

ГРИПП У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ПАРАМЕТРЫ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ

Казанцева Е.Д.,
Петрова А.Г.,
Даренская М.А.,
Москалева Е.В.,
Рычкова Л.В.,
Семенова Н.В.

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Казанцева Екатерина Дмитриевна,
e-mail: kat.smile7@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Введение. Болезни органов дыхания занимают ведущее место в структуре патологии детского возраста. Удельный вес гриппа и острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) среди всех инфекционных болезней составляет 90 %. В литературе описаны гендерные различия в иммунном ответе при респираторных инфекциях у детей, однако существует пробел в описании цитокинового профиля у детей с гриппом.

Цель исследования. Провести анализ клинических и лабораторных показателей, а также параметров цитокинового профиля у детей с гриппом.

Материал и методы. Проведено одномоментное сравнительное исследование с участием 50 детей от 1 года до 11 лет с диагнозом грипп, которые находились на стационарном лечении в ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» с декабря 2018 по январь 2019 г. Определялись клинические, лабораторные особенности течения гриппа у детей, продолжительность лечения. Концентрация цитокинов интерлейкина (IL) 1 β , IL-4, IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли α (TNF- α , tumor necrosis factor α), интерферона (INF) α , INF- γ и высокочувствительного C-реактивного белка (СРБ) в плазме крови определялась методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностических тест-систем производства «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на анализаторе Мультискан EX (Thermo Electron, Германия). Контрольную группу составляли практически здоровые дети без признаков ОРВИ ($n = 50$; средний возраст $5,3 \pm 2,6$ года).

Результаты. При сравнении клинико-лабораторных данных и параметров цитокинового профиля у детей с гриппом гендерных различий не выявлено. Отмечается статистически значимое повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , INF- α , а также СРБ, противовоспалительного цитокина IL-4 при гриппе во всех возрастных категориях, в отличие от контрольной группы ($p < 0,05$).

Заключение. Грипп у детей разного пола протекает классически без статистической разницы в клинико-лабораторных показателях и в уровне цитокинов.

Ключевые слова: грипп, клиническая картина, цитокины, дети

Статья поступила: 22.07.2023

Статья принята: 11.12.2023

Статья опубликована: 29.12.2023

Для цитирования: Казанцева Е.Д., Петрова А.Г., Даренская М.А., Москалева Е.В., Рычкова Л.В., Семенова Н.В. Грипп у детей: клинические, лабораторные показатели и параметры цитокинового профиля. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(6): 41-50. doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.5

FLU IN CHILDREN: CLINICAL, LABORATORY INDICATORS AND CYTOKINE PROFILE PARAMETERS

Kazantseva E.D.,
Petrova A.G.,
Darenskaya M.A.,
Moskaleva E.V.,
Rychkova L.V.,
Semenova N.V.

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Ekaterina D. Kazantseva,
e-mail: kat.smile7@yandex.ru

ABSTRACT

Introduction. Respiratory diseases occupy a leading place in the structure of pathology of childhood. The proportion of influenza and acute respiratory viral infections among all infectious diseases is 90 %. The literature describes gender differences in the immune response to respiratory infections in children, but there is a gap in the description of the cytokine profile in children with influenza depending on gender and age.

The aim. To analyze clinical and laboratory parameters as well as cytokine profile parameters in children with influenza.

Materials and methods. A single-stage descriptive study was conducted with the participation of 50 children from 1 to 11 years of age with a diagnosis of influenza who were on inpatient treatment at the Irkutsk Regional Infectious Diseases Clinical Hospital from December 2018 to January 2019. The clinical and laboratory features of the course of influenza in children, the duration of treatment were determined. The concentration of cytokines interleukin (IL) 1 β , IL-4, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interferon alpha and gamma (INF- α , INF- γ) in blood plasma was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using diagnostic test systems manufactured by Vector-Best (Novosibirsk, Russian Federation) on the analyzer Multiscan EX (Thermo Electron, Germany). The control group consisted of practically healthy children without signs of acute respiratory viral infection ($n = 50$; mean age 5.3 ± 2.6 years).

Results. When comparing clinical and laboratory data and cytokine profile parameters in children with influenza, no gender differences were found. There was a statistically significant increase in the level of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , INF- α , as well as CRP, anti-inflammatory cytokine IL-4 in influenza in all age categories, in contrast to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion. Influenza in children of different sexes proceeds classically without a statistical difference in clinical and laboratory parameters and in the level of cytokines.

Key words: flu, clinic, cytokines, children

Received: 22.07.2023
Accepted: 11.12.2023
Published: 29.12.2023

For citation: Kazantseva E.D., Petrova A.G., Darenskaya M.A., Moskaleva E.V., Rychkova L.V., Semenova N.V. Flu in children: Clinical, laboratory indicators and cytokine profile parameters. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(6): 41-50. doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.5

ВВЕДЕНИЕ

Из всей этиологически многообразной группы респираторных вирусных инфекций более серьёзную проблему представляет грипп, который остаётся неконтролируемой глобальной инфекцией, наносящей колоссальный социально-экономический ущерб. По оценке Всемирной организации здравоохранения, гриппом и респираторными заболеваниями ежегодно в мире болеют 100 млн человек (от 5 до 30 % населения земного шара). По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, экономические потери от гриппа и острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) составляют 86 % от всего ущерба, наносимого инфекционными болезнями. Величину ущерба, наносимого гриппом и гриппоподобными инфекциями здоровью населения и экономике любой страны, можно сравнить с таковыми для травматизма, сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований [1].

Маркерами тяжёлого течения пандемического гриппа АН1N1pdm09 у подростков и взрослых людей является повышение в крови концентрации цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (TNF- α , tumor necrosis factor α) и интерлейкин (IL) 6 [2]. Также при пандемическом гриппе, осложнённом пневмонией, но в детском возрасте, наблюдается повышенный синтез провоспалительных медиаторов и снижена концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α [3]. Этим же маркерам отводится ведущая роль в развитии цитокинового шторма у больных гриппом [4, 5].

