

НЕЛИНЕЙНЫЕ ГЛАВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Изюрова Н.В.¹, Нохрин Д.Ю.², Савочкина А.Ю.¹, Узунова А.Н.¹

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

² ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Резюме. Цитокины являются важнейшими медиаторами, которые контролируют и регулируют иммунные и воспалительные реакции через сложные сети и служат биомаркерами многих заболеваний. Количественное определение цитокинов помогает в определении иммунного статуса пациента и корректировке терапии при различных воспалительных заболеваниях, таких как сепсис, пневмония. Поскольку внебольничная пневмония остается распространенной причиной детской заболеваемости и смертности, прогноз тяжести заболевания у детей является актуальной проблемой на современном этапе. Целью исследования было выявление ассоциаций между цитокинами у здоровых детей и у детей с внебольничной пневмонией (ВП) в зависимости от возраста пациентов и тяжести патологического процесса. Работа проведена на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии, кафедре пропедевтики детских болезней и педиатрии и в НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В исследование вошли 117 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с рентгенологически подтвержденным диагнозом внебольничной пневмонии тяжелой и нетяжелой. Группа сравнения сформирована из 28 здоровых детей, не имеющих на момент обследования внебольничной пневмонии, а также других признаков острой респираторной вирусной инфекции и не состоящих на диспансерном наблюдении по поводу какой-либо хронической патологии. Были определены уровни IL-1 β , IFN γ , IL-6, IL-4, IL-10, IL-2, TNF α , IFN λ 2 (IL-28A), IFN λ 3 (IL-28B), IL-8, MCP-1, IL-17AF, GM-CSF в сыворотке крови с помощью тест-систем, основанных на «сэндвич»-методе твердофазного ИФА с применением пероксидазы в качестве индикаторного фермента. Для статистического анализа использовали многомерный метод — нелинейный анализ главных компонент по алгоритму CATPCA. Проведенное исследование позволило обнаружить согласованное увеличение в сыворотке крови у детей с ВП IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-2, TNF α , IFN λ 2 (IL-28A), IFN λ 3 (IL-28B), IL-8, MCP-1, IL-17AF, GM-CSF, причем наибольшую корреляцию с тяжестью показали IFN λ 2 (IL-28A), IFN λ 3 (IL-28B) и MCP-1, которые могут рассматриваться дополнительными биомаркерами тяжести внебольничной пневмонии. Также была обнаружена существенная вариабельность цитокинового профиля у здоровых детей и ее существенное сужение при пневмониях, особенно тяжелой.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, дети, цитокиновый профиль, тяжелая внебольничная пневмония, метод CATPCA, биомаркеры пневмонии

Адрес для переписки:

Изюрова Наталья Владимировна
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
Тел.: 8 (963) 081-46-78.
E-mail: Natusaz@live.ru

Address for correspondence:

Natalia V. Izziurova
South Ural Medical State University
64 Vorovsky St
Chelyabinsk
454092 Russian Federation
Phone: +7 (963) 081-46-78.
E-mail: Natusaz@live.ru

Образец цитирования:

Н.В. Изюрова, Д.Ю. Нохрин, А.Ю. Савочкина, А.Н. Узунова «Нелинейные главные компоненты цитокинового профиля у детей с внебольничной пневмонией» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 2. С. 337-344. doi: 10.15789/1563-0625-NMC-2673

© Изюрова Н.В. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.V. Izziurova, D.Yu. Nokhrin, A.Yu. Savochkina, A.N. Uzunova "Nonlinear main components of the cytokine profile in children with community-acquired pneumonia", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 2, pp. 337-344.

doi: 10.15789/1563-0625-NMC-2673

© Izziurova N.V. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-NMC-2673

NONLINEAR MAIN COMPONENTS OF THE CYTOKINE PROFILE IN CHILDREN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Iziurova N.V.^a, Nokhrin D.Yu.^b, Savochkina A.Yu.^a, Uzunova A.N.^a

