

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 4. С. 12-17.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 4. P. 12-17

Научная статья
УДК: 616-053:616.98:612.017.1
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-12-17

ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

Ольга Петровна Ковтун ¹, Ольга Михайловна Оленькова ², Яков Борисович Бейкин ³

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия

² ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр г. Екатеринбург», Екатеринбург, Россия

³ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук,
Екатеринбург, Россия

¹ usma@usma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

² oom@kdc-lab.ru

³ inbox@kdc-lab.ru

Аннотация

Введение. Известно, что COVID-19 чаще возникает у взрослых пациентов, особенно при наличии у них сопутствующих соматических заболеваний, дети в меньшей степени подвержены риску ее развития. **Цель работы** — оценить и сравнить показатели иммунного ответа при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и взрослых. **Материалы и методы.** В работу вошли результаты обследования 56 взрослых 19-55 лет и 57 детей 14-18 лет. Сравнение результатов исследований заболевших COVID-19 проводили с аналогичными данными у практически здоровых лиц соответствующих возрастных групп. Всем пациентам были проведены лабораторные исследования для определения следующих показателей: наличие РНК SARS-CoV-2, параметры общего анализа крови, основные субпопуляции лимфоцитов, уровень общих иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA), количество ЦИК, поглотительная и бактерицидная активность лейкоцитов. **Результаты.** Удельный вес позитивных находок при выявлении РНК SARS-CoV-2 в разных возрастных группах варьировал от 13,6 до 25,8%. Установлены общие и частные закономерности иммунного ответа у пациентов разных возрастных групп. Общими признаками были увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов и активированных Т-лимфоцитов. Отличия отмечены в уровне сывороточных иммуноглобулинов IgM и IgG, поглотительной активности нейтрофилов, количестве моноцитов, а также в уровне разных субпопуляций лимфоцитов. **Обсуждение.** У взрослых преимущественно выражены изменения со стороны адаптивного иммунного ответа, включая клеточное звено. У детей отмечены признаки неэффективности врожденных механизмов иммунных реакций. **Заключение.** Динамика количества обследованных и позитивных находок коррелирует с аналогичными цифрами по России и имеет двухволновый характер. Увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов и активированных Т-лимфоцитов характерно для всех заболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19 независимо от возраста, что является признаком развития острого инфекционно-воспалительного процесса и недостаточно эффективной элиминации антигена (возбудителя).

Ключевые слова: иммунный ответ, взрослые, дети, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет.

Для цитирования: Ковтун, О. П. Иммунный ответ при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и взрослых / О. П. Ковтун, О. М. Оленькова, Я. Б. Бейкин // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 12-17. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-12-17>.

@ Ковтун О.П., Оленькова О.М., Бейкин Я.Б., 2021

IMMUNE RESPONSE IN NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN CHILDREN AND ADULTS

Olga P. Kovtun¹, Olga M. Olenkova², Jakov B. Beikin³

¹ Ural State Medical University, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Clinical and Diagnostic Center, Ekaterinburg, Russia

³ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russia

¹ usma@usma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

² oom@kdc-lab.ru

³ inbox@kdc-lab.ru

Abstracts

Introduction. It is known that COVID-19 occurs more often in adult patients, especially if they have concomitant somatic diseases, children are at less risk of developing it. **The aim** of this work is to evaluate and compare immune response parameters in new coronavirus infection COVID-19 in children and adults. **Materials and methods.** The results of the examination of 56 adults 19-55 years old and 57 children 14-18 years old were included in the work. The examination results of COVID-19 patients were compared with similar data in practically healthy individuals of the corresponding age groups. All patients underwent laboratory tests to determine the following parameters: presence of SARS-CoV-2 RNA, general blood test parameters, major lymphocyte subpopulations, level of total immunoglobulins (IgM, IgG, IgA), number of CIC, absorbance and bactericidal activity of leukocytes. **Results.** The proportion of positive findings for SARS-CoV-2 RNA in different age groups ranged from 13.6% to 25.8%. General and specific patterns of immune response in patients of different age groups were established. Common features were an increase in the number of circulating immune complexes and activated T-lymphocytes. Differences were noted in the level of serum immunoglobulins IgM and IgG, neutrophil uptake activity, the number of monocytes, as well as in the level of different subpopulations of lymphocytes. **Discussion.** In adults, changes in the adaptive immune response, including the cellular level, are predominantly expressed. In children, there are signs of inefficiency of innate mechanisms of immune responses. **Conclusion.** The dynamics of the number of examined and positive findings correlate with similar figures in Russia and have a two-wave pattern. Increased number of circulating immune complexes and activated T-lymphocytes is typical for all patients with new coronavirus infection COVID-19 regardless of age, which is a sign of acute infection-inflammatory process development and insufficiently effective elimination of antigen (pathogen).