У детей с избыточной массой тела описаны более высокие концентрации IL-6 в плазме крови и TNF- α в образцах носоглоточных смывов [6, 7]. У этих детей также более высокая заболеваемость и смертность при гриппе и высокий риск развития вторичных бактериальных инфекций [8].

Отмечается одинаковый характер секреции провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6 при гриппе А и В у детей. При гриппе, вызванном вирусом гриппа А, наблюдается продукция цитокинов с преобладанием Th2-воспаления; особенно повышена продукция IL-4, чего нельзя отметить при гриппе В [9].

Существует неодинаковое мнение разных авторов в отношении того, какой вариант вируса гриппа – сезонный или пандемический – преобладает в детском возрасте. Одни авторы пишут, что сезонный грипп чаще вызывает заболевание у детей до 2 лет: особенно тяжело протекает инфекция у детей до 6-месячного возраста; пандемический грипп, наоборот, чаще поражает детей дошкольного возраста, встречается чаще у детей старше 5 лет [10]. Другие авторы отмечают обратное: пандемический вариант гриппа статистически значимо чаще отмечается у детей первого года жизни, сезонный вариант – у детей младшего школьного возраста [11].

Грипп имеет среднетяжёлую форму у детей раннего возраста, и лишь в 16 % случаев отмечено тяжёлое течение заболевания. Из симптомов преобладают катаральное воспаление верхних дыхательных путей и интоксикационный синдром [12].

В клинической картине гриппа у детей встречается ацетонемический синдром – в 26,3 % случаев, а также единичные случаи нейротоксикоза и геморрагического синдрома [13, 14].

На сегодняшний день доказано, что грипп типа А, в особенности подтип вируса, содержащий нейраминидазу N2, связан с более тяжёлым течением инфекции, чаще осложняется присоединением вторичной бактериальной инфекции [15, 16].

При респираторных вирусных инфекциях в механизмы поддержания нарушений гомеостатических процессов активно включается окислительный стресс; при этом антиоксидантные препараты, такие как витамин С, N-ацетилцистеин, кверцетин, глутатион, жирорастворимые витамины и полиненасыщенные жирные кислоты, хорошо себя зарекомендовали в клинических исследованиях при гриппе, пневмонии и других респираторных заболеваниях [17, 18].

У лиц мужского пола отмечается более высокий уровень синтеза провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- α ; у лиц женского пола – высокий уровень синтеза противовоспалительного цитокина IL-10. Гендерные различия в иммунном ответе связывают с гормональным фактором. Высказываются предположения о том, что защита женщин от инфекций связана с провоспалительным эффектом эстрадиола, при этом восприимчивость мужчин к инфекциям связана с иммуносупрессией благодаря эффектам тестостерона, возможно, с участием специфических рецепторов [19].

Наблюдается существенная разница между девочками и мальчиками в концентрации C-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), нейтрофилов при воспалительных процессах у детей с пневмонией, пиелонефритом, бронхолитом [20].

В настоящее время имеется ограниченное количество работ, посвящённых изучению параметров цитокинового профиля у детей с гриппом; недостаточно сведений и о гендерных различиях при острых респираторных вирусных инфекциях у детей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ клинических и лабораторных показателей, а также оценку параметров цитокинового профиля у детей с гриппом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное сравнительное исследование с участием 50 детей в возрасте от 1 года до 11 лет, которые с декабря 2018 по январь 2019 г. находились на стационарном лечении в ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» с диагнозом грипп.

Распределение детей по возрастным группам проводилось по периодизации детского возраста с использованием схемы Н.П. Гундобина: раннее детство – от 1 до 3 лет; дошкольный возраст, среднее детство

или 1-й период детства – от 3 до 7 лет; младший школьный возраст, старшее детство или 2-й период детства – девочки от 7 до 11 лет, мальчики от 7 до 12 лет.

Анализ клинических особенностей течения гриппа у детей проводился с учётом длительности заболевания, количества дней пребывания в стационаре, основного и сопутствующего диагнозов, наличия осложнений, исхода заболевания, наличия в анамнезе вакцинопрофилактики гриппа. Клиническая картина оценивалась по предъявляемым жалобам, наличию, характеру и длительности симптомов ринита, кашля, интоксикации (вялость, отказ от еды, тошнота или рвота на пике лихорадки, общая слабость, нарушение сна) и лихорадки (учитывалось повышение температуры тела от 37,2 до 38,0 °С – субфебрильная лихорадка; от 38,1 до 39,0 °С – фебрильная лихорадка; от 39,1 до 40,0 °С – пиретическая лихорадка), другим клиническим проявлениям (сыпь, судороги, боль в горле, головная, мышечная боли), отклонениям лабораторных показателей общего и биохимического анализов крови и общего анализа мочи при поступлении, объёму и продолжительности инфузионной, противовирусной и антибактериальной лекарственной терапии в течение всего заболевания.

Определение концентрации высокочувствительного СРБ и цитокинов IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α , INF- α , INF- γ в сыворотке крови проводилось методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностических тест-систем производства «Вектор-Бест» (Новосибирск) на микропланшетном фотометре МультисканEX (Thermo Electron, Германия). Забор крови для определения уровня СРБ и цитокинов проводили в первые 3 суток заболевания при поступлении в стационар. Основную группу составили дети с диагнозом грипп ($n = 50$), контрольную группу – 50 практически здоровых детей без признаков ОРВИ или спустя 14 дней после перенесённой острой вирусной инфекции (средний возраст детей – 5,3 \pm 2,6 года). Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (выписка из протокола заседания № 8.4 от 02.11.2018).

