

# Содержание некоторых цитокинов и хемокинов сыворотки крови при коронавирусной инфекции у детей

В.Н.Перегоедова, И.К.Богомолова, А.А.Бабкин, П.П.Терешков

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Российская Федерация

**Цель.** Определить концентрацию некоторых цитокинов и хемокинов сыворотки крови в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции у детей.

**Пациенты и методы.** Обследованы 33 ребенка 4–17 лет с коронавирусной инфекцией, из них 25 детей с легким течением (1-я группа, средний возраст 11 [6,5; 14] лет) и 8 детей со среднетяжелой формой заболевания (2-я группа, средний возраст 11 [8; 13] лет). Контрольная группа – 30 здоровых детей аналогичного возраста (10 [6; 12] лет). Всем детям при поступлении определяли в сыворотке крови, следующие цитокины и хемокины: интерлейкины IL-1 $\beta$ , -2, -4, -6, -8, -10, -12p70, -17A, интерферон-индуцированный белок (IP-10), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Концентрацию цитокинов и хемокинов оценивали методом проточной флюориметрии с использованием тест-системы LEGENDplex<sup>TM</sup> Human Essential Immune Response Panel (BioLegend, США). Полученные данные обработаны с применением пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, license No Z125-3301-14, США).

**Результаты.** Установлено, что сывороточная концентрация цитокинов и хемокинов IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-12p70, IL-17A, IP-10 и MCP-1 у детей независимо от степени тяжести COVID-19 увеличена по сравнению с контрольной группой. Пациенты со среднетяжелой формой заболевания имели более высокие уровни IL-12p70 и MCP-1 сыворотки крови по сравнению с легкими случаями. ROC-анализ показал, что два из изученных маркеров (IL-12p70 и MCP-1) могут предсказывать среднетяжелое течение коронавирусной инфекции у детей.

**Заключение.** Исследование IL-12p70 и MCP-1 в сыворотке крови может служить дополнительным диагностическим критерием оценки тяжести воспалительного процесса при коронавирусной инфекции у детей.

**Ключевые слова:** дети, коронавирусная инфекция, тяжесть заболевания, хемокин, цитокин, COVID-19, SARS-CoV-2

**Для цитирования:** Перегоедова В.Н., Богомолова И.К., Бабкин А.А., Терешков П.П. Содержание некоторых цитокинов и хемокинов сыворотки крови при коронавирусной инфекции у детей. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(2): 16–22. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-16-22

## Levels of some serum cytokines and chemokines in children with coronavirus infection

V.N.Peregoedova, I.K.Bogomolova, A.A.Babkin, P.P.Tereshkov

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

**Objective.** To measure serum levels of some cytokines and chemokines in children depending on the severity of coronavirus infection.

**Patients and methods.** We examined 33 children aged 4 to 17 years with coronavirus infection, including 25 patients with mild disease (Group 1; mean age 11 [6.5; 14] years) and 8 children with moderate disease (Group 2; mean age 11 [8; 13] years). The control group comprised 30 healthy children matched for age (mean age 10 [6; 12] years). The following cytokines and chemokines were measured in all study participants using the LEGENDplex<sup>TM</sup> Human Essential Immune Response Panel (BioLegend, USA): interleukins (IL)-1 $\beta$ , -2, -4, -6, -8, -10, -12p70, -17A, interferon-induced protein (IP-10), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Data analysis was performed using the IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, license No Z125-3301-14, USA).

**Results.** We found that children with coronavirus infection had elevated serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-12p70, IL-17A, IP-10, and MCP-1 regardless of their disease severity compared to controls. Patients with moderate disease demonstrated higher serum levels of IL-12p70 and MCP-1 compared to those with mild disease. The ROC-analysis showed that IL-12p70 and MCP-1 can predict moderate course of coronavirus infection in children.

**Conclusion.** Serum levels of IL-12p70 and MCP-1 can be used as an additional diagnostic marker to estimate the inflammation severity in children with coronavirus infection.

**Key words:** children, coronavirus infection, disease severity, chemokine, cytokine, COVID-19, SARS-CoV-2

**For citation:** Peregoedova V.N., Bogomolova I.K., Babkin A.A., Tereshkov P.P. Levels of some serum cytokines and chemokines in children with coronavirus infection. *Vopr. prakt. pediatr.* (Clinical Practice in Pediatrics). 2022; 17(2): 16–22. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-16-22

### Для корреспонденции:

Перегоедова Валентина Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии лечебного и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии

Адрес: 672090, Чита, ул. Горького, 39А

Телефон: (3022) 35-43-24 доб. 164

E-mail: v.peregoedova@mail.ru

Статья поступила 24.02.2021 г., принята к печати 29.04.2022 г.