Keywords: Immune response, adults, children, innate immunity, adaptive immunity.

For citation: Kovtun, O. P. Immune response in new coronavirus infection COVID-19 in children and adults / O. P. Kovtun, O. M. Olenkova, J. B. Beikin // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 12-17. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-12-17>.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 стремительно распространилась по всему миру. Одни люди переносят заболевание в легкой и бессимптомной форме, другие более тяжело, с угрозой для жизни. Преимущественно SARS-CoV-2 вызывает заболевание у взрослых, дети болеют реже и легче переносят данную инфекцию [1-4]. Иммунная реакция людей отличается у всех уже с первых минут / часов болезни. Она зависит от наследственных факторов, факторов окружающей среды, от наличия или отсутствия вредных привычек, коморбидных состояний и соматических заболеваний [5-10].

В настоящее время накоплен значительный материал и публикации на тему иммунного ответа при новой коронавирусной инфекции [11-17]. Отечественные и зарубежные авторы подробно описывают реакцию иммунной системы на попадание SARS-CoV-2 в организм человека [18-25].

Патофизиология развития инфекции SARS-CoV-2 очень похожа на таковую при заражении SARS-CoV: агрессивная воспалительная реакция с вовлечением дыхательных путей [26]. Не вызывает сомнения, что тяжесть заболевания у пациентов обусловлена не только вирусной инфекцией,

но и реакцией организма хозяина. Корреляция степени тяжести с возрастом также, в целом, соответствует особенностям клинического течения SARS-CoV и MERS-CoV [27-29].

Инфекция SARS-CoV-2 и разрушение клеток легких запускают местный иммунный ответ с привлечением макрофагов и моноцитов, которые отвечают на инфекцию, высвобождают цитокины и инициируют первичные адаптивные иммунные ответы с участием Т- и В-лимфоцитов. В большинстве случаев врожденные иммунологические реакции способны привести к разрешению инфекции. Однако у некоторых пациентов возникает дисфункциональный иммунный ответ, который может вызвать тяжелую легочную или даже системную патологию [7, 19].

COVID-19 — болезнь, по мнению ряда авторов, ассоциированная с ранним функциональным истощением активности клеток врожденного (NK-клеток) и приобретенного (CD8+ — цитотоксических лимфоцитов) иммунитета [30]. Инфекция характеризуется наличием «цитокинового шторма», по аналогии с теми вариантами иммунного ответа, которые запускаются при некоторых ревматических болезнях (так называемый MAS-синдром активации макрофагов или secondary HLH — вторичный гемофагоцитарный лимфоги-

стиоцитоз), когда активируется системный воспалительный ответ, проявляющийся поражением многих органов и систем.

Цель исследования — выявить закономерности иммунного ответа и провести сравнительный анализ показателей при COVID-19 у детей и взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего за период с марта по декабрь 2020 года на базе ГАУЗ СО «КДЦ» на наличие РНК SARS-CoV-2 в мазках из рото- и носоглотки было обследовано 127 185 жителей г. Екатеринбурга. В работу вошли результаты исследований 214 человек. Из них основную группу наблюдения составили дети в возрасте от 8 до 18 лет (дети 8-14 лет — $n=25$, дети 15-18 лет — $n=32$) и взрослые пациенты 19-55 лет ($n=56$), которые были инфицированы SARS-CoV-2 и были больны COVID-19.

Пациенты подписывали добровольное информированное согласие на обследование.

Критерии включения: наличие диагноза U 07.1 — Коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован). Группы сравнения составили практически здоровые: дети 8-14 лет ($n=27$), дети 15-18 лет ($n=33$), взрослые 19-55 лет ($n=41$).