Анализ и статистическая обработка информации проводились с помощью программы MS Excel (Microsoft Corp., США) и прикладного пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Подсчёт доверительного интервала с уровнем значимости 95 % (95% ДИ) для частот и долей производился онлайн-калькулятором на ресурсе Vassar Stats: Website for Statistical Computation¹. Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных величин (P), количественные признаки представлены с указанием медианы (Me) и 25-го и 75-го квартилей (Q_{25} – Q_{75}). При анализе качественных признаков проводилась оценка относительной частоты признака (распространённость) P и 95% ДИ. Статистическая значимость межгрупповых различий по качественным признакам оценивалась с помощью критерия χ^2 : при $P_{абс.} < 10$ – с поправкой Йетса, при $P_{абс.} < 5$ – с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Статистическая значимость двух несвязанных групп

оценивалась по критерию Манна – Уитни (U -test). Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез о существовании различий показателей между группами (p) принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой группе распределение по полу было почти равным: доля мальчиков составила 52 % ($n = 26$), девочек – 48 % ($n = 24$). Средний возраст детей – 3 \pm 2,6 года.

Диагноз гриппа лабораторно верифицирован методом полимеразной цепной реакции комплексной диагностикой с типированием штаммов гриппа А/В у 96 % детей ($n = 48$) в группе исследования. В этиологической структуре преобладал серотип гриппа А H1N1sw2009: он определялся в 76 % случаев ($n = 38$). Второе место по частоте выявления занимает грипп АН3N2 – 16 % ($n = 8$). Клинически грипп А был зарегистрирован у 4 % пациентов ($n = 2$), микст-вирусная инфекция грипп АН1N1 + респираторно-синцициальная инфекция – у 2 % ($n = 1$), микст-вирусная инфекция грипп А H1N1 + бока-вирусная инфекция – у 2 % ($n = 1$).

Наряду с основным диагнозом учитывалась сопутствующая патология: острая кишечная инфекция (рота-норовирусной этиологии) – в 16 % случаев ($n = 8$), атопический дерматит – в 2 % ($n = 1$), гипохромная анемия – в 6 % ($n = 3$). Осложнения основного заболевания регистрировались у 30 % пациентов ($n = 15$): синдром ацетонемической рвоты или синдром кетоацидоза – у 12 % ($n = 6$), пневмония – у 16 % ($n = 8$), острый обструктивный бронхит – у 2 % ($n = 1$).

Средняя длительность госпитализации детей в стационаре составила 5 \pm 1,6 дня. При анализе прививочного анамнеза удалось установить, что вакцинопрофилактика гриппа проводилась в 16 % случаев ($n = 8$), не вакцинировались от гриппа 72 % заболевших ($n = 36$), у 12 % пациентов ($n = 6$) сведения о вакцинации отсутствовали.

Клинические особенности течения гриппа у детей оценивались по наличию жалоб и данных объективного осмотра. Распространённость жалоб и клинических проявлений в группе исследования были следующими: гиперемия зева – 96 % ($n = 48$), ринорея – 66 % ($n = 33$), кашель – 84 % ($n = 42$), боль в горле и боль при глотании – 6 % ($n = 3$), боль в животе и жидкий стул – 8 % ($n = 4$), синдром интоксикации – 38 % ($n = 19$), в том числе повышение температуры тела – 92 % ($n = 46$), вялость, сонливость – 44 % ($n = 22$), слабость – 34 % ($n = 17$), рвота – 28 % ($n = 14$), снижение аппетита – 26 % ($n = 13$), головная боль – 8 % ($n = 4$), судороги – 4 % ($n = 2$), боль в ушах и головокружение – в единичных случаях, мышечная и суставная боль ни у кого не отмечалась. При описании характера и продолжительности респираторных симптомов установлено, что у детей с диагнозом грипп преобладали: слизистый насморк – 72 % ($n = 36$) с длительностью проявлений 5 \pm 2,48 дня; кашель сухой – 84 % ($n = 42$) и влажный – 6 % ($n = 3$). Медиана лихорадки составила 38,5 \pm 0,68°, длительность лихорадки – 2 \pm 1,45 дня.

Клиника гриппа у детей соответствует классической картине: преобладают слизистый насморк, сухой кашель,

¹ <http://vassarstats.net/>

лихорадка, гиперемия зева в 96 % случаев. Статистические различия в зависимости от пола ребенка не выявлены как по распространенности клинических проявлений (табл. 1), так и по продолжительности основных симптомов (табл. 2).

При сравнении основных гематологических и биохимических показателей крови и мочи у детей при гриппе также не выявлены различия между гендерными группами (табл. 3).

В эпидемический сезон 2009 г., по данным исследований С.А. Чаваниной и соавт. (2011), среди особенностей сезонного гриппа было отмечено, что больные в 25 % случаев госпитализировались на 6–9-е сутки от начала заболевания, часто на фоне уже развившихся осложнений. Высота лихорадки была больше у детей, больных сезонным гриппом АН1N1 (в среднем 39,2 °С против 37,9 °С – при пандемическом гриппе АН1N1sw2009); выраженную интоксикацию и геморрагический синдром статистически значимо чаще регистрировали при сезонном гриппе АН1N1 [21]. При анализе гематологических изменений была выявлена большая частота лейкоцитоза у пациентов с гриппом АН1N1 (33,3 %) [22], мы же в своём исследовании получили данные о том, что лейкоцитоз у детей с гриппом наблюдался в 6 % случаев, синдром ускоренного СОЭ – в 42 % случаев.

Длительность инфузионной, противовирусной и антибактериальной терапии при гриппе у детей разных полов не имела различий. Все госпитализированные дети выписались с выздоровлением.