### For correspondence:

Valentina N. Peregoedova, MD, PhD, assistant of the department of pediatrics of the medical and dental faculties, of the Chita State Medical Academy

Address: 39a Gorky str., Chita, 672000, Russian Federation

Phone: (3022) 35-43-24 ext. 164

E-mail: v.peregoedova@mail.ru

The article was received 24.02.2021, accepted for publication 29.04.2022

**П**андемия коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19), вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), является серьезной проблемой не только общественного здравоохранения, но и врачей практического звена. Эпидемиологические исследования показали, что среди детей заболеваемость и тяжесть клинических проявлений коронавирусной инфекции существенно ниже, чем у взрослых [1, 2].

Секреция цитокинов в ответ на внедрение вируса играет важную защитную роль за счет перепрограммирования клеточного метаболизма [3]. Индуцированная вирусом избыточная продукция цитокинов, так называемая гиперцитокинемия, определяет уровень заболеваемости и смертности при некоторых вирусных инфекциях, таких как грипп типа А подтипов H1N1, H5N1 и H7N9 [4]. Опубликованы данные, что гипериндукция провоспалительных цитокинов первостепенна и в прогрессировании заболевания у пациентов, инфицированных коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) [5], коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) [6]. При этом существует мнение, что критерием дисрегуляции иммунной системы служит не уровень гиперцитокинемии отдельно взятого медиатора, а именно дисбаланс цитокинов оппозитных пулов [7].

Установлено, что и при коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, центральным патогенетическим механизмом является высвобождение многочисленных цитокинов с разнонаправленными эффектами. Так, по информации Jamilloux Y., основное значение интерферона (IFN) I типа и интерлейкина-7 (IL-7) заключается в купировании воспаления, тогда как IL-1 $\beta$ , IL-6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) оказывают провоспалительное действие [8].

В ряде исследований описана гиперактивация иммунного ответа за счет аномально высоких уровней различных цитокинов и хемокинов у взрослых с COVID-19 [3, 9, 10], известная как «цитокиновый шторм», приводящая к чрезмерной воспалительной реакции и ухудшающая прогноз заболевания [11]. Так, высокий уровень IL-6 сыворотки крови взрослых сопряжен с тяжестью течения коронавирусной инфекции, развитием острой дыхательной недостаточности [12]. Содержание IL-2, -7, -10, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (GCSF), интерферон-индуцированного белка (IP-10), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), макрофагальный белок воспаления 1 $\alpha$  (MIP-1A) и TNF- $\alpha$  выше у пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии [13].

Ряд авторов представили данные о низких концентрациях IL-6, TNF- $\alpha$ , IP-10 и высоких значениях IL-17A, IFN- $\gamma$  у детей с легким течением коронавирусной инфекции по сравнению с тяжелыми исходами у взрослых [14, 15]. При детском мультисистемном воспалительном синдроме описано повышение провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , -6, -8, -10, -17 и IFN- $\gamma$  [16].

Таким образом, учитывая опубликованные разнонаправленные результаты о цитокиновом профиле у взрослых и детей, представляет научный интерес исследование ряда цитокинов и хемокинов как потенциальных маркеров тяжести заболевания при коронавирусной инфекции у детей.

**Цель:** определить концентрацию некоторых цитокинов и хемокинов сыворотки крови в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции у детей.

### Пациенты и методы

Выполнено одномоментное исследование 33 детей с коронавирусной инфекцией в возрасте от 4 до 17 лет, госпитализированных в ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы, на базе которой развернут первый моностационар для оказания медицинской помощи больным с коронавирусной инфекцией на территории Забайкальского края, за период с 1 апреля по 31 июля 2020 г. Среди заболевших 15 (45,5%) мальчиков и 18 (54,5%) девочек.

Критерии включения в исследование:

- наличие коронавирусной инфекции (лабораторная верификация SARS-CoV-2);
- информированное добровольное согласие родителей ребенка и пациентов, достигших 15-летнего возраста и старше, на участие в исследовании;
- возраст от 4 до 17 лет.

Критерии невключения в исследование:

- отсутствие лабораторной верификации SARS-CoV-2;
- отсутствие добровольного информированного согласия родителей ребенка и пациентов, достигших 15-летнего возраста и старше, на участие в исследовании;
- возраст младше 4 лет и старше 17 лет.

Группы сформированы согласно рабочим критериям тяжести течения коронавирусной инфекции у детей [14]: 1-я группа – 25 (76%) больных с легким течением, средний возраст 11 [6,5; 14] лет; 2-я группа – 8 (24%) пациентов со среднетяжелой формой заболевания, средний возраст 11 [8; 13] лет. Средние сроки от начала клинических проявлений до момента госпитализации составили 5 [3; 7] дней.

У 60% детей с легким течением коронавирусной инфекции отсутствовало лечение до поступления в стационар (табл. 1). При этом пациенты со среднетяжелой формой заболевания до момента госпитализации в 4,8 раза чаще принимали иммуностропные препараты в возрастных дозировках согласно инструкции производителя ( $\chi^2 = 8,02$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0,046$ ).

В контрольную группу включены 30 детей аналогичного возраста – 10 [6; 12] лет, I группы здоровья. Набор в контрольную группу осуществлен в Центре здоровья ГУЗ «Детский клинический медицинский центр» г. Читы в тот же период времени после профилактического осмотра врача-педиатра. Мальчики и девочки составили 16 (53,3%) и 14 (46,7%) соответственно.