Выявление нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 осуществляли с использованием наборов реагентов «АмплиСен® Cov-Bat-Fl» (производство ФГУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва). Выделение нуклеиновых кислот проводили на системе Thermo™KingFisher™Flex, амплификацию — на приборах RotorGenn 6000 (Corbett research).

Параметры общего анализа крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе BC-5380 Mindray; основные субпопуляции лимфоцитов — методом проточной цитометрии на анализаторе FACS Canto II (Becton Dickinson); общие сывороточные иммуноглобулины IgA, IgM и IgG — методом латекс-усиленной иммунофлуориметрии на анализаторе AU-680; уровень циркулирующих иммунных комплексов — методом иммунопреципитации в растворе ПЭГ-6000; поглощательная и бактерицидная активность лейкоцитов оценивалась методом проточной цитометрии.

Статистическую значимость различий оценивали по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p<0,05$ и $p<0,02$. Статистическую обработку материалов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2016 и онлайн-сервиса <https://medstatistic.ru/>.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При обследовании жителей г. Екатеринбурга на наличие РНК SARS-CoV-2 в мазках из рото- и носоглотки выявлено 22 094 положительные пробы, что составило 17,37% (рис. 1).

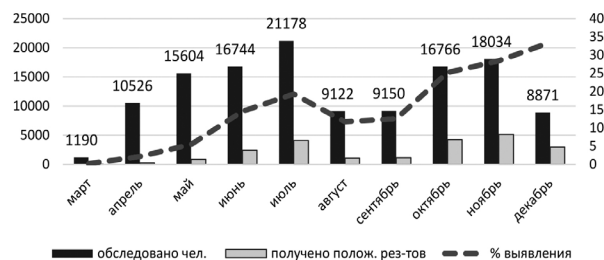


Рис. 1. Результаты обследования на наличие РНК SARS-CoV-2

Максимальное количество обследованных было в возрастной группе 28-65 лет. Удельный вес позитивных проб варьировал от 13,6 до 25,8% (рис. 2).

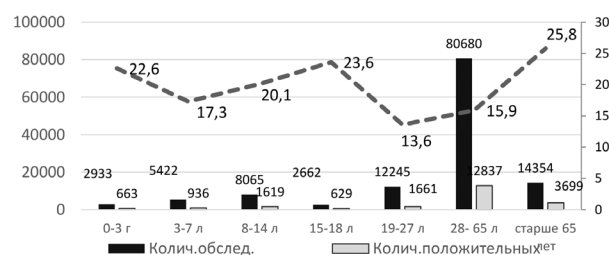


Рис. 2. Результаты обследования в разных возрастных группах

Установлено, что при незначительном количестве обследуемых детей (15,0% от всего числа обследованных), уровень положительных тестов был достаточно высок — от 17,3 до 23,6%.

Из всех обследованных нами были отобраны пациенты, которым на основании лабораторных исследований (ПЦР-анализ) и клинических симптомов был установлен диагноз COVID-19. Эти лица составили основную группу наблюдения, им были проведены дополнительные лабораторные исследования по определению иммунологических показателей (табл. 1).

Таблица 1

Показатели иммунограммы детей и взрослых ($M \pm m$)