^a South Ural Medical State University, Chelyabinsk, Russian Federation

^b Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Cytokines are the key mediators which control and regulate immune and inflammatory responses *via* complex networks and serve as biomarkers of many diseases. Quantitative determination of cytokines is helpful in assessing immune status and adjusting therapy for various inflammatory diseases, such as sepsis and pneumonia. Since community-acquired pneumonia remains a common cause of childhood morbidity and mortality. At the present stage, prognosis of the disease severity in children is an urgent problem. The aim of our study was to identify associations between cytokine levels in healthy children and in children with community-acquired pneumonia (CAP), depending on the age of patients and severity of the pathological process. The work was carried out at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Pediatrics, and at the Research Institute of Immunology at the South Ural State Medical University. The study included 117 children aged 1 to 18 years with radiologically confirmed diagnosis of CAP, either severe or mild degree. The comparison group was composed from 28 healthy children who did not have community-acquired pneumonia, as well as other signs of acute respiratory viral infection at the time of examination, being observed for any chronic disorders. The levels of IL-1 β , IFN γ , IL-6, IL-4, IL-10, IL-2, TNF α , IFN λ 2 (IL-28A), IFN λ 3 (IL-28B), IL-8, MCP-1, IL-17AF, GM-CSF were determined in blood serum by means of ELISA test systems (a “sandwich” technique with peroxidase as an indicator enzyme). For statistical analysis, a multidimensional method was used, i.e., non-linear analysis of the principal components using the CATPCA algorithm. Among the children with CAP, our study revealed a consistent increase of IL-1, IL-4, IL-10, IL-2, TNF α , IFN λ 2 (IL-28A), IFN λ 3 (IL-28B), IL-8, MCP-1, IL-17AF, GM-CSF in blood serum. The highest correlation with severity was shown for IFN λ 2 (IL-28A), IFN λ 3 (IL-28B) and MCP-1, which may be considered additional biomarkers of the CAP severity. There was also a significant variability of the cytokine profile in healthy children and its significant skewing in pneumonia, especially in severe cases.

Keywords: community-acquired pneumonia, children, cytokine profile, severe community-acquired pneumonia, CATPCA method, biomarkers of pneumonia

Введение

Растущие знания о реакции цитокиновой сети привели к лучшему пониманию механизмов при различных патологических состояниях и разработке новых методов лечения с использованием биологических препаратов, способных блокировать специфические молекулы иммунного ответа. Поскольку иммунная система и ее реакция меняют свои свойства в связи с развитием и в зависимости от периода детства, следует учитывать различия в возрасте пациентов как с физиологической точки зрения, так и при различных заболеваниях [11, 20].

Воспалительная реакция при различных патологических состояниях обусловлена сложной сетью медиаторов и сигнальных путей. Среди медиаторов воспаления важную роль играют цитокины, регулирующие воспалительную реакцию, включая интерлейкины, которые отвечают за связь между лейкоцитами, хемокины, которые способствуют хемотаксису, и интерфероны, которые оказывают противовирусное действие. Более того, эти молекулы участвуют в становлении

как врожденного, так и адаптивного иммунитета, играя значительную физиологическую роль в онтогенезе лимфоидной ткани, органогенезе, васкулогенезе и восстановлении тканей. Когда экспрессия этих молекул длительно изменяется, может возникать различная патология [11, 20]. Следует отметить, что возникновение патологии у детей и взрослых часто имеет схожие клинические проявления, но в отношении физиологических параметров существуют специфические для детей проблемы, которые необходимо учитывать в случае определенного заболевания, чтобы обеспечить раннюю диагностику и соответствующее медицинское лечение [1, 11].

Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и лечении органов дыхания, заболеваемость пневмонией у детей и подростков остается высокой, особенно в возрасте до 5 лет. Незрелая иммунная система предрасполагает выраженную восприимчивость к инфекциям у детей раннего возраста [3, 9, 12]. Иммунопатология внебольничной пневмонии (ВП) характеризуется воспалительной реакцией в нижних дыхательных

путях, которая регулируется цитокинами, первоначально высвобождаемыми в дыхательных путях, с последующим усилением иммунного ответа в кровотоке [26]. В последние годы в ряде исследований была выявлена значимость различных цитокинов в патогенезе ВП. В частности, определена роль IL-6, IL-1 β , IL-17, GM-CSF, IFN γ , MCP-1 как факторов, отражающих тяжесть пневмонии [9, 19, 23, 26]. В ранее проведенном нами исследовании по изучению врожденного иммунитета было выявлено значительное повышение уровня IL-6, IL17A/F, MCP-1, IFN λ 2 (IL-28A), IFN λ 3 (IL-28B), GM-CSF в сыворотке крови у детей с тяжелой формой внебольничной пневмонии. Кроме того, изменялся уровень IL-6, IFN λ 2 (IL-28A), IFN λ 3 (IL-28B), GM-CSF в зависимости от возраста пациентов [2].

Более глубокое понимание взаимосвязи иммунных реакций при внебольничной пневмонии может способствовать улучшению оценки тяжести заболевания, эффективности диагностики и, в конечном счете, благоприятному клиническому исходу у пациентов с ВП. Учитывая, что цитокины оказывают совместное действие, может быть недостаточно оценить только несколько из этих медиаторов для оценки тяжести воспаления [23].

