1242, ИЛ-1243, ИЛ-1244, ИЛ-1245, ИЛ-1246, ИЛ-1247, ИЛ-1248, ИЛ-1249, ИЛ-1250, ИЛ-1251, ИЛ-1252, ИЛ-1253, ИЛ-1254, ИЛ-1255, ИЛ-1256, ИЛ-1257, ИЛ-1258, ИЛ-1259, ИЛ-1260, ИЛ-1261, ИЛ-1262, ИЛ-1263, ИЛ-1264, ИЛ-1265, ИЛ-1266, ИЛ-1267, ИЛ-1268, ИЛ-1269, ИЛ-1270, ИЛ-1271, ИЛ-1272, ИЛ-1273, ИЛ-1274, ИЛ-1275, ИЛ-1276, ИЛ-1277, ИЛ-1278, ИЛ-1279, ИЛ-1280, ИЛ-1281, ИЛ-1282, ИЛ-1283, ИЛ-1284, ИЛ-1285, ИЛ-1286, ИЛ-1287, ИЛ-1288, ИЛ-1289, ИЛ-1290, ИЛ-1291, ИЛ-1292, ИЛ-1293, ИЛ-1294, ИЛ-1295, ИЛ-1296, ИЛ-1297, ИЛ-1298, ИЛ-1299, ИЛ-1300, ИЛ-1301, ИЛ-1302, ИЛ-1303, ИЛ-1304, ИЛ-1305, ИЛ-1306, ИЛ-1307, ИЛ-1308, ИЛ-1309, ИЛ-1310, ИЛ-1311, ИЛ-1312, ИЛ-1313, ИЛ-1314, ИЛ-1315, ИЛ-1316, ИЛ-1317, ИЛ-1318, ИЛ-1319, ИЛ-1320, ИЛ-1321, ИЛ-1322, ИЛ-1323, ИЛ-1324, ИЛ-1325, ИЛ-1326, ИЛ-1327, ИЛ-1328, ИЛ-1329, ИЛ-1330, ИЛ-1331, ИЛ-1332, ИЛ-1333, ИЛ-1334, ИЛ-1335, ИЛ-1336, ИЛ-1337, ИЛ-1338, ИЛ-1339, ИЛ-1340, ИЛ-1341, ИЛ-1342, ИЛ-1343, ИЛ-1344, ИЛ-1345, ИЛ-1346, ИЛ-1347, ИЛ-1348, ИЛ-1349, ИЛ-1350, ИЛ-1351, ИЛ-1352, ИЛ-1353, ИЛ-1354, ИЛ-1355, ИЛ-1356, ИЛ-1357, ИЛ-1358, ИЛ-1359, ИЛ-1360, ИЛ-1361, ИЛ-1362, ИЛ-1363, ИЛ-1364, ИЛ-1365, ИЛ-1366, ИЛ-1367, ИЛ-1368, ИЛ-1369, ИЛ-1370, ИЛ-1371, ИЛ-1372, ИЛ-1373, ИЛ-1374, ИЛ-1375, ИЛ-1376, ИЛ-1377, ИЛ-1378, ИЛ-1379, ИЛ-1380, ИЛ-1381, ИЛ-1382, ИЛ-1383, ИЛ-1384, ИЛ-1385, ИЛ-1386, ИЛ-1387, ИЛ-1388, ИЛ-1389, ИЛ-1390, ИЛ-1391, ИЛ-1392, ИЛ-1393, ИЛ-1394, ИЛ-1395, ИЛ-1396, ИЛ-1397, ИЛ-1398, ИЛ-1399, ИЛ-1400, ИЛ-1401, ИЛ-1402, ИЛ-1403, ИЛ-1404, ИЛ-1405, ИЛ-1406, ИЛ-1407, ИЛ-1408, ИЛ-1409, ИЛ-1410, ИЛ-1411, ИЛ-1412, ИЛ-1413, ИЛ-1414, ИЛ-1415, ИЛ-1416, ИЛ-1417, ИЛ-1418, ИЛ-1419