Определение концентрации цитокинов и высокочувствительного СРБ у детей с гриппом в первые дни госпитализации проводилось в сравнении с группой здоровых детей, стандартизованной методом «копия – пара». В основе метода лежит подбор для каждой единицы наблюдения исследуемой группы по одному или нескольким признакам, в данном случае – по полу, возрасту; этот способ отбора целесообразно применять для изучения редких явлений. Уровни исследуемых параметров цитокинового профиля и СРБ у здоровых детей находились в диапазоне референсных значений в соответствии с инструкцией производителя тест-систем: СРБ < 5 pg/ml; IL-1β < 11 pg/ml; IL-4 < 4 pg/ml; IL-6 < 10 pg/ml; IL-8 < 12 pg/ml; TNF-α < 6 pg/ml; INF-α < 11 pg/ml; INF-γ < 20 pg/ml. При этом в сыворотке детей с гриппом концентрации IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, TNF-α, INF-α, INF-γ и СРБ значительно превышали верхнюю границу диапазона.

В ряде литературных источников представлены возрастные и половые различия уровней про- и противовоспалительных цитокинов у детей, что важно учитывать при интерпретации параметров цитокинового статуса [2, 21, 23].

ТАБЛИЦА 1
ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ У ДЕТЕЙ С ГРИППОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА (n = 50)

Показатели	Грипп А, мальчики (n = 26)	Грипп А, девочки (n = 24)	P (точный критерий Фишера)
Слизистый ринит	19 (73 %)	17 (70,8 %)	0,554
Сухой кашель	17 (65,4 %)	19 (79,2 %)	0,222
Лихорадка	15 (57,7 %)	22 (91,6 %)	0,539
Интоксикация	10 (38,5 %)	9 (37,5 %)	0,588
Гиперемия зева	25 (96,2 %)	23 (95,8 %)	0,734
Сонливость, вялость	11 (42,3 %)	11 (45,8 %)	0,513
Слабость	9 (34,6 %)	8 (33,3 %)	0,581
Рвота	6 (23,1 %)	7 (29,2 %)	0,433

Примечание. * – различия статистически значимы при p < 0,05.

TABLE 1
MAIN CLINICAL SYMPTOMS IN CHILDREN WITH INFLUENZA DEPENDING ON THE SEX (n = 50)

ТАБЛИЦА 2
ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С ГРИППОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

Длительность симптомов (дни)	Грипп А, мальчики (n = 26) Me (Q25; Q75)	Грипп А, девочки (n = 24) Me (Q25; Q75)	p (U-test)
Ринит	5 (3; 6)	5 (1,5; 5)	0,302
Кашель	5 (4; 6)	5 (4; 7)	0,380
Лихорадка	2 (2; 4,25)	2 (1; 3)	0,482

Примечание. * – различия статистически значимы при p < 0,05.

TABLE 2
DURATION OF THE MAIN CLINICAL INDICATORS IN CHILDREN WITH INFLUENZA DEPENDING ON THE SEX

ТАБЛИЦА 3
ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С ГРИППОМ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

TABLE 3
LABORATORY PARAMETERS IN CHILDREN
WITH INFLUENZA DEPENDING ON THE SEX

Показатели	Грипп А, мальчики (n = 26) Me (Q25; Q75)	Грипп А, девочки (n = 24) Me (Q25; Q75)	p (U-test)
Эритроциты, ×10 ¹²	4,35 (4,06; 4,70)	4,36 (4,07; 4,79)	0,917
Гемоглобин, г/л	120 (113,00; 127,00)	120 (113,25; 127,00)	0,796
Тромбоциты, ×10 ⁹	226 (191,75; 250,75)	226 (187,25; 252,25)	0,358
Лейкоциты, ×10 ⁹	3,57 (2,73; 5,00)	3,59 (2,74; 4,93)	0,796
Палочкоядерные нейтрофилы, ×10 ⁹	1,84 (0,98; 3,34)	1,84 (0,98; 3,16)	0,876
Сегментоядерные нейтрофилы, ×10 ⁹	0,84 (0; 2,27)	0,00 (0,00; 1,37)	0,515
Лимфоциты, ×10 ⁹	1,32 (1,08; 1,89)	1,32 (1,09; 1,88)	0,764
Моноциты, ×10 ⁹	0,43 (0,34; 3,00)	0,48 (0,34; 3,00)	0,287
Эозинофилы, ×10 ⁹	0,03 (0,01; 0,06)	0,03 (0,01; 0,07)	0,392
СОЭ, мм/ч	12 (5,00; 19,00)	12 (5,00; 19,00)	0,179
СРБ, мг/л	17,10 (3,87; 18,30)	15,10 (5,57; 18,10)	0,926
Общий белок, г/л	67,10 (60,25; 70,93)	67,60 (60,63; 70,98)	0,983
Глюкоза, ммоль/л	4,02 (3,52; 4,58)	4,02 (3,54; 4,49)	0,664
АСТ, Ед/л	51,25 (38,15; 68,38)	51,25 (38,36; 67,53)	0,529
АЛТ, Ед/л	15,25 (10,95; 21,25)	15,25 (10,85; 20,95)	0,860
Креатинин, мкмоль/л	44,9 (41,12; 53,15)	45,35 (41,33; 53,25)	0,278
Мочевина, ммоль/л	1,53 (0,00; 3,86)	1,53 (0,00; 3,79)	0,967
Амилаза, Ед/л	0 (0,00; 34,30)	0 (0,00; 35,10)	0,332
Удельный вес мочи, г/л	1020 (1013,75; 1020,00)	1020 (1015; 1020)	0,470
Кетоны в моче, мг/дл	0 (0,00; 0,50)	0 (0,00; 0,50)	0,489

Примечание. АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; * – различия статистически значимы при p < 0,05.