Целью исследования было выявление ассоциаций между цитокинами у здоровых детей и у детей с ВП в зависимости от возраста пациентов и тяжести патологического процесса.

Материалы и методы

Работа проведена на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии, кафедре пропедевтики детских болезней и педиатрии и в НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В исследование вошли 117 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с рентгенологически подтвержденным диагнозом внебольничной пневмонии тяжелой и нетяжелой, госпитализированные в отделения респираторных инфекций МБУЗ ДГКБ № 7 и МАУЗ ДГКБ № 8 в г. Челябинска. Для оценки тяжести пациентов с ВП использованы критерии степени тяжести у детей с внебольничной пневмонией, представленные в клинических рекомендациях 2022 года [3]. Группа сравнения сформирована из 28 здоровых детей, не имеющих на момент обследования внебольничной пневмонии, а также других признаков острой респираторной вирусной инфекции и не состоящих на диспансерном наблюдении по поводу какой-либо хронической патологии. Все дети были сопоставимы по полу и возрасту.

Для определения уровня IL-1 β , IFN γ , IL-6, IL-4, IL-2, IL-10, TNF α , IL-8, MCP-1 использо-

ваны тест-системы АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), IL-17AF, GM-CSF применялась система ELISA Kit Bender MedSystems (GmbH Campus Vienna Biocenter 2, Wien, Австрия). Для определения уровня IFN λ 2 (IL-28A), IFN λ 3 (IL-28B) использована тест-система OmniKine™ ELISA Kit (Assay Biotechnology Company, Inc. Fremont, США). Исследование проводилось по методикам, приложенным к тест-системам. Эти тест-системы основаны на «сэндвич»-методе твердофазного ИФА с применением пероксидазы в качестве индикаторного фермента. Учет результатов проводили на ИФА анализаторе. Результаты выражались в пг/мл.

В ходе статистического анализа полученных данных использовали многомерный метод — нелинейный анализ главных компонент по алгоритму CATPCA [14]. Наряду с 13 иммунологическими показателями в него также были включены возраст, пол пациентов, а здоровые дети, дети с тяжелой и нетяжелой ВП были промаркированы соответствующей меткой (1–3), которая была включена в анализ в качестве дополнительной переменной: она отслеживалась в ходе ординации, однако не влияла на результаты. Пол и метки групповой принадлежности обрабатывались как номинальные категории (nominal), а все количественные показатели — как сплайновые порядковые переменные (spline ordinal) с последующим ранжированием в качестве способа дискретизации данных. Для минимизации потерь объясненной дисперсии количество внутренних узлов для сплайнов устанавливали в максимально возможное число, которое зависело от числа уникальных значений для переменной и определялось программой автоматически; в нашем случае оно варьировало от 26 для GM-CSF до 139 для возраста. При выборе числа главных компонент, необходимых и достаточных для редукции данных с обобщением, руководствовались критериями Кэттелла и Кайзера. Расчеты выполнены в пакете IBM® SPSS® Statistics (v. 23), графические построения — в пакетах PAST (version 4.11) [7].

Результаты

Нелинейный анализ главных компонент

Классический анализ главных компонент (Principal component analysis, PCA) основан на корреляции Пирсона и требует многомерного нормального распределения показателей, а также линейности их связей друг с другом. В то же время известно, что иммунологические показатели имеют обычно асимметричные распределения и распределены скорее логарифмически нормально [16, 22]. Также связи между биологическими показателями редко бывают линейными. Поэтому нами был использован нелинейный

вариант PCA, называемый также оптимальным шкалированием, который был проведен по алгоритму CATPCA – Categorical Principal Component Analysis [14]. Поскольку этот вариант анализа не является распространенным в медицине, опишем его подробнее.

Алгоритм CATPCA позволяет задействовать в анализе одновременно качественные (номинальные, порядковые) и количественные показатели и состоит из нескольких этапов. На первом этапе задаются способы обработки исходных данных, которые включают возможность их сглаживания сплайнами, а также выбор способа дискретизации: умножение, ранжирование или группировка. На втором этапе проводится многомерное преобразование данных по Джиффи, которое оцифровывает качественные номинальные и порядковые показатели, а также преобразует количественные показатели таким образом, чтобы связи между всеми показателями в наборе стали максимально взаимно линейными [6, 17]. В результате присутствующие в данных нелинейности связи, во-первых, не уходят в ошибку анализа, а во-вторых, появляется дополнительная возможность их изучения путем сопоставления исходных и оцифрованных значений. На третьем этапе на подготовленных таким образом данных проводится обычный PCA, результаты которого либо интерпретируют сразу, либо чаще используют только для выбора числа главных компонент, необходимых и достаточных для объяснения большей части дисперсии набора

