



ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ НАРУШЕНИЙ ИММУНОЭНДОКРИННОГО БАЛАНСА У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

Л.А. Алексеева, А.А. Жирков, Т.В. Бессонова, И.В. Бабаченко, Н.С. Тянь, Г.Ф. Железникова
Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Laboratory indicators of the disorders of immune-endocrine balance in children with acute respiratory viral infection during post-COVID period

L.A. Alekseeva, A.A. Zhirkov, T.V. Bessonova, I.V. Babachenko, N.S. Tian, G.F. Zheleznikova
Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: исследовать иммуноэндокринные дисфункции у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями, возникшими в постковидном периоде.

Материал и методы. Основную группу составили 22 ребенка с острыми респираторными вирусными инфекциями, перенесших COVID-19 в легкой форме за 2–6 месяцев до госпитализации, группу сравнения — 7 детей с острыми респираторными вирусными инфекциями без COVID-19 в анамнезе, контрольную группу — 15 практически здоровых детей. Дополнительно к стандартным показателям исследовали уровень кортизола, тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина, общих иммуноглобулинов, цитокинов.

Результаты. В основной группе при поступлении в стационар в клиническом анализе крови преобладали лимфоциты, тогда как у детей группы сравнения — нейтрофилы. По сравнению с контролем у детей основной группы достоверно снижено содержание 25 цитокинов и только 4 цитокинов увеличено (CTACK, Eotaxin, SDF-1 α , PDGF-BB), отмечена тенденция к снижению иммуноглобулина М. Уровень кортизола в основной группе был в 2 раза ниже относительно группы сравнения и не отличался от контроля, содержание трийодтиронина и тироксина было достоверно снижено весь период наблюдения. В остром периоде обнаружены положительные корреляционные взаимосвязи кортизола с числом нейтрофилов, гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, макрофагальным воспалительным белком, отрицательные — с числом лимфоцитов, фактором стромальных клеток. Выявлены положительные корреляционные взаимосвязи уровня трийодтиронина с числом тромбоцитов, иммуноглобулином М в острой стадии, в стадии реконвалесценции содержание трийодтиронина и тироксина положительно коррелировало с числом нейтрофилов, отрицательно — с числом лимфоцитов.

Заключение. У детей, переносящих острые респираторные вирусные инфекции в постковидном периоде, установлены иммуноэндокринные дисфункции, свидетельствующие об угнетении синтеза гормонов коры надпочечников и тиреоидной системы, синтеза большинства цитокинов, недостаточной активации врожденного иммунитета, возникающих, вероятно,

Abstract

Objective of the study is to investigate immune-endocrine dysfunctions in children with acute respiratory viral infections manifested during post-COVID period.

Materials and methods. The main group included 22 children with acute respiratory viral infections manifested after mild COVID-19 infection 2–6 months before their hospitalization the comparison group included 7 children with acute respiratory viral infections without COVID-19 in their medical history, and the control group — 15 apparently healthy children. The level of cortisol, thyrotrophic hormone, triiodothyronine, thyroxine, total immunoglobulin, cytokines was investigated in addition to standard indicators.

Results. Lymphocytes predominated in the blood test in the main group at the admission to the hospital, whereas neutrophils predominated in children of the comparison group. In comparison with the controls the children of the main group had significant decrease of the level of 25 cytokines and the level of only 4 cytokines was increased (CTACK, Eotaxin, SDF-1 α , PDGF-BB), the tendency of immunoglobulin M decrease was noted. The level of cortisol in the main group was 2 times lower compared with the comparison group and did not differ from the control one, the level of triiodothyronine and thyroxine was reliably decreased during the whole period of observation. During acute period there was determined positive correlated relation of cortisol with the number of neutrophils, granulocytic colony-stimulating factor, macrophage inflammatory protein, and a negative relation with the number of lymphocytes, factor-stromal cells. During acute period there were positive correlated relations between the level of triiodothyronine and the number of platelets, immunoglobulin M, and during convalescence period the level of triiodothyronine and thyroxine positively correlated with the number of neutrophils, and negatively with the number of lymphocytes.

Conclusion. During post-COVID period children after acute respiratory viral infections had identified immune-endocrine dysfunctions giving evidence to inhibition of the synthesis of hormones of adrenal gland cortex and thyroid system, synthesis of most cytokines, insufficient activation of congenital immunity that is likely to occur due to COVID-19 that proves the necessity of immune-corrective therapy.

вследствие перенесенной COVID-19, что обосновывает необходимость иммунокорректирующей терапии.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, постковидный период, дети, гормоны, цитокины, иммуноглобулины, иммуноэндокринный дисбаланс.

Введение

В последние годы в научной литературе широко обсуждаются последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Проявления постковидного синдрома в виде расстройств дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной, выделительной систем, желудочно-кишечного тракта, усталости, нарушений сна, психологических изменений встречаются, как у взрослых, так и у детей [1–8]. Принято считать, что постковидный период длится от 2 до 6 месяцев после перенесения пациентами заболевания даже в легкой форме. Существуют предположения о длительной персистенции вируса SARS-CoV-2 в различных органах с дисфункцией митохондрий и повреждением сосудов [9]. Однако возникновение столь разнообразных по своим проявлениям расстройств позволяет предположить нарушения в работе основных регуляторных адаптационных систем вследствие перенесенной новой коронавирусной инфекции, приводящие к длительным нейроиммуноэндокринным дисфункциям, что, в свою очередь, может способствовать формированию иммуносупрессии и сказаться на характере течения и исходах инфекционных заболеваний, возникших в постковидный период.