Показатель	Дети (8-18 лет)		Взрослые (19-55 лет)	
	Основная группа ($n=57$)	Группа сравнения ($n=60$)	Основная группа ($n=56$)	Группа сравнения ($n=41$)
Лимфоциты (LYMF) $10^9/\text{л}$	$3,34 \pm 0,93$	$2,29 \pm 0,088$	$1,34 \pm 0,084^*$	$2,0 \pm 0,09$
Моноциты (MON) $10^9/\text{л}$	$0,36 \pm 0,02^{**}$	$0,42 \pm 0,023$	$0,73 \pm 0,16^{**}$	$0,4 \pm 0,024$
TNK(CD3+CD16+CD56+) $10^9/\text{л}$	$0,2 \pm 0,09$	$0,32 \pm 0,051$	$0,09 \pm 0,007^{**}$	$0,79 \pm 0,139$
В-лимфоциты (CD19+) $10^9/\text{л}$	$0,34 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,018$	$0,18 \pm 0,015$	$0,18 \pm 0,015$
Т-хелперы (CD3+CD4+) $10^9/\text{л}$	$0,98 \pm 0,05$	$0,98 \pm 0,043$	$0,61 \pm 0,053$	$0,88 \pm 0,040$
Т-цитотоксические лимфоциты (CD3+CD8+) $10^9/\text{л}$	$0,63 \pm 0,03$	$0,57 \pm 0,030$	$0,37 \pm 0,030^*$	$0,53 \pm 0,040$
NK-клетки (CD3-CD16+CD56+) $10^9/\text{л}$	$0,27 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,017$	$0,16 \pm 0,013^*$	$0,24 \pm 0,023$
Актив. Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+) $10^9/\text{л}$	$0,13 \pm 0,01^*$	$0,02 \pm 0,004$	$0,12 \pm 0,012^*$	$0,04 \pm 0,004$
Т-лимфоциты (CD3+) $10^9/\text{л}$	$1,69 \pm 0,08$	$1,68 \pm 0,068$	$1,0 \pm 0,069^*$	$1,51 \pm 0,072$

IgA, мг/мл	1,66±0,08	1,71±0,112	2,61±0,13	2,33±0,177
IgG, мг/мл	10,72±0,26 *	12,02±0,27	11,97±0,614	12,75±0,54
IgM, мг/мл	1,15±0,05 *	1,66±0,09	1,5±0,139	1,59±0,119
Бактерицидная активность лейкоцитов, %	35,86±1,5	38,19±1,59	37,01±1,83	32,47±1,75
НСТ-тест (спонтанный), %	4,6±0,61	6,2±1,050	5,96±0,9	5,45±0,766
НСТ-тест (стимулированный), %	10,21±1,41	10,48±1,459	10,84±1,049	10,55±1,317
Поглотительная активность моноцитов 10 ⁹ /л	0,32±0,02	0,34±0,02	0,44±0,063	0,31±0,018
Поглотительная активность нейтрофилов 10 ⁹ /л	2,5±0,23 *	3,38±0,145	5,94±1,282	3,45±0,154
ЦИК, ед.опт.	63,42±5,07 *	27,14±1,84	105±12,73 *	29,83±2,513

Примечание: * — $p < 0,02$, ** — $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения показателей иммунограммы у взрослых (19-55 лет) при COVID-19

В нашем исследовании было установлено, что у пациентов с диагнозом COVID-19 имеются следующие изменения показателей: снижение общего количества лимфоцитов, TNK-клеток (CD3+CD16+CD56+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), NK-клеток (CD3-CD16+CD56+), Т-лимфоцитов (CD3+). При этом наблюдается увеличение количества моноцитов, активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (рис. 3).

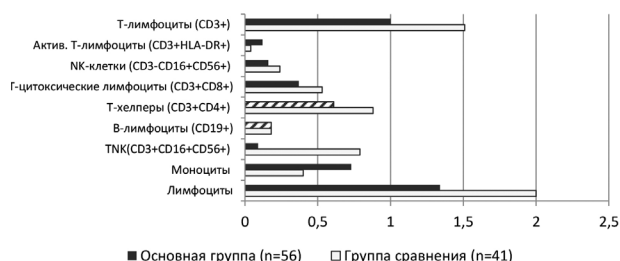


Рис. 3. Результаты иммунологического обследования взрослых (сплошная заливка — $p < 0,02$ или $p < 0,05$)

В настоящее время опубликовано большое количество научных исследований отечественных и зарубежных авторов, в которых описана аналогичная картина изменения иммунологических показателей, характеризующих развитие иммунного ответа при SARS-CoV-2-инфекции [19-22].

Снижение общего количества лимфоцитов в периферическом кровотоке, снижение абсолютного содержания определенных субпопуляций лимфоцитов является следствием как их перераспределения (миграция в очаги воспаления), так и гибели части лимфоцитов в результате индукции апоптоза; все это может способствовать недостаточной эффективности адаптивного иммунного ответа. В то же время наблюдается увеличение количества активированных Т-лимфоцитов и моноцитов (которые являются источником провоспалительных цитокинов) и увеличение ЦИК, что может быть связано либо с большим количеством антигенов и, соответственно, большим количеством антител, либо с недостаточностью механизмов их элиминации, что в общем может приводить к развитию гипервоспалительной реакции с повреждением тканей [31].