признаков. В последнем случае проводится еще один – окончательный – анализ с сохранением настроек предыдущего, но с заданием выбранного числа главных компонент (как в эксплораторном факторном анализе). В ходе него часть дисперсии остаточных компонент переносится на несколько выбранных первых, что увеличивает долю объясненной дисперсии в анализируемом наборе данных. В результате сочетания описанных настроек метода возможно получение результатов, аналогичных классическому анализу главных компонент (используются исходные количественные данные с умножением в качестве способа дискретизации), анализу соответствий (используются исходные качественные данные с группировкой в качестве способа дискретизации), а также различных промежуточных вариантов. Используемые нами настройки метода, описанные в методическом разделе, позволяют отнести проведенный PCA к непараметрической основанной на рангах порядковой технике.

Как видно из рисунка 1, согласно критерию Кэттелла имело смысл выделять 1 или 4 главные компоненты (ГК), а согласно критерию Кайзера – 6. Однако 5 и 6 ГК имели собственные числа, близкие к 1, т. е. несли количество информации на уровне 1 признака, и, следовательно, обладали слабыми обобщающими свойствами. Поэтому на этапе 3 было выбрано решение из 4 ГК, объясняющих в сумме 49,3% общей дисперсии данных, которое на последнем этапе усилилось до 63,5%. Его основные результаты представлены в таблице 1 и на рисунке 2 (см. 3-ю стр. обложки).

Первая главная компонента объясняла 28,2% общей изменчивости (количественно – дисперсии) в наборе данных. В нее с высокими нагрузками вошли все цитокины за исключением IL-6 и IFN γ , а с максимальными – IL-28A, IL-28B и MCP-1. Также ГК 1 сильно положительно коррелировала с меткой тяжести ВП, а нагрузки для возраста и пола были близки к нулю.

На рисунке 2 представлена разновидность ординационной диаграммы – сдвоенный график (биplot), на котором в пространстве двух первых ГК одновременно приведены как векторы признаков, так и метки детей трех групп. Из него видно, что метки здоровых детей расположились преимущественно в левой отрицательной части графика вдоль оси ГК 1, а группы детей с ВП – в правой положительной, в которую направлены векторы всех кроме IL-6 и IFN γ цитокинов. Таким образом, ГК 1 следует интерпретировать как независимое от возраста и пола увеличение концентрации большинства цитокинов в сыворотке крови детей с ВП, особенно тяжелой.

Вторая ГК объясняла 16,1% общей дисперсии. С максимальными положительными нагрузками

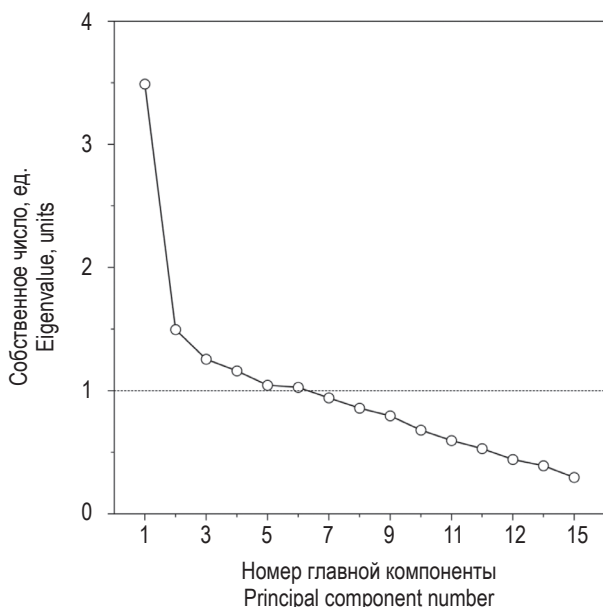


Рисунок 1. Выделение латентных переменных на графике «каменистой осыпи» Кэттелла

Примечание. Пунктир – критерий Кайзера.

Figure 1. Finding of latent variables on Cattell's scree plot

Note. Dotted line is Kaiser criterion.

в нее вошли IL-6 и IFN γ , менее выражено – IL-2 и IL-10, т. е. как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины. Для понимания процессов, описываемых ГК 2, необходимо подробнее рассмотреть группы.

Из рисунка 2 видно, что группа здоровых детей характеризовалась очень высокой изменчивостью, которую отражают размеры выпуклого многоугольника, описанного около факторных меток крайних вариантов на графике. В действительности она даже больше, чем на рисунке, поскольку в целях повышения читаемости графика на обеих его осях были установлены разрывы. Без последних площади выпуклых многоугольников, описанных около групповых меток детей здоровых, с нетяжелой ВП и тяжелой ВП, относились соответственно как 3,7:3,1:1. Это означает, что вариабельность иммунологических показателей в группе здоровых детей была более чем в 3 раза выше, чем у детей с ВП, а сама эта группа была неоднородна и в пространстве двух первых ГК представляла собой 4 кластера (пронумерованы курсивом). Рассмотрим их более подробно.