Известно, что благодаря наличию общих сигнальных молекул и рецепторов тесное взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем обеспечивает гомеостаз организма и защиту при внедрении возбудителей инфекционных заболеваний и иных патогенов [10,11]. Наиболее значимыми в развитии иммунных и воспалительных реакций являются две оси регуляции: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная с секрецией щитовидной железой тиреоидных гормонов под влиянием гормона передней доли гипофиза — тиреотропного гормона (ТТГ) [12]. Из глюкокортикоидных гормонов, синтезируемых корой надпочечников в ответ на выработку гипофизом адренокортико-тропного гормона, максимальной активностью обладает кортизол, что привлекает внимание к исследованию его уровня при изучении патогенеза инфекционных заболеваний и разработке новых диагностических и прогностических критериев [13]. Установлено, что гормоны надпочечников и щитовидной железы активно влияют на различ-

Key words: acute respiratory viral infections, post-COVID period, children, hormones, cytokines, immunoglobulin, immune-endocrine disbalance.

ные виды метаболизма, энергетический обмен, воспалительные процессы, иммунную систему, регулируя врожденные и адаптивные иммунные реакции. Установлена способность лейкоцитов человека и субпопуляций гемопоэтических клеток костного мозга продуцировать в определенных условиях тиреотропин, который может оказывать цитокиноподобное действие в иммунной системе. Показана возможность экспрессии ТТГ в лимфоидных и миелоидных клетках и его способность влиять на функциональное поведение лимфоцитов. Отмечено увеличение синтеза трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) во время фазы выздоровления от инфекции [11]. Предполагают, что SARS-CoV-2 может приводить к повреждению щитовидной железы [14].

В патогенезе, течении и исходах новой коронавирусной инфекции большое значение имеет гиперпродукция цитокинов [15, 16]. Баланс цитокинов в значительной степени определяет выраженность воспалительных проявлений и определяет эффективность реакций иммунной защиты. Однако эти показатели в постковидном периоде недостаточно изучены как у взрослых, так и у детей, не установлена их связь с течением острых инфекционных заболеваний, возникающих в постковидном периоде.

Наиболее часто у детей регистрируют острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), протекающие с поражением как верхних, так и нижних дыхательных путей и в ряде случаев осложняющиеся развитием бронхообструктивного синдрома, пневмонии, среднего отита, что, вероятно, обусловлено недостаточностью иммунного реагирования либо нарушениями иммуноэндокринных взаимодействий. С учетом данных литературы, указывающих на длительные дисфункции органов и систем у переболевших COVID-19 даже в легкой форме, можно предположить его влияние на характер течения и исходы ОРВИ у детей.

Цель исследования — оценить иммуноэндокринные дисфункции у детей, переносящих ОРВИ в постковидном периоде.

Материалы и методы исследования

Проведено клинико-лабораторное обследование 22 детей с ОРВИ в постковидном периоде (основная группа). Все дети этой группы за

2–6 месяцев до поступления в стационар перенесли COVID-19 в виде нетяжелого ОРВИ, что было подтверждено методом полимеразной цепной реакции либо экспресс-тестом. Средний возраст составил $10,8 \pm 0,86$ лет (межквартильный размах — от 8 лет 5 месяцев до 14 лет), преобладали девочки — 72,7% ($n=16$), мальчики составили 27,3% ($n=6$). При поступлении в стационар респираторная инфекция энтеровирусной этиологии диагностирована у 6 детей, риновирусной — у 2, аденовирусной — у 2, парагрипп — у 1 ребёнка. У 11 детей этиология ОРВИ не верифицирована. Дополнительно проведено клиничко-лабораторное обследование 7 детей, переносящих ОРВИ и не имеющих указания на COVID-19 в анамнезе (группа сравнения). Средний возраст в группе сравнения был сопоставим с возрастом детей основной группы и составил $8,1 \pm 2,15$ лет (межквартильный размах — от 4 лет 1 месяца до 10 лет 5 месяцев). Девочки госпитализировались в 2,5 раза чаще мальчиков: 71% ($n=5$) против 29% ($n=2$). Результаты лабораторных исследований сравнивали с данными контрольной группы, которую составили 15 практически здоровых детей того же возраста, что и дети основной группы и группы сравнения (средний возраст $10,1 \pm 1,0$). Дети основной группы обследованы дважды — в остром периоде при поступлении и в периоде ранней реконвалесценции при выписке, дети группы сравнения — однократно при поступлении.