ТАБЛИЦА 4
УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С ГРИППОМ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

TABLE 4
CYTOKINES WITH INFLUENZA
DEPENDING ON THE SEX

Концентрация цитокинов (пг/мл)	Грипп А, мальчики (n = 26) Me (Q25; Q75)	Грипп А, девочки (n = 24) Me (Q25; Q75)	p (U-test)
IL-1β	8,10 (3,25; 12,45)	8,30 (2,75; 21,80)	0,853
IL-4	3,80 (1,95; 6,60)	3,2 (1,92; 4,45)	0,593
IL-6	18,30 (13,42; 32,77)	22,50 (14,20; 41,82)	0,509
IL-8	157,55 (72,02; 233,17)	183,70 (102,85; 287,30)	0,361
TNF-α	2,25 (1,70; 4,03)	2,55 (1,30; 4,52)	0,961
IFN-α	27,35 (4,90; 54,80)	21,4 (13,75; 59,03)	0,838
IFN-γ	1,60 (0,85; 5,50)	1,2 (0,35; 3,17)	0,289

Примечание. * – различия статистически значимы при p < 0,05.

Анализ уровня цитокинов при гриппе у детей разного пола не выявил статистически значимых различий (табл. 4).

ТАБЛИЦА 5
УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ И С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА
У ДЕТЕЙ С ГРИППОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

TABLE 5
CYTOKINES AND CRP LEVELS IN CHILDREN
WITH INFLUENZA DEPENDING ON THE AGE

Показатели	Грипп А, Ме (Q25; Q75)	p (U-test)
IL-1β ¹	5,50 (12,89; 28,64)	0,614
IL-1β ²	6,60 (9,29; 17,26)	0,159
IL-1β ³	14,50 (23,85; 63,29)	0,299
IL-4 ¹	3,60 (1,95; 4,33)	0,470
IL-4 ²	3,35 (2,70; 5,02)	0,792
IL-4 ³	3,45 (1,86; 4,94)	0,760
IL-6 ¹	14,80 (28,59; 63,55)	0,626
IL-6 ²	18,90 (11,00; 20,43)	0,278
IL-6 ³	31,60 (44,40; 117,85)	0,215
IL-8 ¹	119,65 (88,71; 197,13)	0,581
IL-8 ²	199,24 (70,69; 131,32)	0,121
IL-8 ³	247,80 (76,87; 204,04)	0,161
TNF-α ¹	3,15 (3,15; 7,00)	0,277
TNF-α ²	1,75 (1,18; 2,20)	0,769
TNF-α ³	2,70 (15,69; 41,66)	0,117
IFN-γ ¹	2,55 (2,93; 6,51)	0,284
IFN-γ ²	1,20 (2,19; 4,07)	0,953
IFN-γ ³	1,40 (2,75; 7,31)	0,451
IFN-α ¹	31,85 (17,04; 37,86)	0,338
IFN-α ²	17,00 (43,39; 80,61)	0,364
IFN-α ³	45,75 (45,96; 121,99)	0,230
СРБ ¹	14,55 (5,615; 12,477)	0,322
СРБ ²	17,20 (5,84; 10,85)	0,953
СРБ ³	15,25 (5,95; 15,80)	0,439

Примечание. ¹ – возрастная категория детей от 1 года до 2 лет 11 мес. 29 дней (n = 14); ² – возрастная категория детей от 3 лет до 6 лет 11 мес. 29 дней (n = 22); ³ – возрастная категория детей от 7 до 11 лет включительно (n = 14); * – различия статистически значимы при p < 0,05.

Анализ уровня цитокинов и СРБ при гриппе у детей разного возраста показал, что у детей младшего школьного возраста наблюдается повышенный синтез IL-1β, IL-6, IL-8, IFN-α, в отличие от детей раннего возраста, однако статистически значимых различий не выявлено (p > 0,05) (табл. 5).

У детей раннего возраста наблюдается повышенный синтез IL-4, TNF-α, IFN-γ, в отличие от детей дошкольного и младшего школьного возраста; статистически значимых различий не выявлено (p > 0,05) (табл. 5).

У детей дошкольного возраста отмечается повышенный синтез СРБ, в отличие от детей других возрастных категорий; статистически значимых различий не выявлено (p > 0,05) (табл. 5). Провоспалительные цитокины IL-1β, IL-6, IL-8 и противовоспалительный IFN-α у детей с сезонным гриппом превышены в сыворотке крови в сравнении со здоровыми, при этом концентрация IL-6 статистически значимо увеличена во всех возрастных группах (p < 0,05). В возрастной группе 7–11 лет установлено более значимое увеличение, по сравнению с детьми раннего и дошкольного возраста в сыворотке крови: IL-1β – 14,50 (23,85; 63,29) pg/ml, IL-8 – 247 (76,87; 204,04) pg/ml, IFN-α – 45,75 (45,96; 121,99) pg/ml. Возможно, такие результаты у детей школьного возраста можно объяснить как более эффективной реализацией функций фагоцитирующих нейтрофилов, так и более выраженной активностью воспаления. Увеличение в сыворотке крови интерлейкинов 1-β, IL-8 и INF-α некоторыми авторами расценивается как неблагоприятные прогностические признаки в отношении развития пневмонии и её затяжного и осложнённого течения [21, 24, 25]. Интерпретация увеличения уровней провоспалительных цитокинов, по литературным данным, имеет противоречивый характер и в дальнейшем требует анализа взаимосвязи системных концентраций IL-1β, IL-6, IL-8 и TNF-α с выраженностью и продолжительностью интоксикационного синдрома, особенностями течения гриппа.