Кластер 1 состоял из 6 детей в возрасте 4-5 лет (в результате близости факторных меток они видны на рисунке 2 как два наблюдения); он находился в максимально отрицательной зоне вдоль ГК 1. Соответственно, эти дети имели минимальные концентрации практически всех цитокинов и особенно тех, проекции векторов которых расположены в максимально положительной зоне и свойственны детям с ВП (IL-28A, MCP-1 и IL-28A). Кластер 2 состоял из 4 детей 6-7 лет, которые имели более высокие уровни цитокинов, но особенно тех, проекции векторов которых находились в максимально положительной зоне вдоль ГК 2 (IFN γ и IL-6). Кластер 4 был представлен 7 детьми 9-15 лет с наиболее высокими концентрациями всех цитокинов, за исключением IFN γ и IL-6, которые обнаруживались в следовых количествах (соответственно около 1 и 0,1 пг/мл). Кластер 3 здоровых детей состоял из 11 человек 1-3 лет и 16-17 лет, которые имели промежуточные значения как вдоль ГК 1, так и ГК 2.

Третья ГК объясняла 10,8% изменчивости и отражала возрастные изменения ряда цитокинов. С положительными нагрузками в нее вошли GM-CSF и IL-1 β , с отрицательными – IL-8, IL-17A/F, IFN γ . ГК 4 характеризовала взаимодействие между возрастом и полом детей и объясняла лишь 8,5% общей изменчивости. С положительной нагрузкой пол и возраст был связан с IFN γ и IL-6, отрицательно – IL-2 и IL-10.

Обсуждение

По данным проведенного исследования, уровни в сыворотке крови IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-2,

TNF α , IFN λ 2 (IL-28A), IFN λ 3 (IL-28B), IL-8, MCP-1, IL-17AF, GM-CSF достоверно коррелировали с тяжестью внебольничной пневмонией. Эти данные согласуются с некоторыми исследованиями, проведенными при ВП как у детей, так и у взрослых, поскольку цитокины являются важными растворимыми медиаторами врожденного и приобретенного иммунного ответа. Дифференцировка клеток, хемотаксис, активаторы или регуляторы воспалительных и противовоспалительных процессов являются одними из некоторых основных функций цитокинов в ответ на патоген [2, 9, 19, 21, 23, 26]. На ранних стадиях внебольничной пневмонии выработка цитокинов и других медиаторов воспаления регулируется посредством сложной сети взаимодействий между врожденными иммунными клетками, «не-иммунными» клетками (например, эпителиальными клетками, эндотелиальными клетками и фибробластами) и вторгающимися возбудителями [23].

Наиболее выраженную корреляцию с тяжестью ВП имели IFN λ 2 (IL-28A), IFN λ 3 (IL-28B) и MCP-1, которые имели более высокие показатели в сыворотке крови по сравнению с другими цитокинами.

Интерфероны III типа вырабатываются эпителиальными клетками дыхательных путей и имеют важное значение в их защите, обеспечивая противовирусный ответ, а также путем регуляции самого эпителия, контроля и поддержания адаптивных иммунных реакций и целостности эпителиального барьера. Важная растущая концепция в области интерферонов III типа заключается в том, что этот цитокин не только имеет решающее значение для контроля, очистки и предотвращения патогенной инфекции на уровне эпителия, но также играет роль в обеспечении долгосрочного иммунитета путем стимулирования адаптивного иммунитета [25]. Учитывая тот факт, что пневмония является инфекционным заболеванием, этиология которого у детей является вирусно-бактериальной, доказанная роль IFN λ при SARS-CoV-2 имеет значение и при пневмонии. В исследовании, проведенном у пациентов с COVID-19, было показано, что высокая вирусная нагрузка SARS-CoV-2 индуцирует эффективную выработку IFN-III не только в верхних дыхательных путях у более молодых пациентов или пациентов с легкой степенью тяжести, но и то, что тяжелые пациенты характеризуются самыми высокими уровнями IFN λ в нижних дыхательных путях [24]. В экспериментальном исследовании 2022 года Zhenlu Chong и соавт. при назальном введении IFN λ мышам, зараженных вирусом SARS-CoV-2, ограничивалось поражение верхних и нижних дыхательных путей, не вы-

ТАБЛИЦА 1. НАГРУЗКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА НЕЛИНЕЙНЫЕ ГЛАВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ В АНАЛИЗЕ ГРУПП ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