, ИЛ-1420, ИЛ-1421, ИЛ-1422, ИЛ-1423, ИЛ-1424, ИЛ-1425, ИЛ-1426, ИЛ-1427, ИЛ-1428, ИЛ-1429, ИЛ-1430, ИЛ-1431, ИЛ-1432, ИЛ-1433, ИЛ-1434, ИЛ-1435, ИЛ-1436, ИЛ-1437, ИЛ-1438, ИЛ-1439, ИЛ-1440, ИЛ-1441, ИЛ-1442, ИЛ-1443, ИЛ-1444, ИЛ-1445, ИЛ-1446, ИЛ-1447, ИЛ-1448, ИЛ-1449, ИЛ-1450, ИЛ-1451, ИЛ-1452, ИЛ-1453, ИЛ-1454, ИЛ-1455, ИЛ-1456, ИЛ-1457, ИЛ-1458, ИЛ-1459, ИЛ-1460, ИЛ-1461, ИЛ-1462, ИЛ-1463, ИЛ-1464, ИЛ-1465, ИЛ-1466, ИЛ-1467, ИЛ-1468, ИЛ-1469, ИЛ-1470, ИЛ-1471, ИЛ-1472, ИЛ-1473, ИЛ-1474, ИЛ-1475, ИЛ-1476, ИЛ-1477, ИЛ-1478, ИЛ-1479, ИЛ-1480, ИЛ-1481, ИЛ-1482, ИЛ-1483, ИЛ-1484, ИЛ-1485, ИЛ-1486, ИЛ-1487, ИЛ-1488, ИЛ-1489, ИЛ-1490, ИЛ-1491, ИЛ-1492, ИЛ-1493, ИЛ-1494, ИЛ-1495, ИЛ-1496, ИЛ-1497, ИЛ-1498, ИЛ-1499, ИЛ-1500, ИЛ-1501, ИЛ-1502, ИЛ-1503, ИЛ-1504, ИЛ-1505, ИЛ-1506, ИЛ-1507, ИЛ-1508, ИЛ-1509, ИЛ-1510, ИЛ-1511, ИЛ-1512, ИЛ-1513, ИЛ-1514, ИЛ-1515, ИЛ-1516, ИЛ-1517, ИЛ-1518, ИЛ-1519, ИЛ-1520, ИЛ-1521, ИЛ-1522, ИЛ-1523, ИЛ-1524, ИЛ-1525, ИЛ-1526, ИЛ-1527, ИЛ-1528, ИЛ-1529, ИЛ-1530, ИЛ-1531, ИЛ-1532, ИЛ-1533, ИЛ-1534, ИЛ-1535, ИЛ-1536, ИЛ-1537, ИЛ-1538, ИЛ-1539, ИЛ-1540, ИЛ-1541, ИЛ-1542, ИЛ-1543, ИЛ-1544, ИЛ-1545, ИЛ-1546, ИЛ-1547, ИЛ-1548, ИЛ-1549, ИЛ-1550, ИЛ-1551, ИЛ-1552, ИЛ-1553, ИЛ-1554, ИЛ-1555, ИЛ-1556, ИЛ-1557, ИЛ-1558, ИЛ-1559, ИЛ-1560, ИЛ-1561, ИЛ-1562, ИЛ-1563, ИЛ-1564, ИЛ-1565, ИЛ-1566, ИЛ-1567, ИЛ-1568, ИЛ-1569, ИЛ-1570, ИЛ-1571, ИЛ-1572, ИЛ-1573, ИЛ-1574, ИЛ-1575, ИЛ-1576, ИЛ-1577, ИЛ-1578, ИЛ-1579, ИЛ-1580, ИЛ-1581, ИЛ-1582, ИЛ-1583, ИЛ-1584, ИЛ-1585, ИЛ-1586, ИЛ-1587, ИЛ-1588, ИЛ-1589, ИЛ-1590, ИЛ-1591, ИЛ-1592, ИЛ-1593, ИЛ-1594, ИЛ-1595, ИЛ-1596