Изменения показателей иммунограммы у детей при COVID-19

У детей в возрасте от 8 до 18 лет ($n=57$), заболевших новой коронавирусной инфекцией, в первые дни болезни были выявлены следующие изменения: снижение абсолютного количества моноцитов ($p < 0,05$), общих иммуноглобулинов классов IgM и IgG ($p < 0,02$) и снижение поглотительной активности нейтрофилов ($p < 0,02$) (рис. 4).



Рис. 4. Результаты иммунологического обследования детей (сплошная заливка — $p < 0,02$ или $p < 0,05$)

При этом отмечено достоверное ($p < 0,02$) увеличение содержания активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) и ЦИК ($p < 0,02$). Таким образом, изменения, обнаруженные у детей, свидетельствуют о наличии недостаточности врожденного иммунитета, что подтверждается снижением количества моноцитов и поглотительной активности нейтрофилов. Этим можно объяснить и наличие высокого уровня ЦИК в крови заболевших детей, т.к. неэффективно происходит элиминация иммунных комплексов. В то же время снижение параметров адаптивного гуморального ответа может также быть следствием неэффективной индукции его системой врожденного иммунитета.

Изменения показателей иммунограммы у детей разных возрастных групп (8-14 и 15-18 лет) при COVID-19

Общими изменениями в обеих возрастных группах детей были снижение уровня IgG ($p < 0,02$), снижение поглотительной активности нейтрофилов ($p < 0,05$); увеличение количества активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) и ЦИК ($p < 0,02$).

Выявлены также признаки, которые отличали иммунный ответ в каждой из возрастных групп, а именно, у детей 8-14 лет установлено снижение уровня моноцитов ($p < 0,02$), бактерицидной активности лейкоцитов, моноцитов ($p < 0,02$) и ней-

трофилов ($p < 0,05$), а также снижение показателя НСТ-спонтанный ($p < 0,05$). Эти изменения могут свидетельствовать о недостаточности механизмов врожденного иммунитета у детей.

Для иммунограммы детей 15-18 лет, как и для взрослых пациентов, было характерно достоверное ($p < 0,02$) снижение уровня ТНК-клеток ($CD3+CD16+CD56+$). Данный пул клеток обладает свойствами как Т-лимфоцитов, так и НК-клеток, являясь при этом клетками врожденного иммунитета.

При сравнении детей разных возрастов было показано, что в группе 8-14 лет были в большей степени выражены снижение показателей бактерицидной активности лейкоцитов и поглотительной активности моноцитов ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ результатов иммунологического обследования детей в возрасте от 8 до 18 лет ($n=57$) и взрослых (возраст 19-55 лет, $n=56$)

В обеих группах пациентов в первые дни болезни наблюдали увеличение уровня активированных Т-лимфоцитов ($CD3+HLA-DR+$) ($p < 0,02$) и значительное увеличение количества ЦИК ($p < 0,02$) (рис. 5).

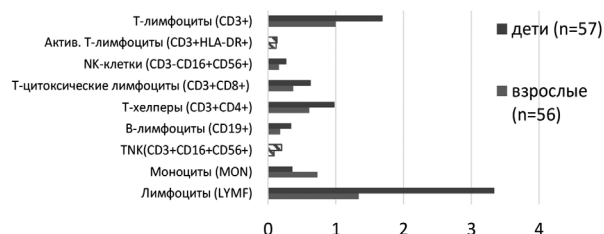


Рис. 5. Сравнение результатов иммунологического обследования взрослых и детей (сплошная заливка — $p < 0,02$ или $p < 0,05$)

Известно, что активированные Т-лимфоциты ($CD3+HLA-DR+$) являются маркером поздней активации. Как правило, они появляются после 3-го дня заболевания. Данный маркер свидетельствует о наличии очага антигенного раздражения, а его увеличение характерно для острого периода инфекционно-воспалительного заболевания. Группа ученых из Миланского университета в Италии (Camilla Tincati, E. Stefania Cannizzo и др., 2020) в своем исследовании показали, что для COVID-19-инфекции характерно увеличение данного показателя [32].