Дизайн исследования и форма информированного согласия были рассмотрены и утверждены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», получено информированное добровольное согласие родителей ребенка и пациентов, достигших 15-летнего возраста и старше, на участие в исследовании.

Диагностика коронавируса SARS-CoV-2 осуществлялась с помощью полимеразной цепной реакции в мазках со слизистой оболочки рото- и носоглотки.

Таблица 1. Характеристика лечения коронавирусной инфекции на догоспитальном этапе  
 Table 1. Characteristics of therapy for coronavirus infection before hospitalization

Лечение	Исследуемые группы / Groups				Тестовая статистика, df = 2 / Test statistics, df = 2
	1-я группа / Group 1 (n = 25)		2-я группа / Group 2 (n = 8)		
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	
Отсутствие лечения / No treatment	15	60,0	1	12,5	$\chi^2 = 5,47; p = 0,02$
Назначение иммуностимулирующих препаратов, в т.ч. / Immunotropic agents, including:	10	40,0	7	87,5	
умифеновира / umifenovir	5	20,0	4	50,0	$\chi^2 = 2,75; p = 0,1$
интерферона $\alpha$ -2b / interferon $\alpha$ -2b	5	20,0	2	25,0	$\chi^2 = 0,09; p = 0,76$
меглумина акридоната / meglumine acridonacetate	0	0,0	1	12,5	$\chi^2 = 3,22; p = 0,07$

Образцы сыворотки крови пациентов собраны в течение 72 часов от момента госпитализации. Концентрацию 12 цитокинов и хемокинов (IL-1 $\beta$ , -2, -4, -6, -8, -10, -12p70, -17A, IP-10, MCP-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) в сыворотке крови оценивали методом проточной флуориметрии на проточном цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter, США) с использованием коммерческой тест-системы LEGENDplex™ Human Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Образцы сыворотки крови здоровых детей использовались в качестве контроля для сравнения. Лабораторные исследования выполнены в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Дизайн исследования: проведено одномоментное исследование.

При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [18, 19]. Нормальность распределения признаков, учитывая численность исследуемых групп менее 50 человек, оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Так как во всех исследуемых группах распределение признаков отличалось от нормального, полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]. Для сравнения трех независимых исследуемых групп по одному количественному признаку использовали ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису (H).

Затем, при наличии статистически значимых различий, проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони ( $p < 0,017$ ). Для определения силы корреляционной связи между исследуемыми параметрами применяли коэффициент Спирмена ( $\rho$ ). Силу связи между исследуемыми показателями определяли по шкале Чеддока. Для установления диагностической ценности значимых исследуемых биомаркеров проведен ROC-анализ. Статистическая обработка результатов исследования осуществлена с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, license No Z125-3301-14, США) [20].

### Результаты исследования и их обсуждение

Как представлено в табл. 2, при легком и среднетяжелом течении коронавирусной инфекции обнаружены более высокие значения IL-1 $\beta$ , -2, -4, -12p70, -17A, IP-10, MCP-1 по сравнению с контрольной группой.

Содержание IL-1 $\beta$  в 1-й группе достоверно увеличено в 2,12 [1,99; 2,39] раза ( $U = 0,0, p < 0,001$ ), во 2-й – в 2,57 [1,91; 3,32] раза ( $U = 28,0, p < 0,001$ ) против группы контроля. Между тем различий в уровне IL-1 $\beta$  в исследуемых клинических группах не зарегистрировано ( $U = 78,0, p = 0,37$ ).

У детей с легким течением коронавирусной инфекции показатели IL-2, ответственного за распространение и дифференцировку различных субпопуляций Т-клеток, оказались выше уровня контрольной группы в 1,69 [1,36; 1,82] раза ( $U = 149,5, p < 0,001$ ). В группе со среднетяжелой формой COVID-19 концентрация IL-2 в 2,03 [1,52; 2,36] раза

Таблица 2. Содержание цитокинов и хемокинов сыворотки крови в исследуемых группах  
 Table 2. Serum levels of cytokines and chemokines in the groups analyzed