Одним из ключевых цитокинов в реализации противовирусного и противоинфекционного иммунитета является IL-4, который осуществляет индукцию иммунного ответа по гуморальному пути. Клеточно-опосредованный Th1-тип ответа наиболее эффективен при вирусных инфекциях, поэтому при ряде заболеваний гиперпродукция IL-4 на фоне снижения IFN-γ расценивается как неблагоприятный прогностический признак [26]. Вместе с тем есть исследование, в котором установлено, что повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-4 является прогностически благоприятным при течении пневмонии у недоношенных новорождённых, в то время как увеличение TNF-α указывало на неблагоприятный исход заболевания [27]. При гриппе у детей мы выявили статистически значимое повышение IL-4 во всех возрастных группах, в отличие от группы контроля (p < 0,05). Уровень IFN-γ при гриппе у детей 2-й и 3-й возрастных групп был выше, чем у здоровых детей, а в раннем возрасте не имел статистически значимых различий в острый период гриппа, что позволяет предположить несостоятельность системы интерферонов у детей до 3 лет и может расцениваться как снижение противовирусной защиты и как предиктор осложнённого, длительного течения вирусной инфекции в данной возрастной группе.

Анализ уровня СРБ как маркера острой фазы воспаления имеет большую диагностическую значимость при бактериальных инфекциях, а при вирусных заболеваниях повышение СРБ определяется реже, при этом значитель-

ное увеличение СРБ в сыворотке крови при гриппе может являться прогностически неблагоприятным признаком в отношении развития бактериальных осложнений.

Нами была исследована взаимосвязь параметров цитокинового статуса и СРБ у детей с гриппом в зависимости от наличия такого осложнения, как пневмония (табл. б). В результате у детей с не осложнённым пневмонией гриппом выявлена положительная корреляционная связь между уровнями СРБ и IL-1β, что свидетельствует об активности воспаления и своевременной активации факторов врождённого иммунитета. Отрицательная корреляционная связь между уровнями СРБ и IFN-γ у детей с гриппом без пневмонии даёт возможность говорить о недостаточности системы интерферона в детском возрасте в острую фазу вирусной инфекции.

Грипп с пневмонией у детей характеризовался статистически значимой прямой корреляционной связью между уровнями СРБ и IL-4, что свидетельствует о девиации дифференцировки Th0-лимфоцитов по CD4+/Th2-типу и является определяющим фактором, влияющим на степень тяжести клинических проявлений и исход гриппозной инфекции [28, 29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические проявления гриппа у детей в возрасте от 1 года до 11 лет, госпитализированных в инфекционный стационар, соответствуют классической картине: преобладают слизистый насморк, сухой кашель, лихорадка, гиперемия зева – в 96 % случаев. Осложнения основного заболевания регистрировались у 30 % пациентов ($n = 15$) в виде синдрома ацетонемической рвоты или синдрома кетоацидоза, пневмонии, обструктивного синдрома. У детей с гриппом в зависимости от половой принадлежности, распространённости клинических проявлений, продолжительности основных симптомов, дли-

тельности и интенсивности проведённой инфузионной, противовирусной и антибактериальной терапии статистически значимые различия не выявлены. Также по результатам анализа островоспалительных, общеклинических, биохимических показателей крови, мочи, параметров цитокинового профиля у детей при гриппе статистически значимые различия отсутствуют.

В проведённом исследовании установлены особенности цитокинового статуса у детей в острую фазу гриппа. Повышение концентрации СРБ, системного уровня провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, IL-8 и противовоспалительного IFN-α при гриппе у детей во всех возрастных группах, особенно в возрасте 7–11 лет, требует в дальнейшем дополнительного анализа и выявления взаимосвязи уровня IL-1β, IL-6, IL-8 и TNF-α с особенностями клинической картины, в частности с выраженностью интоксикационного синдрома, с целью определения степени влияния каждого из цитокинов на течение и исход гриппа в детском возрасте.

Отсутствие в раннем возрасте статистически значимых различий уровня IFN-γ в острый период вирусной инфекции в сравнении со здоровыми детьми настораживает в отношении риска длительного и осложнённого течения гриппа, особенно если снижение IFN-γ сопровождается повышенным уровнем IL-4. Статистически значимыми признаками осложнённого пневмонией течения гриппа в детском возрасте можно считать увеличение системного уровня IL-4 наряду с высокой концентрацией СРБ.

Выявленные особенности цитокинового статуса при гриппе у детей позволяют немного приблизиться к пониманию характера инфекционного процесса. Исследования в этом направлении необходимо продолжить, поскольку они будут иметь практическую значимость: определение маркеров неблагоприятного течения гриппа, разработка персонализированного подхода в терапии острых респираторных инфекций у детей в возрасте до 3 лет и своевременное назначение в про-

ТАБЛИЦА 6
КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ УРОВНЯМИ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ С ГРИППОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ОСЛОЖНЕНИЯ ПНЕВМОНИЕЙ

Цитокины	Дети с гриппом без осложнений ($n = 42$)		Дети с гриппом, осложнённым пневмонией ($n = 8$)	
	r	p	r	p
IL-1β	0,309	0,008*	-0,142	0,735
IL-4	0,094	0,257	0,754	0,031*
IL-6	0,206	0,155	0,261	0,530
IL-8	0,217	0,123	0,428	0,289
TNF-α	0,265	0,088	0,144	0,732
IFN-α	-0,066	0,284	-0,595	0,119
IFN-γ	-0,477	0,001*	-0,239	0,567

Примечание. r – коэффициент корреляции Спирмена; p – статистическая значимость различий; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$).