TABLE 1. LOADINGS OF VARIABLES ON NONLINEAR PRINCIPAL COMPONENTS IN THE HEALTHY CHILDREN AND CHILDREN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA GROUPS' ANALYSIS

Показатели Variables	Главная компонента Principal component			
	1	2	3	4
Группа Group	0,671	0,284	-0,206	0,170
Возраст Age	-0,057	-0,220	0,571	0,566
Пол Gender	0,075	-0,194	-0,081	0,382
IL-1 β	0,381	-0,092	0,525	0,240
IL-2	0,480	0,539	0,165	-0,372
IL-4	0,516	0,405	0,114	0,109
IL-6	-0,003	0,781	-0,109	0,444
IL-8	0,632	-0,336	-0,463	-0,032
IL-10	0,388	0,528	0,270	-0,329
IL-17A/F	0,545	-0,344	-0,353	0,343
IL-28A	0,849	-0,096	-0,117	0,022
IL-28B	0,823	-0,128	0,076	0,056
TNF α	0,617	0,287	-0,039	-0,034
GM-CSF	0,479	-0,141	0,625	-0,002
IFN γ	-0,091	0,777	-0,303	0,424
MCP-1	0,842	-0,101	-0,219	-0,008
Объясненная дисперсия, % Explained variance, %	28,2	16,1	10,8	8,5

Примечание. Выделены нагрузки > |0,3|.

Note. Loadings > |0.3| are highlighted in bold.

зывая чрезмерного воспаления. Примечательно, что эквивалентные дозы IFN λ 2, доставляемые назальным, но не системным путем, ограничивали инфекцию SARS-CoV-2 [5]. В сравнительном исследовании 2023 года у детей и взрослых, зараженных вирусом SARS-CoV-2, уровни IFN λ 2/3 в сыворотке крови были значительно выше в группе детей с нетяжелым течением, чем в группах взрослых с нетяжелым и тяжелым течением, что, возможно, отражает особенности выработки IFN λ у детей в отличие от взрослых [10].

MCP-1, показавший в нашем анализе корреляцию с тяжестью ВП у детей, относится к семейству хемокинов и может продуцироваться различными клетками, включая моноциты, макрофаги, лимфоциты и эпителиальные клетки дыхательных путей, однако моноциты/макрофа-

ги являются его основным источником. Во время воспалительного процесса моноциты/макрофаги фагоцитируют и удаляют патогенные микроорганизмы из пораженной ткани. Таким образом, MCP-1 играет важную роль в рутинном иммунном надзоре и модуляции, а также в устранении острой бактериальной нагрузки [13, 18]. У взрослых пациентов с COVID-19 было выявлено, что уровень MCP-1 в сыворотке крови был значительно выше, чем у пациентов без инфекции и гораздо выше у пациентов отделения интенсивной терапии, что может рассматриваться независимым предиктором тяжести заболевания [4, 15]. В исследовании Yia-Ting Li и соавт. 2019 года у взрослых пациентов с пневмонией MCP-1 в плазме крови был значительно повышен на острой стадии, при этом концентрация MCP-1 в

плазме крови положительно коррелировала с показателями легочной и органной дисфункции и концентрация MCP-1 в плазме была биомаркером полиорганной недостаточности и потенциально могла предсказать неблагоприятный исход у пациентов с пневмонией [13]. В 2016 году в исследовании Yong K.K. и соавт. была также подтверждена корреляция уровня MCP-1 в плазме крови с тяжестью внебольничной пневмонии у взрослых [27], что подтверждается и проведенным нами исследованием у детей.

Таким образом, IFN λ 2 (IL-28A), IFN λ 3 (IL-28B) и MCP-1 могут рассматриваться независимыми биомаркерами тяжести внебольничной пневмонии.

При анализе уровня цитокинов в зависимости от возраста детей была отмечена тенденция к повышению в сыворотке крови GM-CSF, IL-1 β с возрастом, тогда как уровни IL-8, IL-17A/F, IFN γ снижались, что, возможно, связано с возрастными периодами развития иммунной системы [11].

Анализ уровня цитокинов в сыворотке крови у здоровых детей показал высокую вариабельность в различные возрастные периоды, что согласуется с некоторыми исследованиями, при которых определялись уровни цитокинов в сыворотке

крови у здоровых детей [11]. Так, в нашем исследовании в возрастной группе 9-15 лет все цитокины, кроме IFN γ и IL-6, были значительно повышены, что вероятно, вызвано физиологическими изменениями, происходящими в подростковом возрасте. Напротив, дети в возрасте 4-5 лет имели минимальные концентрации исследованных цитокинов, что, возможно, связано с изменениями в иммунной системе в данной возрастной группе [1, 8, 11].