Исследуемый цитокин, пг/мл / Cytokine, pg/mL	Группа контроля / Control group (n = 30)	Исследуемые группы /		Тестовая статистика, df = 2 / Test statistics, df = 2
		1-я группа / Group 1 (n = 25)	2-я группа / Group 2 (n = 8)	
IL-1 $\beta$	18,1 [17,3; 19,2]	38,4 [38,3; 41,3]	46,5 [36,7; 57,4]	$H = 41,3; p < 0,001$
IL-2	5,8 [5,6; 6,3]	9,8 [8,6; 10,2]	11,8 [9,6; 13,2]	$H = 20,1; p < 0,001$
IL-4	9,2 [8,9; 9,9]	15,5 [12,9; 15,5]	15,7 [14,5; 17,7]	$H = 23,7; p < 0,001$
IL-6	14,0 [13,8; 15,8]	11,4 [11,0; 11,5]	11,0 [8,9; 11,2]	$H = 13,2; p = 0,001$
IL-8	18,7 [18,7; 21,5]	17,4 [16,1; 17,8]	21,8 [20,7; 24,9]	$H = 6,4; p = 0,04$
IL-10	6,5 [6,1; 7,6]	5,4 [5,2; 5,6]	7,0 [5,6; 7,5]	$H = 2,4; p = 0,29$
IL-12p70	2,3 [2,3; 2,8]	1,8 [1,6; 1,8]	3,2 [2,6; 3,4]	$H = 12,6; p = 0,002$
IL-17A	1,7 [1,6; 1,9]	2,1 [2,1; 2,3]	2,3 [2,2; 2,6]	$H = 10,5; p = 0,005$
IP-10	59,9 [54,0; 62,3]	199,6 [180,4; 219,3]	284,7 [235,2; 427,8]	$H = 44,3; p < 0,001$
MCP-1	57,7 [50,7; 57,7]	74,6 [73,9; 78,4]	179,6 [126,6; 214,9]	$H = 23,6; p < 0,001$
TNF- $\alpha$	8,6 [7,6; 8,7]	7,1 [7,1; 8,9]	7,1 [5,9; 8,9]	$H = 0,5; p < 0,79$
IFN- $\gamma$	26,0 [25,1; 31,9]	24,9 [22,8; 25,9]	31,1 [25,5; 33,9]	$H = 0,8; p = 0,66$

( $U = 29,0$ ,  $p = 0,001$ ) превышала контрольные параметры, но не различалась от степени тяжести заболевания ( $U = 66,0$ ,  $p = 0,16$ ).

Значения IL-4 в 1-й и 2-й группах превышали таковые контрольной группы в 1,68 [1,30; 1,74] раза ( $U = 141,0$ ,  $p < 0,001$ ) и 1,71 [1,46; 1,99] раза ( $U = 10,0$ ,  $p < 0,001$ ) соответственно. При этом различия в содержании IL-4, обеспечивающего адаптивный иммунитет и играющего ведущую роль в иммунной регуляции, от степени тяжести коронавирусной инфекции у детей не зарегистрировано ( $U = 76,0$ ,  $p = 0,33$ ).

Уровень главного провоспалительного медиатора индукции острофазового ответа – IL-6, приводящего к местным и системным изменениям, включая лихорадку, активацию лейкоцитов и гемодинамические эффекты, у детей как с легким, так и со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции оказался достоверно ниже параметров контрольной группы – в 1,23 [1,20; 1,44] раза ( $U = 188,0$ ,  $p = 0,002$ ) и 1,27 [1,23; 1,78] раза ( $U = 46,0$ ,  $p = 0,007$ ). В то же время различия в количестве IL-6 в зависимости от степени тяжести COVID-19 не установлено ( $U = 84,5$ ,  $p = 0,52$ ).

Во 2-й группе концентрация IL-12p70, регулирующего дифференцировку Т-лимфоцитов хелперов, выше аналогичного показателя контрольной группы в 1,39 [0,93; 1,48] раза ( $U = 86,0$ ,  $p = 0,24$ ), однако разница не является статистически значимой. Вместе с тем уровень IL-12p70 в сыворотке крови увеличивается по мере утяжеления коронавирусной инфекции, превышая параметры детей с легкой степенью COVID-19 в 1,78 [1,44; 2,13] раза ( $U = 28,0$ ,  $p = 0,002$ ).

Повышенная продукция IL-17A, действующего непосредственно на гладкие мышцы и респираторный эпителий с развитием гиперреактивности бронхов, отмечается в обеих группах – в 1,24 [1,11; 1,44] раза ( $U = 223,0$ ,  $p = 0,001$ ) и 1,35 [1,16; 1,63] раза ( $U = 50,0$ ,  $p = 0,001$ ) относительно показателей контрольной группы. В то же время нами не установлено отличий параметров IL-17A сыворотки крови детей в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции в сравниваемых группах ( $U = 68,0$ ,  $p = 0,19$ ).

При легком течении заболевания содержание IP-10 выше контрольных значений в 3,33 [2,90; 4,06] раза ( $U = 15,0$ ,  $p < 0,001$ ). Также выявлено увеличение концентрации IP-10 у детей со среднетяжелыми формами COVID-19 в 4,75 [3,77; 7,92] раза ( $U = 0,0$ ,  $p < 0,001$ ) по сравнению с аналогичными данными контрольной группы. Между тем статистически значимых различий количества IP-10 в зависимости от тяжести течения коронавирусной инфекции у детей не выявлено ( $U = 66,0$ ,  $p = 0,16$ ).

Наблюдалось увеличение количества MCP-1 в 1-й и 2-й группах соответственно в 1,29 [1,28; 1,54] раза ( $U = 97,0$ ,  $p < 0,001$ ) и 3,11 [2,50; 4,24] раза ( $U = 50,0$ ,  $p = 0,001$ ) относительно контрольных параметров. Кроме того, концентрация MCP-1 сыворотки крови при коронавирусной инфекции со среднетяжелым течением оказалась в 2,41 [1,64; 2,91] раза ( $U = 50,0$ ,  $p = 0,04$ ) выше, чем при легкой форме.