Циркулирующие иммунные комплексы присутствуют в организме всегда. Повышение их содержания связано как с попаданием в организм антигенов с развитием соответствующих иммуно-

логических реакций, так и с недостаточно эффективной их элиминацией.

Сравнительный анализ данных иммунограммы детей и взрослых также позволил выявить значимые различия в иммунном ответе при COVID-19. Показано, что у детей в отличие от взрослых пациентов значительно страдает функция врожденного иммунитета. Это утверждение подтверждено снижением таких показателей, как количество моноцитов и поглотительная активность нейтрофилов. Кроме того, сниженное количество общих иммуноглобулинов IgM и IgG может свидетельствовать о наличии недостаточности адаптивного иммунного ответа, в частности его гуморального звена. В свою очередь у взрослых отмечены значительное снижение содержания различных субпопуляций лимфоцитов, отвечающих за функцию клеточного звена адаптивного иммунного ответа, а именно, Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, а также НК-клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамика количества обследованных и позитивных находок коррелирует с аналогичными цифрами по России и имеет двухволновый характер. Наибольший уровень заболевших и контактов отмечен в летние месяцы (июнь-июль) 2020 года и осенью — октябрь-ноябрь.

В исследовании показано, что у взрослых пациентов с COVID-19 выражены изменения со стороны клеточного звена адаптивного иммунного ответа, свидетельствующие о его низкой активности. Недостаточны процессы элиминации иммунных комплексов, уровень которых высок, что способствует развитию гипертонических реакций и свидетельствует о формировании иммунокомплексных механизмов заболевания.

У детей были выявлены изменения, указывающие на недостаточность врожденного иммунитета, а именно его фагоцитарного звена. Отмечен низкий уровень общих иммуноглобулинов, которые характеризуют активность гуморального ответа, что может быть либо причиной неэффективного их синтеза (возможно ввиду недостаточной их индукции системой врожденного иммунитета), либо связано с формированием большого количества циркулирующих иммунных комплексов.

Увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов и активированных Т-лимфоцитов характерно для всех заболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19 независимо от возраста, что является признаком развития острого инфекционно-воспалительного процесса и недостаточно эффективной элиминации антигена (возбудителя).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. / Александрович Ю. С., Алексеева Е. И., Бакрадзе М. Д. и др. // Педиатрическая фармакология. - 2020; 17 (3): 187-212. doi: 10.15690/pf.v17i3.
2. Коронавирусная инфекция у детей / Зверева Н. Н., Сайфуллин, Ртищев А. Ю. и др. // Педиатрия. - 2020. - Т.99, № 2. - С.270-278.
3. Заплатников А. Л., Свиная В. И. COVID-19 и дети // РМЖ. 2020;1(*):1-3.
4. Фурман Е. Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 и дети // Педиатрия им.Г.Н.Сперанского.-2020.-№ 99 (3).-С.245-251.
5. Беляков Н. А., Рассохин В. В., Ястребова Е. Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение 1 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - Т.12, № 1, -2020. - doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-2.
6. Мелехина Е. В., Горелов А. В., Музыка А. Д. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года // Вопросы практической педиатрии. -2020. -Т.15, № 2. — С.7-20.
7. Шамшаева О. В. Новый коронавирус COVID-19 (SARS-CoV-2) // Детские инфекции. — 2020. -19(1). — С.5-6.