Выводы

Таким образом, проведенный анализ позволил обнаружить согласованное увеличение в сыворотке крови у детей с ВП IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-2, TNF α , IFN λ 2 (IL-28A), IFN λ 3 (IL-28B), IL-8, MCP-1, IL-17AF, GM-CSF, причем наибольшую корреляцию с тяжестью показали IFN λ 2 (IL-28A), IFN λ 3 (IL-28B) и MCP-1, которые могут рассматриваться дополнительными биомаркерами тяжести внебольничной пневмонии. Также была обнаружена существенная вариабельность цитокинового профиля у здоровых детей и ее существенное сужение при пневмонии, особенно тяжелой.

Список литературы / References

1. Зайцева О.В. Формирование иммунитета: актуальные вопросы педиатрии // Аллергология и иммунология в педиатрии, 2014. Т. 2, № 37. С. 12-22. [Zaitseva O.V. Formation of immunity: topical issues of pediatrics. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii* = *Allergology and Immunology in Pediatrics*, 2014, Vol. 2, no. 37, pp. 12-22. (In Russ.)]
2. Изюрова Н.В., Савочкина А.Ю., Узунова А.Н., Нохрин Д.Ю. Цитокиновый профиль при внебольничной пневмонии у детей // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 5. С. 943-954. [Izyurova N.V., Savochkina A.Yu., Uzunova A.N., Nokhrin D.Yu. Cytokine profile in community-acquired pneumonia in children. *Meditinskaya immunologiya* = *Medical Immunology (Russia)*, 2022, Vol. 24, no. 5, pp. 943-954. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-CPI-2538.
3. Пневмония (внебольничная). Оригинал-макет, 2022. 82 с. [Pneumonia (community-acquired)]. Original layout, 2022. 82 p.
4. Chen Y., Wang J., Liu C., Su L., Zhang D., Fan J., Yang Y., Xiao M., Xie J., Xu Y., Li Y., Zhang S. IP-10 and MCP-1 as biomarkers associated with disease severity of COVID-19. *Mol. Med.*, 2020, Vol. 26, no. 1, 97. doi: 10.1186/s10020-020-00230-x.
5. Chong Z., Karl C.E., Halfmann P.J., Kawaoka Y., Winkler E.S., Keeler S.P., Holtzman M.J., Yu J., Diamond M.S. Nasally delivered interferon- λ protects mice against infection by SARS-CoV-2 variants including Omicron. *Cell Rep.*, 2022, Vol. 39, no. 6, 110799. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110799.
6. Gifi A. Nonlinear Multivariate Analysis. N.Y.: John Wiley & Sons, 1990. 579 p.
7. Hammer O., Harper D.A.T., Ryan P.D. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. *Palaeontol. Electron.*, 2001, Vol. 4, Iss. 1, 4. Available at: http://palaeo-electronica.org/2001_1/past/issue1_01.htm.
8. Härtel C., Adam N., Strunk T., Temming P., Müller-Steinhardt M., Schultz C. Cytokine responses correlate differentially with age in infancy and early childhood. *Clin. Exp. Immunol.*, 2005, Vol. 142, no. 3, pp. 446-453.
9. Haugen J., Chandyo R.K., Brokstad K.A., Mathisen M., Ulak M., Basnet S., Valentiner-Branth P., Strand T.A. Cytokine concentrations in plasma from children with severe and non-severe community acquired pneumonia. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 9, e0138978. doi: 10.1371/journal.pone.0138978.
10. Jeong S.D., Lee H., Chang J.Y., Lee S.Y., Choi J.E., Yang E., Jeong H.W., Choi J.P., Han M.S., Shin E.C. Increased type III interferons and NK cell functions in SARS-CoV-2-infected children. *Signal Transduct. Target Ther.*, 2023, Vol. 8, no. 1, 54. doi: 10.1038/s41392-023-01340-8.
11. Kleiner G., Marcuzzi A., Zanin V., Monasta L., Zauli G. Cytokine levels in the serum of healthy subjects. *Mediators Inflamm.*, 2013, Vol. 2013, 434010. doi: 10.1155/2013/434010.
12. le Roux D.M., Zar H.J. Community-acquired pneumonia in children – a changing spectrum of disease. *Pediatr. Radiol.*, 2017, Vol. 47, no. 11, pp. 1392-1398.