Концентрация IL-12p70 и MCP-1 оказалась заметно выше в среднетяжелых случаях, чем в легких, что расценено как синдром избыточного высвобождения цитокинов, определяющий тяжесть течения коронавирусной инфекции.

Таким образом, так называемый цитокиновый шторм, как чрезмерный иммунный ответ организма на внедрение инфекционного патогенного агента, в том числе при коронавирусной инфекции, связан с высокими уровнями цитокинов и обширным повреждением тканей [9–11]. У некоторых детей может развиваться гипертрофическая реакция, аналогичная той, что наблюдается у взрослых.

Один из основных провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  имеет короткий период полураспада в сыворотке крови и редко выделяется в периферическую кровь. По данным Jamilloux Y., высокие цифры IL-1 $\beta$  отмечены у взрослых пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 [8]. Полученные нами данные, вероятно, свидетельствуют о высокой продукции IL-1 $\beta$  у детей с коронавирусной инфекцией независимо от степени тяжести, на что указывают и другие авторы [21].

Высокая концентрация IL-2 независимо от тяжести COVID-19 зафиксирована у взрослых, что расценено как реакция иммунной системы, направленная на предотвращение развития лимфопении и истощения Т-клеток, аналогичные результаты получены нами [13]. Кроме того исследования взрослых пациентов с коронавирусной инфекцией выявили повышение уровня IL-4, что расценено как часть цитокинового шторма, связанного с тяжелыми респираторными симптомами [3, 10]. При этом в работе Shafiek H.K. не обнаружено значительных различий в уровнях IL-2 и IL-4 у детей с COVID-19 по сравнению с контрольной группой [22].

Низкие значения IL-6, установленные в нашем исследовании, возможно, обусловлены отсутствием в выборке пациентов с тяжелым течением заболевания. Так, в работе Sun D. IL-6 значительно увеличен у двух детей, которые оставались в отделении интенсивной терапии в критическом состоянии свыше 20 дней [23]. Waltuch T. et al. представили результаты повышенного содержания IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  у детей с мультисистемным воспалительным синдромом [24]. Многочисленными исследованиями у взрослых доказано, что повышенный уровень IL-6 у пациентов с COVID-19 может коррелировать с вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 в крови [8], ускорять воспалительный процесс, способствуя развитию цитокинового шторма [3, 25], иметь прогностическое значение тяжести заболевания [12, 26] и риск неблагоприятного клинического исхода [27]. Высокий уровень IL-6 в плазме взрослых пациентов идентифицирован как ранний биомаркер повреждения легких, необходимости длительной механической вентиляции легких [10].

IL-10, как сообщается в литературных источниках, сопряжен с тяжестью заболевания у взрослых [10], при этом в нашем исследовании содержание противовоспалительного цитокина IL-10 не отличалось от контрольных данных.

Высокая концентрация IL-17A у детей при коронавирусной инфекции, полученная нами, не противоречит информации Leija-Martínez J.J. et al., которые представили информацию, что уровень IL-17A выше у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми взрослыми [28]. Описано, что IL-17A способствует выработке хемокинов в эпителиальных клетках бронхов человека, тем самым привлекая нейтрофилы и усугубляя воспаление дыхательных путей [29].

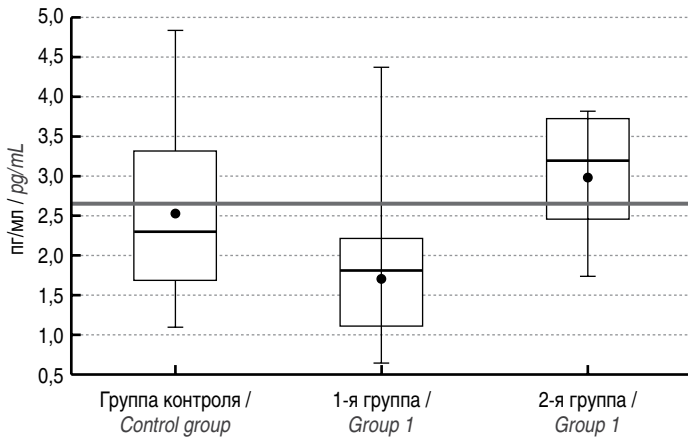


Рис. 1. Уровень IL-12p70 в сыворотке крови детей исследуемых групп.

Fig. 1. Serum level of IL-12p70 in the two groups.

Ключевая роль IP-10 в регулировании иммунного ответа при коронавирусной инфекции заключается в активации и привлечении в воспаленные ткани лейкоцитов, моноцитов и NK-клеток, что усугубляет повреждение легких и определяет тяжесть течения заболевания [9, 13]. Jia R. в своей работе более низкую концентрацию (186,92 пг/мл) сывороточного IP-10 у детей с коронавирусной инфекцией по сравнению с взрослыми объясняет меньшей воспалительной реакцией и, соответственно, легкими клиническими проявлениями, что совпадает с нашими данными [30].