TABLE 6
CORRELATION BETWEEN THE LEVELS OF CRP AND CYTOKINES IN CHILDREN WITH INFLUENZA DEPENDING ON THE OCCURRENCE OF COMPLICATION WITH PNEUMONIA

филактических и терапевтических целях лекарственных средств на основе интерферона и его индукторов, а также разработка программ иммунореабилитации.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Грипп и другие ОРВИ в период продолжающейся пандемии COVID 19: профилактика и лечение. Методические рекомендации.* М., 2022. [Influenza and other acute respiratory viral infections during the ongoing COVID-19 pandemic: Prevention and treatment. Guidelines. Moscow, 2022. (In Russ.)]
2. Иванов В.В., Шипилов М.В. Провоспалительные цитокины и их значение при гриппе рН1N1. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2012; 4: 70-72. [Ivanov VV, Shipilov MV. Inflammatory cytokines and their importance in influenza рН1N1. *Medical News of North Caucasus.* 2012; 4: 70-72. (In Russ.)]
3. Мироманова Н.А., Баранчугова Т.С. Клинико-эпидемиологический анализ течения высокопатогенного гриппа А Н1N1 у детей Забайкальского края. *Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины: Материалы X юбилейной научно-практической конференции молодых учёных.* СПб.; 2010: 187-188. [Miromanova NA, Baranchugova TS. Clinical and epidemiological analysis of the course of highly pathogenic influenza A H1N1 in children of the Transbaikal region. *Aktual'nye voprosy klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny: Materialy X yubileynoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh.* Saint Petersburg; 2010: 187-188. (In Russ.)]
4. Hagau N, Slavcovici A, Gongnanu DN, Oltean S, Dirzu DS, Brezozski ES. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. *Crit Care Med.* 2010; 14(6): 203. doi: 10.1186/cc9324
5. Lai C, Wang X, Yang P. Cytokines network and influenza virus infection. *Clin Microbiol.* 2014; 3(147): 3. doi: 10.4172/2327-5073.1000147
6. Arias-Bravo G, Valderrama G, Inostroza J, Tapia C, Toro-Ascuy D, Ramilo O, et al. Overnutrition, nasopharyngeal pathogenic bacteria and proinflammatory cytokines in infants with viral lower respiratory tract infections. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19: 8781. doi: 10.3390/ijerph19148781
7. Лузина Е.В., Ларева Н.В. Тяжелые респираторные осложнения как причина неблагоприятного исхода при гриппе А (H1N1sw2009) у больных с ожирением. *Пульмонология.* 2011; 3: 96-100. [Luzina EV, Lareva NV. Severe respiratory complications as a cause of poor outcome of influenza A (H1N1sw2009) in obese patients. *Pulmonologiya.* 2011; (3): 96-100. (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-3-96-100
8. Garcia-Sastre A. Induction and evasion of type I interferon responses by influenza viruses. *Virus Res.* 2011; 162: 12-18. doi: 10.1016/j.virusres.2011.10.017
9. Masatoki S, Mitsuaki H, Peter FW. Differences in serum cytokine levels between influenza virus A and B infections in children. *Cytokine.* 2009; 47(1): 65-68. doi: 10.1016/j.cyto.2009.05.003
10. Principi N, Esposito S. Severe influenza in children: incidence and risk factors. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016; 14(10): 961-968. doi: 10.1080/14787210.2016.1227701
11. Лобзин Ю.В., Бабаченко И.В., Васильев В.В., Усков А.Н. Особенности гриппа у детей, современные возможности лечения и профилактики. *Consilium Medicum.* 2016; 18(3): 12-17. [Lobzin YuV, Babachenko IV, Vasiliev VV, Uskov AN. Features of influenza in children possibility of modern management and prevention. *Consilium Medicum.* 2016; 18(3): 12-17. (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-1753_2016.3.12-17
12. Кочкина С.С., Лернер Е.В., Бахарева Т.Б., Кремнева Н.Ю., Рябикова Е.С. Особенности гриппа в 2019 году у детей раннего возраста в г. Ярославле. *Детские инфекции.* 2019; 18 (Спецвыпуск): 47. [Kochkina SS, Lerner EV, Bakhareva TB, Kremneva NYu, Ryabikova ES. Features of influenza in 2019 in young children in Yaroslavl. *Children Infections.* 2019; 18 (Special Issue): 47. (In Russ.)].
13. Келешева И.Ю., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Москалева Е.В. Ретроспективный анализ клинического течения гриппа у детей с ожирением. *Детские инфекции.* 2019; 18(5): 70-71. [Kelesheva IYu, Petrova AG, Rychkova LV, Moskaleva EV. Retrospective analysis of the clinical course of influenza in obese children. *Children Infections.* 2019; 18(5): 70-71. (In Russ.)]. doi: 10.22627/2072-8107-2019-18-15
14. Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Ваняркина А.С., Келешева И.Ю., Москалёва Е.В., Новикова Е.А. Клинико-лабораторные характеристики гриппа у детей с ожирением. *Вопросы практической педиатрии.* 2020; 15(4): 8-14. [Petrova AG, Rychkova LV, Vanyarkina AS, Kelesheva IYu, Moskaleva EV, Novikova EA. Clinical laboratory features of influenza in children with obesity. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2020; 15(4): 8-14. (In Russ.)]. doi: 10.20953/1817-7646-2020-4-8-14
15. Скрябина А.А., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З., Застрожин М.С. Бактериальные осложнения гриппа (обзор литературы). *Лечащий врач.* 2022; 11(25): 48-54. [Skryabina AA, Nikiforov VV, Shakhmardanov MZ, Zastrozhin MS. Bacterial complications of influenza (literature review). *Lechaschi vrach.* 2022; 1(11): 48-54. (In Russ.)]. doi: 10.51793/OS.2022.25.11.008
16. Абрамович М.Л., Плоскирева А.А. Особенности гематологических показателей при острых респираторных инфекциях у детей разного возраста. *Лечащий врач.* 2015. [Abramovich ML, Ploskireva AA. Features of hematological parameters in acute respiratory infections in children of different ages. *Lechaschi vrach.* 2015.]. URL: <https://www.lvrach.ru/2015/11/15436342> [дата доступа: 20.07.2023].
17. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Ассоциация респираторных вирусов с окислительным стрессом и антиоксидантами. Последствия для пандемии COVID-19. *Current Pharmaceutical Design.* 2021; 27(13): 1618-1627. [Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. The association of respiratory viruses with oxidative stress and antioxidants. implications for the COVID-19 pandemic. *Current Pharmaceutical Design.* 2021; 27(13): 1618-1627. (In Russ.)]. doi: 10.2174/1381612827666210222113351
18. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии. *Вестник РАМН.* 2020; 75(4): 318-325. [Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. COVID-19: oxidative stress and the relevance of antioxidant therapy. *Annals of the Russian Academy of Medical sciences.* 2020; 75(4): 318-325. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn1360
19. Casimir GJ, Mulier S, Hanssens L, Zylberberg K, Duchateau J. Gender differences in inflammatory markers in children. *Shock.* 2010; 33(3): 258-262. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181b2b36b
20. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16: 626-638. doi: 10.1038/nri.2016.90