13. Li Y.T., Wang Y.C., Lee H.L., Tsao S.C., Lu M.C., Yang S.F. Monocyte chemoattractant protein-1, a possible biomarker of multiorgan failure and mortality in ventilator-associated pneumonia. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 9, 2218. doi: 10.3390/ijms20092218.
14. Linting M., Meulman J.J., Groenen P.J., van der Kooij A.J. Nonlinear principal components analysis: introduction and application. *Psychol. Methods*, 2007, Vol. 12, no. 3, pp. 336-358.
15. Lu Q., Zhu Z., Tan C., Zhou H., Hu Y., Shen G., Zhu P., Yang G., Xie X. Changes of serum IL-10, IL-1 β , IL-6, MCP-1, TNF- α , IP-10 and IL-4 in COVID-19 patients. *Int. J. Clin. Pract.*, 2021, Vol. 75, no. 9, e14462. doi: 10.1111/ijcp.14462.
16. McGuinness D., Bennett S., Riley E. Statistical analysis of highly skewed immune response data. *J. Immunol. Methods*, 1997, Vol. 201, no. 1, pp. 99-114.
17. Michailidis G., de Leeuw J. The gif system of descriptive multivariate analysis. *Stat. Sci.*, 1998, Vol. 13, no. 4, pp. 307-336.
18. Nandi A., Bishayi B. Murine macrophage response from peritoneal cavity requires signals mediated by chemokine receptor CCR-2 during *Staphylococcus aureus* infection. *Immunol. Res.*, 2016, Vol. 64, no. 1, pp. 213-232.
19. Nascimento-Carvalho E.C., Vasconcellos A.G., Clarêncio J., Andrade D., Barral A., Barral-Netto M., Nascimento-Carvalho C.M. Evolution of cytokines/chemokines in cases with community-acquired pneumonia and distinct etiologies. *Pediatr. Pulmonol.*, 2020, Vol. 55, no. 1, pp. 169-176.
20. Raman D., Sobolik-Delmaire T., Richmond A. Chemokines in health and disease. *Exp. Cell Res.*, 2011, Vol. 317, no. 5, pp. 575-589.
21. Rendon A., Rendon-Ramirez E.J., Rosas-Taraco A.G. Relevant cytokines in the management of community-acquired pneumonia. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 2016, Vol. 18, no. 3, 10. doi: 10.1007/s11908-016-0516-y.
22. Reverberi R. The statistical analysis of immunohaematological data. *Blood Transfus.*, 2008, Vol. 6, no. 1, pp. 37-45.
23. Siljan W.W., Holter J.C., Nymo S.H., Husebye E., Ueland T., Aukrust P., Mollnes T.E., Heggelund L. Cytokine responses, microbial aetiology and short-term outcome in community-acquired pneumonia. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2018, Vol. 48, no. 1, e12865. doi: 10.1111/eci.12865.
24. Sposito B., Broggi A., Pandolfi L., Crotta S., Clementi N., Ferrarese R., Sisti S., Criscuolo E., Spreafico R., Long J.M., Ambrosi A., Liu E., Frangipane V., Saracino L., Bozzini S., Marongiu L., Facchini F.A., Bottazzi A., Fossali T., Colombo R., Clementi M., Tagliabue E., Chou J., Pontiroli A.E., Meloni F., Wack A., Mancini N., Zanoni I. The interferon landscape along the respiratory tract impacts the severity of COVID-19. *Cell*, 2021, Vol. 184, no. 19, pp. 4953-4968.e16.
25. Stanifer M.L., Guo C., Doldan P., Boulant S. Importance of Type I and III interferons at respiratory and intestinal barrier surfaces. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 608645. doi: 10.3389/fimmu.2020.608645.
26. Vasconcellos A.G., Clarêncio J., Andrade D., Araújo-Neto C.A., Barral A., Nascimento-Carvalho C.M. Systemic cytokines/chemokines associated to radiographic abnormalities in pneumonia in children. *Cytokine*, 2020, Vol. 135, 155191. doi: 10.1016/j.cyt.2020.155191.
27. Yong K.K., Chang J.H., Chien M.H., Tsao S.M., Yu M.C., Bai K.J., Tsao T.C., Yang S.F. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 level as a predictor of the severity of community-acquired pneumonia. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, Vol. 17, no. 2, 179. doi: 10.3390/ijms17020179.

Авторы:

Изюрова Н.В. — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Нохрин Д.Ю. — к.б.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Россия

Савочкина А.Ю. — д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Узунова А.Н. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Authors:

Iziurova N.V., Assistant Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics, South Ural Medical State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Nokhrin D. Yu., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Faculty of Biology, Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Savochkina A. Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, South Ural Medical State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Uzunova A.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics, South Ural Medical State University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 22.03.2023

Отправлена на доработку 28.03.2023

Принята к печати 07.05.2023

Received 22.03.2023

Revision received 28.03.2023

Accepted 07.05.2023