Независимо от тяжести течения коронавирусной инфекции показатели TNF- $\alpha$  сыворотки крови существенно не различались от лиц контрольной группы и находились в пределах допустимых значений. При этом отмечено, что уровни TNF- $\alpha$  в сыворотке крови взрослых пациентов с коронавирусной инфекцией повышены и нарастают при более тяжелом течении болезни [13].

Количество IFN- $\gamma$  сыворотки крови не зависело от тяжести течения коронавирусной инфекции у детей и не изменялось относительно параметров контрольной группы. Подобные результаты получены во время вспышек SARS-CoV и MERS-CoV, что объяснялось подавлением коронавирусами интерфероновый ответ [8]. В то же время Huang S. et al. обнаружили повышенный уровень IFN- $\gamma$  сыворотки крови у взрослых с COVID-19 и расценили это как последствия активации клеток Th1 и Th2 [13].

Наши результаты совпадают с данными Mann E.R., где высокие уровни MCP-1 в острый период расценены как нарушение регуляции функции и миграции моноцитов у пациентов с тяжелым течением заболевания [31]. Пациенты, которым требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии, имеют более высокие концентрации MCP-1, что может означать истощение иммунных клеток, продуцирующих этот медиатор, а также позволяет предположить, что цитокиновый шторм связан с тяжестью заболевания [31, 32].

Приведенные данные о содержании IL-12p70 в сыворотке крови при COVID-19 получены в основном у взрослых [5, 33] и мало изучены в детской практике. При этом нами установлены высокие показатели IL-12p70, значимые для развития среднетяжелого течения коронавирусной инфекции у детей.

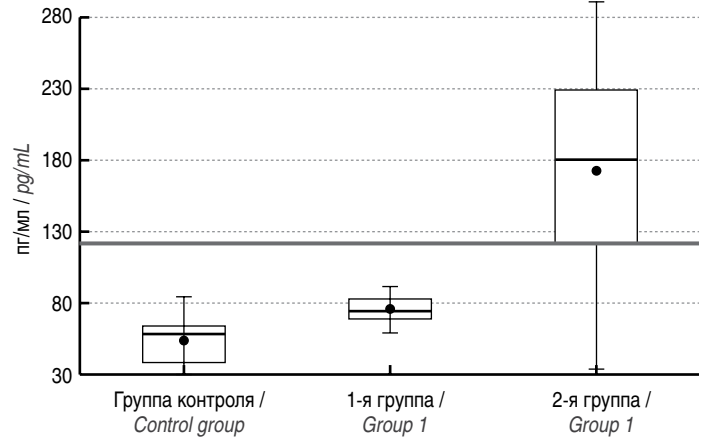


Рис. 2. Уровень MCP-1 в сыворотке крови детей исследуемых групп.

Fig. 2. Serum level of MCP-1 in the two groups.

В результате проведения ROC-анализа определено, что действительно значимыми маркерами, позволяющими дифференцировать среднетяжелое течение с развитием пневмонии и легкие формы коронавирусной инфекции, являются IL-12p70 и MCP-1. Пороговым уровнем IL-12p70 (рис. 1), свидетельствующим о развитии среднетяжелого течения COVID-19, является значение  $\geq 2,7$  пг/мл (AUC = 0,86, 95% ДИ [0,68; 1,0],  $p = 0,002$ ). Пороговым уровнем MCP-1 (рис. 2) является значение  $\geq 122$  пг/мл (AUC = 0,75, 95% ДИ [0,45; 1,0],  $p = 0,036$ ).

Между тем, несмотря на одинаковую чувствительность и специфичность исследуемых маркеров (Se = 0,75 и Sp = 1,0), наиболее информативным в рамках ранней диагностики среднетяжелого течения коронавирусной инфекции у детей служит IL-12p70 (AUC<sub>IL-12p70</sub> = 0,86 vs AUC<sub>MCP-1</sub> = 0,75). Сопоставимость чувствительности и специфичности, вероятно, объясняется наличием умеренной корреляционной связи ( $\rho = 0,46$ ,  $p = 0,007$ ).

## Заключение

При коронавирусной инфекции у детей наблюдались иммунные сдвиги за счет увеличения содержания IL-1 $\beta$ , -2, -4, -12p70, -17A, IP-10 и MCP-1 сыворотки крови независимо от степени тяжести COVID-19. Повышенная концентрация IL-12p70 и MCP-1 сыворотки крови может служить независимым предиктором среднетяжелого течения коронавирусной инфекции у детей. Значения TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  сыворотки крови не зависели от тяжести течения коронавирусной инфекции и не выходили за границы параметров контрольной группы.

## Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

## Financial support

No financial support has been provided for this work.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

### Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

### Литература / References

1. Oualha M, Bendavid M, Berteloot L, Corsia A, Lesage F, Vedrenne M, et al. Severe and fatal forms of COVID-19 in children. *Arch Pediatr.* 2020;27(5):235-238. DOI: 10.1016/j.arcped.2020.05.010
2. Геппе НА, Афанасьева ОИ, Заплатников АЛ, Кондюрина ЕГ. Коронавирусная инфекция у детей. Вопросы практической педиатрии. 2020;15(5):73-86. / Geppe NA, Afanasyeva OI, Zaplatnikov AL, Kondyurina EG. Coronavirus infection in children. *Vopr. prakt. pediatrii. (Clinical Practice in Pediatrics).* 2020;15(5):73-86. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-73-86 (In Russian).
3. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;54:62-75. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001
4. Chan MC, Cheung CY, Chui WH, Tsao SW, Nicholls JM, Chan YO, et al. Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells. *Respir Res.* 2005;6(1):135. DOI: 10.1186/1465-9921-6-135
5. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136(1):95-103. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x
6. Mahallawi WH, Khabour OF, Zhang Q, Makhdoum HM, Suliman BA. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine.* 2018;104:8-13. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.01.025
7. Семинский ИЖ, Серебrenникова СН, Гузовская ЕВ, Семёнов НВ. Роль цитокинов в патогенезе заболеваний (Сообщение 1). Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014;8:30-33. / Seminskiy IZh, Serebrennikova SN, Guzovskaya EV, Semenov NV. The role of cytokines in the pathogenesis of diseases (Part 1). *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2014;8:30-33. (In Russian).
8. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102567. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102567
9. Chi Y, Ge Y, Wu B, Zhang W, Wu T, Wen T, et al. Serum Cytokine and Chemokine Profile in Relation to the Severity of Coronavirus Disease 2019 in China. *J Infect Dis.* 2020;222(5):746-754. DOI: 10.1093/infdis/jiaa363
10. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1123-1130. DOI: 10.1080/22221751.2020.1770129
11. Ragab D, Salah Eldin H, Taimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol.* 2020;11:1446. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01446
12. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):382-383. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.04.002
13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
14. Pierce CA, Preston-Hurlburt P, Dai Y, Aschner CB, Cheshenko N, Galen B, et al. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. *Sci Transl Med.* 2020;12(564):eabd5487. DOI: 10.1126/scitranslmed.abd5487
15. Ozsurekci Y, Aykac K, Er AG, Halacli B, Arasli M, Oygur PD, et al. Predictive value of cytokine/chemokine responses for the disease severity and management in children and adult cases with COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(5):2828-2837. DOI: 10.1002/jmv.26683
16. 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.e7. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016
17. Методические рекомендации: особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей; версия 2 (утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации 03.07.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. Адрес: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020\\_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8\\_COVID-19\\_v2](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2) / Methodological recommendations: features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children; version 2 (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on 03.07.2020). Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. Available at: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020\\_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8\\_COVID-19\\_v2](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2) (In Russian).
18. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication, 2011. Available at: <https://www.icjme.org>
19. Lang T, Altman D. Statistical analyses and methods in the published literature or the SAMPL guidelines. *Int J Nurs Stud.* 2014;52(1):1-11. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006
20. Мудров ВА. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. Забайкальский медицинский вестник. 2020;1:140-150. / Mudrov VA. Statistical analysis algorithms of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikal Medical Bulletin.* 2020;1:140-150. DOI: 10.5248/5/19986173\_2020\_1\_140 (In Russian).
21. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020;369(6504):718-724. DOI: 10.1126/science.abc6027
22. Shafiek HK, El Lateef HMA, Boraey NF, Nashat M, Abd-Elrehim GAB, Abouzeid H, et al. Cytokine profile in Egyptian children and adolescents with COVID-19 pneumonia: A multicenter study. *Pediatr Pulmonol.* 2021 Sep 18. DOI: 10.1002/ppul.25679
23. Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr.* 2020;16(3):251-259. DOI: 10.1007/s12519-020-00354-4
24. Waltuch T, Gill P, Zinns LE, Whitney R, Tokarski J, Tsung JW, et al. Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2020;38(10):2246.e3-2246.e6. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.058
25. Kempuraj D, Selvakumar GP, Ahmed ME, Raikwar SP, Thangavel R, Khan A, et al. COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. *Neuroscientist.* 2020;26(5-6):402-414. DOI: 10.1177/1073858420941476
26. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* 2020;111:102452. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102452

27. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. Clin Infect Dis. 2020; Apr 17;ciaa449. DOI: 10.1093/cid/ciaa449
28. Leija-Martínez JJ, Huang F, Del-Río-Navarro BE, Sánchez-Muñoz F, Muñoz-Hernández O, Giacoman-Martínez A, et al. IL-17A and TNF- $\alpha$  as potential biomarkers for acute respiratory distress syndrome and mortality in patients with obesity and COVID-19. Med Hypotheses. 2020;144:109935. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109935
29. Casillo GM, Mansour AA, Raucci F, Saviano A, Mascolo N, Iqbal AJ, et al. Could IL-17 represent a new therapeutic target for the treatment and/or management of COVID-19-related respiratory syndrome? Pharmacol Res. 2020;156:104791. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104791
30. Jia R, Wang X, Liu P, Liang X, Ge Y, Tian H, et al. Mild Cytokine Elevation, Moderate CD4<sup>+</sup> T Cell Response and Abundant Antibody Production in Children with COVID-19. Virol Sin. 2020;35(6):734-743. DOI: 10.1007/s12250-020-00265-8
31. Mann ER, Menon M, Knight SB, Konkel JE, Jagger C, Shaw TN, et al; NIH Respiratory TRC, Feldmann M; CIRCO., Grainger JR, Hussell T. Longitudinal immune profiling reveals key myeloid signatures associated with COVID-19. Sci Immunol. 2020 Sep 17;5(51):eabd6197. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd6197
32. Chen Y, Wang J, Liu C, Su L, Zhang D, Fan J, et al. IP-10 and MCP-1 as biomarkers associated with disease severity of COVID-19. Mol Med. 2020;26(1):97. DOI: 10.1186/s10020-020-00230-x
33. Young BE, Ong SWX, Ng LFP, Anderson DE, Chia WN, Chia PY, et al. Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research team. Viral dynamics and immune correlates of COVID-19 disease severity. Clin Infect Dis. 2020;ciaa1280. DOI: 10.1093/cid/ciaa1280

#### Информация о соавторах:

Богомолова Ирина Кимовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии лечебного и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии  
E-mail: bogomolova\_ik@mail.ru

Бабкин Артём Александрович, ассистент кафедры педиатрии Читинской государственной медицинской академии  
E-mail: aa-babkin@mail.ru

Терешков Павел Петрович, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии  
E-mail: tpp6915@mail.ru

#### Information about co-authors:

Irina K. Bogomolova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the department of pediatrics of the medical and dental faculties of the Chita State Medical Academy  
E-mail: bogomolova\_ik@mail.ru

Artem A. Babkin, associate professor of the Pediatric Department of Postgraduate training of Chita State Medical Academy  
E-mail: aa-babkin@mail.ru

Pavel P. Tereshkov, Senior researcher, laboratory of experimental and clinical biochemistry and immunology, research institute of molecular medicine of Chita State Medical Academy  
E-mail: tpp6915@mail.ru

Электронная версия

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### Изменения в системе липопероксидации при базовой терапии экзогенно-конституционального ожирения у подростков разного пола

Цель исследования, результаты которого опубликованы в первом номере журнала «Вопросы детской диетологии» за 2022 год было выявить изменения параметров липопероксидации и компонентов антиоксидантной защиты на фоне базовой немедикаментозной терапии экзогенно-конституционального ожирения у подростков разного пола.

Обследованы 46 подростков 12–17 лет с ожирением до и после проведения немедикаментозной терапии. Группу сравнения составили 36 здоровых подростков. Проведен анализ содержания продуктов липопероксидации – диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ), ТБК-активных продуктов и активности факторов антиоксидантной защиты: общей антиокислительной активности (АОА), уровня  $\alpha$ -токоферола, ретинола, восстановленного и окисленного глутатионов (GSH, GSSG), их соотношения (GSH/GSSG), активности супероксиддисмутазы (СОД). Использованы спектрофотометрические и флуориметрические методы исследования.

Сравнение с контролем результатов юношей-подростков с ожирением показало более низкие значения первичных продуктов липопероксидации – ДК (в 1,35 раза ниже,  $p = 0,001$ ), а также факторов антиоксидантной защиты: общей АОА (в 1,16 раза ниже,  $p = 0,036$ ) и активности СОД (в 1,49 раза ниже,  $p < 0,0001$ ), на фоне повышенного уровня вторичных продуктов – КД и СТ (в 1,42 раза выше,  $p = 0,046$ ). Проведение базовой терапии у юношей-подростков не привело к нормализации исследуемых показателей. В группе девушек-подростков с экзогенно-конституциональным ожирением относительно контроля значимо ниже были значения общей АОА (в 1,4 раза,  $p = 0,0001$ ), активности СОД (в 1,42 раза,  $p < 0,0001$ ) и  $\alpha$ -токоферола (в 1,33 раза,  $p = 0,012$ ). После курса базовой терапии наблюдалось повышение уровня GSSG (в 1,14 раза,  $p = 0,029$ ).

Показано наличие негативных изменений в состоянии про- и антиоксидантного статуса у подростков с ожирением, которое не нормализовалось после курса базовой терапии. Актуальной становится дополнительная фармакологическая коррекция путем назначения препаратов антиоксидантного действия.

Даренская М.А., Рычкова Л.В., Колесников С.И., Кравцова О.В.,  
Семенова Н.В., Бричагина А.С., Колесникова Л.И.

Изменения в системе липопероксидации при базовой терапии  
экзогенно-конституционального ожирения у подростков разного пола.

Вопросы детской диетологии. 2022; 20(1): 5–11.

DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-5-11

Источник: www.phdynasty.ru