крови поможет оценить воспалительный статус пациента, отследить прогрессирование заболевания и стратифицировать пациентов.

Список литературы

1. Yongzhi X. COVID-19-associated cytokine storm syndrome and diagnostic principles: an old and new Issue // *Emerging microbes & infections*. 2021. Vol. 10 (1). P. 266–276. DOI: 10.1080/22221751.2021.1884503.
2. Aziz M., Fatima R., Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: a meta-analysis // *Journal of medical virology*. 2020. Vol. 92 (11). P. 2283–2285. DOI: 10.1002/jmv.25948.
3. Yang Y., Shen C., Li J., Yuan J., Wei J., Huang F., Wang F., Li G., Li Y., Xing L., Peng L., Yang M., Cao M., Zheng H., Wu W., Zou R., Li D., Xu Z., Wang H., Zhang M., Zhang Z., Gao G.F., Jiang C., Liu L., Liu Y. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19 // *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2020. Vol. 146 (1). P. 119–127. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.027.
4. Pierce C.A., Preston-Hurlburt P., Dai Y., Aschner C.B., Cheshenko N., Galen B., Garforth S.J., Herrera N.G., Jangra R.K., Morano N.C., Orner E., Sy S., Chandran K., Dziura J., Almo S.C., Ring A., Keller M.J., Herold K.C., Herold B.C. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients // *Science translational medicine*. 2020. Vol. 7, Is.12 (564). DOI: 10.1126/scitranslmed.abd5487.
5. Ozsurekci Y., Aykac K., Er A.G., Halacli B., Arasli M., Oygur P.D., Gürlevik S., Cura Yayla B.C., Karakaya J., Alp A., Topeli A., Cengiz A.B., Akova M., Ceyhan M. Predictive value of cytokine/chemokine responses for the disease severity and management in children and adult cases with COVID-19 // *Journal of medical virology*. 2021. Vol. 93 (5). P. 2828–2837. DOI: 10.1002/jmv.26683.
6. Consiglio C.R., Cotugno N., Sardh F., Pou C., Amodio D., Rodriguez L., Tan Z., Zicari S., Ruggiero A., Pascucci G.R., Santilli V., Campbell T., Bryceson Y., Eriksson D., Wang J., Marchesi A., Lakshmikanth T., Campana A., Villani A., Rossi P. CACTUS Study Team; Landegren N., Palma P., Brodin P. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19 // *Cell*. 2020. Vol. 12, Is. 183 (4). P. 968–981. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016.
7. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China // *Pediatrics*. 2020. Vol. 145 (6). DOI: 10.1542/peds.2020-0702.
8. Graff K., Smith C., Silveira L., Jung S., Curran-Hays S., Jarjour J., Carpenter L., Pickard K., Mattiucci M., Fresia J., McFarland E.J., Dominguez S.R., Abuogi L. Risk Factors for Severe COVID-

19 in Children // *The Pediatric infectious disease journal*. 2021. Vol. 1, Is. 40 (4). P. 137–145. DOI: 10.1097/INF.0000000000003043.

9. DeBiasi R.L., Song X., Delaney M., Bell M., Smith K., Pershad J., Ansusinha E., Hahn A., Hamdy R., Harik N., Hanisch B., Jantusch B., Koay A., Steinhorn R., Newman K., Wessel D. Severe Coronavirus Disease-2019 in Children and Young Adults in the Washington, DC, Metropolitan Region // *The Journal of pediatrics*. 2020. Vol. 223. P. 199–203. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.05.007.