21. Чаванина С.А., Богомолова И.К., Левченко Н.В. Клиническое течение и иммунологические показатели при пневмониях у детей в период эпидемии гриппа А/Н1Н1/09. *Сибирское медицинское обозрение*. 2011; 6: 21-24. [Chavanina SA, Bogomolova IK, Levchenko NV. Clinical course and immunological indicators in children with pneumonia in the period of grippе A/H1N1/09 pandemic. *Siberian Medical Review*. 2011; 6: 21-24. (In Russ.)].
22. Головачева Е.Г., Афанасьева В.С., Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Образцова Е.В., Королева Е.Г., и др. Особенности динамики иммунного ответа при гриппе у детей на фоне интерферонотерапии. *Детские инфекции*. 2017; 1: 7-12. [Golovacheva EG, Afanasyeva VS, Osidak LV, Afanasyeva OI, Obraztsova EV, Koroleva EG, et al. The dynamics of the immune response to influenza in children treated with interferon. *Children Infections*. 2017; 16(1): 7-12. (In Russ.)]. doi: 10.22627/2072-8107-2017-16-1-7-12
23. Колесникова Н.В., Кондратьева Е.И., Нестерова И.В., Гаприндашвили Е.Г., Пономаренко Ю.Б., Асекретова Т.В., и др. Возрастные и половые особенности некоторых цитокинов крови здоровых детей. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011; 6(129): 68-72. [Kolesnikova NV, Kondratieva EI, Nesterova IV, Gaprindashvili EG, Ponomarenko YuB, Asecretova TV, et al. Age and sexual features of some cytokines healthy children. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2011; 6(129): 68-72. (In Russ.)].
24. Чаванина С.А., Богомолова И.К., Левченко Н.В. Изменение уровней цитокинов при осложненном течении гриппа А/Н1Н1/09 у детей. *Детские инфекции*. 2012; 11: 90-91. [Chavanina SA, Bogomolova IK, Levchenko NV. Changes in cytokine levels during the complicated course of influenza A/H1N1/09 in children. *Children Infections*. 2012; 11: 90-91. (In Russ.)].
25. Совалкин В.И., Соколова Т.Ф., Сабитова О.Н. Содержание ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-8 у больных с различными клиническими факторами риска затяжной внебольничной пневмонии и их прогностическая значимость. *Сибирский медицинский журнал*. 2013; 122(7): 56-60. [Sovalkin VI, Sokolova TF, Sabitova ON. The content of TNF- α , IL-1 β , IL-8 in patients with different clinical risk factors for prolonged community-acquired pneumonia and their prognostic significance. *Siberian Medical Journal*. 2013; 122(7): 56-60. (In Russ.)].
26. Касохов Т.Б., Сохиева Ф.А., Цораева З.А., Мазур А.И., Царева А.А. Показатели цитокинового профиля у детей с респираторными аллергиями. *Эффективная фармакотерапия*. 2019; 15(37): 14-16. [Kasokhov TB, Sokhiyeva FA, Tsorayeva ZA, Mazur AI, Tsareva AA. Indicators of the cytokine profile in children with respiratory allergies. *Effective Pharmacotherapy*. 2019; 15(37): 14-16. (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-37-14-16
27. Журавлева Л.Н., Новикова В.И. Роль цитокинов в патогенезе пневмоний у недоношенных новорожденных. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2018; 3: 33-38. [Zhuravleva LN, Novikova VI. The role of cytokines in the pathogenesis of pneumonia in preterm newborns. *International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2018; 3: 33-38. (In Russ.)]. doi: 10.14427/jipai.2018.3.33
28. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. *Цитокины и воспаление*. 2009; 8(1): 10-17. [Zheleznikova GF. Cytokines as predictors of infection course and outcome. *Cytokines & Inflammation*. 2009; 8(1): 10-17. (In Russ.)].
29. Головачева Е.Г., Афанасьева О.И., Осидак Л.В., Образцова Е.В., Волощук Л.В. Влияние системы интерферона на направленность поляризации иммунного реагирования при гриппе у детей. *Педиатр*. 2014; 3: 51-57. [Golovacheva EG, Afanasyeva OI, Osidak LV, Obraztsova EV, Voloshchuk LV. The influence of the interferon system on the direction of polarization of the immune response during influenza in children. *Pediatrician*. 2014; 3: 51-57. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Казанцева Екатерина Дмитриевна – врач-педиатр, аспирант, лаборант-исследователь лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: kat.smile7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0692-2295>

Петрова Алла Германовна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: rudial75@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8061>

Даренская Марина Александровна – доктор биологических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Москалева Екатерина Владимировна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: mkaterina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4196-0713>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Семенова Наталья Викторовна – доктор биологических наук, заместитель директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Information about the authors

Ekaterina D. Kazantseva – Pediatrician, Postgraduate, Laboratory Assistant at the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis in Pediatrics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: kat.smile7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0692-2295>

Alla G. Petrova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis in Pediatrics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: rudial75@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8061>

Marina A. Darenskaya – Dr. Sc. (Biol.), Chief Research Officer, Professor of the RAS, Head of the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Ekaterina V. Moskaleva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis in Pediatrics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: mkaterina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4196-0713>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Natalya V. Semenova – Dr. Sc. (Biol.), Deputy Director for Science, Chief Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>