8. Lauren A.Callender, Michelle Curran, Stephanie M.Bates. The impact of Pre-existing Comorbidities and Therapeutic Interventions on COVID-19. doi:10.3389/fimmu.2020.01991.
9. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей / Старшинова А. А., Кушнарева Е. А., Малкова и др. // Вопросы современной педиатрии.— 2020.-№ 19 (2).-С. 123-131.
10. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и системы органов пищеварения / Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Зольникова О. Ю. и др. – URL: <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008796>.
11. Патогенез COVID-19 / Абатуров А. Е., Агафонова Е. А., Кривуша Е. Л., Никулина А. А. – doi:10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598.
12. Baraniuk Chris. Does the Cold Protect You from COVID-19? / <https://www.the-scientist.com/news-opinion/does-the...>
13. Балахонов С.В., Дубровина В.И., Чеснокова М.В., Войткова В.В. и др. Изучение гуморального иммунного ответа при легкой и бессимптомной формах проявления COVID-19 // Acta biomedical scientifica. 2020; 5(5): 26-30.doi: 10.29413/ABS/2020-5.5.3
14. Смирнов В. С., Тотолян Арег А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции. / Инфекция и иммунитет.2020. Т.10, № 2, С.259-268
15. Намазова-Баранова Л. С., Мурашкин Н. Н., Иванов Р. А. Биологическая терапия в эру COVID-19 / Вопросы современной педиатрии. 2020; 19(2): 116-122. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2104)
16. Пашенков М. В., Хайтов М. Р. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов /Иммунология.— 2020.-Т.41, № 1.— С.5-18.
17. Костинов М. П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии / Иммунология.-2020.-Т.41, № 1.-С.83-91.
18. Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А. COVID-19: что педиатры узнали об особенностях иммунного ответа на новую коронавирусную инфекцию за год борьбы с ней // Педиатрия им.Г.Н.Сперанского. — 2020. -№ 99(6). — С.32-51.
19. Anna Julia Pietrobbon, Franciane Mouradian, Maria Notomi. Immunosenescence and inflammaging: Risk Factors of Severe COVID-10 in Older People. doi:10.3389/fimmu.2020.579220.
20. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol. 2017; 39(5):529-39. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
21. Dina Ragab, Haitham Salah Eldin, Mohamed Taeimah et al. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. doi: Front Immunol. 2020; 11: 1446 10.3389/fimmu.2020.01446
22. Pestka S. Kraus C., Walter M. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. Immunol.Rev.2004; 202: 8-32. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x.
23. Skokri S., Mahmoudvand S., Taherkhani R., Farshadpour F. Modulation of the immune response by Middle East respiratory syndrome coronavirus. J.Cell.Physiol. 2019; 234(3):2143-51.doi: 10.1002/jcp.27155.
24. Yuiun Tang, Jiajia Liu, Dingyi Zhang et al. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. doi: 10.3389/fimmu.2020.01708. eCollection 2020.
25. Румянцев А.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания / Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020; 7 (3); С.47-53.
26. Wong C.K. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. Clin.Exp. Immunol.136.95-103 (2004). doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x
27. Chen.N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan. China: a descriptive study.Lancet. 395. 507-513 (2020). Published online January 29, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
28. Guan.W.J. et al. Clinical characteristic of coronavirus disease 2019 in China. N.Engl.J.Med. doi.org.10.10566/NEJMoa2002032 (2020).
29. Huang.C. et al. Clinical features pf patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 395,497-506 (2020). Published online January 24, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
30. Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на июнь 2020 года) // Педиатрическая фармакология. — 2020. -Т.17, № 3, — С.164.
31. А. С.Симбирцев, А. А.Тотолян Коронавирусная инфекция COVID-19.Часть 6 Иммунопатогенез и перспективы иммунотерапии коронавирусной инфекции.— [Электронный ресурс] — Режим доступа: https://docviewer.yandex.ru/view/1130000015552880/?*=Vz0lI2BUgxoQIn (дата обращения:24.04.2020).
32. Tincati C, Cannizzo ES, Giacomelli M, Badolato R, d'Arminio Monforte A and Marchetti G (2020) Heightened Circulating Interferon-Inducible Chemokines, and Activated Pro-Cytolytic Th1-Cell Phenotype Features Covid-19 Aggravation in the Second Week of Illness. Front. Immunol. 11:580987. doi: 10.3389/fimmu.2020.580987

Сведения об авторах

О. П. Ковтун — доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
О. М. Оленькова — кандидат медицинских наук
Я. Б. Бейкин — доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

O. P. Kovtun — Doctor of Science (Medicine), Professor,
Corresponding member of the Russian Academy of Sciences
O. M. Olenkova — MD
Ja. B. Beikin — Doctor of Science (Medicine), Professor

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 09.08.2021; одобрена после рецензирования 14.09.2021;
принята к публикации 24.09.2021.
The article was submitted 09.08.2021; approved after reviewing 14.09.2021;
accepted for publication 24.09.2021.