10. Ouldali N., Yang D.D., Madhi F., Levy M., Gaschignard J., Craiu I., Guiddir T., Schweitzer C., Wiedemann A., Lorrot M., Romain A.S., Garraffo A., Haas H., Rouget S., de Pontual L., Aupiais C., Martinot A., Toubiana J., Dupic L., Minodier P., Passard M., Belot A., Levy C., Béchet S., Jung C., Sarakbi M., Ducrocq S., Danekova N., Jhaouat I., Vignaud O., Garrec N., Caron E., Cohen R., Gajdos V., Angoulvant F.; investigator group of the PANDOR study. Factors Associated With Severe SARS-CoV-2 Infection // *Pediatrics*. 2021. Vol. 147 (3). DOI: 10.1542/peds.2020-023432.

11. Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Бацунов О.К., Коробова З.Р., Кузнецова Р.Н., Рубинштейн А.А., Станевич О.В., Лебедева А.А., Воробьев Е.А., Воробьева С.В., Куликов А.Н., Гаврилова Е.Г., Певцов Д.Э., Полушин Ю.С., Шлык И.В., Тотолян А.А. Прогнозная значимость специфических цитокинов в отношении летального исхода COVID-19 // *Инфекция и иммунитет*. 2022. Т. 12. № 5. С. 859–868. DOI: 10.15789/2220-7619-PVO-2043.

12. Убайдуллаев С.А., Шамсутдинова М.И., Исмаилова А.А., Мустанов Й.Г., Таджиева З.М., Шамсутдинов М.М., Собитходжаева С.У., Нуралиева Г.С., Холбоева Г.Б., Шер Л.В., Адылов Д.Г., Ильчибаева А.Б., Алимова Д.Б., Касимова М.С. Цитокины как предикторы тяжести заболевания у пациентов с COVID-19 // *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2022. № 1. С. 129–134.

13. Hong M.Z., Qiu R., Chen W., Lin H., Xing Q.Q., Dong X., Pan J.S., Li Q. Different clinical features of children and adults in regional outbreak of Delta COVID-19 // *BMC infectious diseases*. 2022. Vol. 8, Is. 22 (1). P. 728. DOI: 10.1186/s12879-022-07707-6.

14. Karadeniz H., Avanoğlu Güler A., Özger H.S., Yıldız P.A., Erbaş G., Bozdayı G., Deveci Bulut T., Gülbahar Ö., Yapar D., Küçük H., Öztürk M.A., Tufan A. The Prognostic Value of Lung Injury and Fibrosis Markers, KL-6, TGF- β 1, FGF-2 in COVID-19 Patients // *Biomarker insights*. 2022. Vol. 7, Is. 17. DOI: 10.1177/11772719221135443.

15. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L., Corneau A., Boussier J., Smith N., Péré H., Charbit B., Bondet V., Chenevier-Gobeaux C., Breillat P., Carlier N., Gauzit R., Morbieu C., Pène F., Marin N., Roche N., Szwebel T.A., Merklings S.H., Treluyer J.M., Veyer D., Mouthon L., Blanc C., Tharaux P.L., Rozenberg F., Fischer A., Duffy D., Rieux-Laucat F., Kernéis S., Terrier B. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients // *Science*. 2020. Vol. 7, Is. 369 (6504). P. 718–724. DOI: 10.1126/science.abc6027.

16. Qian G., Zhang Y., Xu Y., Hu W., Hall I.P., Yue J., Lu H., Ruan L., Ye M., Mei J. Reduced inflammatory responses to SARS-CoV-2 infection in children presenting to hospital with COVID-19 in China // *EClinicalMedicine*. 2021. Vol. 34, Is. 100831. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100831.
17. Lee J.S., Park S., Jeong H.W., Ahn J.Y., Choi S.J., Lee H., Choi B., Nam S.K., Sa M., Kwon J.S., Jeong S.J., Lee H.K., Park S.H., Park S.H., Choi J.Y., Kim S.H., Jung I., Shin E.C. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19 // *Science immunology*. 2020. Vol. 10, Is. 5 (49). DOI: 10.1126/sciimmunol.abd1554.