Лабораторные исследования, помимо стандартного клинического анализа крови, выполненного на автоматическом гематологическом анализаторе SYSMEX XP-300 (Япония) с последующим приготовлением мазка крови и подсчетом лейкоцитарной формулы с использованием микроскопа AXIO LAB.A1 (Германия) и изучения биохимических показателей, выполненных на автоматическом анализаторе Taurus (Instrumentation Laboratory, Италия) с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия), включали изучение уровня гормонов, цитокинов и общих иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG). Исследование уровня кортизола, ТТГ, Т3 и Т4 в сыворотке крови осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «INFINITI» (TECAN, Австрия) с использованием реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Концентрацию иммуноглобулинов в сыворотке крови измеряли методом количественной иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе A25 (BioSystems); для анализа использовали наборы для определения иммуноглобулинов А (IgA), М (IgM) и G (IgG) (BioSystems). Концентрацию цитокинов в сыворотке крови определяли на анализаторе Bio-Plex 200 с помощью технологии xMAP. Использовали панель Bio-Plex Pro Human Cytokine 48-plex

Assay. Исследование проводили согласно инструкции производителя. Анализ данных осуществлялся в программе Bio-Plex Manager Software 6.1.

Данные подвергали статистическому анализу с помощью программы GraphPad Prism 5.0 и Microsoft Excel. Проведена описательная статистика с вычислением медианы (Me) и межквартильного размаха. Для проверки достоверности различия выборок использовали методы непараметрической статистики, для установления взаимосвязи исследованных лабораторных показателей — корреляционный анализ Спирмена.

Результаты исследования и обсуждение

У детей основной группы при поступлении отмечался длительный субфебрилитет (в 90,9% случаев). Катаральный синдром (ринорея, кашель, боль в горле) был выражен у 27,3% ($n=6$) госпитализированных детей. Слабость, вялость, утомляемость отмечались у 3 детей (13,6%). 7 пациентов жаловались на головную боль (31,8%). В единичных случаях зарегистрированы боли за грудиной ($n=2$; 9,1%). У 2 пациентов отмечались высыпания на коже. Дети провели в стационаре от 6 до 15 дней. Все пациенты выписаны в удовлетворительном состоянии в периоде ранней реконвалесценции. У 7 детей группы сравнения при поступлении доминировала лихорадка до пиретических цифр ($n=5$, 71%), реже — до фебрильных и субфебрильных значений (по $n=1$, 14%). Интоксикационный синдром регистрировали в 86% случаев ($n=6$). У всех пациентов выявляли катаральный синдром. У 6 детей (86%) отмечался болевой синдром различной локализации: двоих беспокоили боли в горле, в единичных случаях — цефалгия, миалгия, боль за грудиной и в абдоминальной области, а также сочетание головной, мышечной и абдоминальной болей (по $n=1$, 14%). В структуре катарального синдрома доминировало поражение верхних дыхательных путей в виде острого ринофарингита ($n=4$, 57%). У 1 пациента диагностирован острый ларинготрахеит, вызванный вирусом гриппа А (14%). 2 ребенка переносили острый бронхит без признаков дыхательной недостаточности (29%). Все пациенты выписаны в удовлетворительном состоянии с клиническим выздоровлением и нормализацией лабораторных показателей.

При поступлении в стационар клинический анализ крови выявил существенные различия общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов в основной группе и в группе сравнения при поступлении пациентов в стационар (табл. 1).

В остром периоде при клиническом анализе крови у детей группы сравнения преобладали нейтрофилы, одновременно с относительной и абсолютной лимфопенией, что характерно для острой фазы ОРВИ у детей [17]. У детей, перенесших COVID-19,

Таблица 1

**Клинический анализ крови у детей с острой респираторной вирусной инфекцией в динамике
(в остром периоде и периоде ранней реконвалесценции: перед выпиской)**

Показатели	Контрольная группа (n = 15)	Me [Q ₂₅ – Q ₇₅]			
		Группа сравнения (ОРВИ без COVID-19 в анамнезе)		Основная группа (ОРВИ в постковидном периоде)	
		острый период (n = 7)	период ранней реконвалесценции (n = 4)	острый период (n = 22)	период ранней реконвалесценции (n = 21)
WBC, 10 ⁹ /л	6,8 [5,4 – 8,3]	15,2 [4,4 – 18,6]	4,8 [4,3 – 10,9]	7,6 [6,0 – 9,3]	6,5 [5,2 – 8,0] #
Lym, (%)	45 [38 – 53]	13 [6 – 63]	42 [24 – 59]	37 [25 – 42]*	41 [33 – 55] #
Lym, (абс.)	3,2 [2,7 – 3,6]	1,3 [0,8 – 2,8]*	2,4 [1,9 – 2,8]	2,5 [2,1 – 3,3]*, **	2,6 [2,0 – 3,2]
NEUT, (%)	42 [37 – 52]	81 [73 – 88]*	44 [24 – 67] #	55 [49 – 66]*, **	48 [36 – 58] #
NEUT, (абс.)	3,1 [2,0 – 4,4]	13,0 [7,7 – 16,8]*	2,1 [1,1 – 7,6] #	4,0 [3,3 – 5,8]*, **	2,8 [2,1 – 4,0] #
MXD%	7,6 [2,3 – 12,1]	10,3 [4,4 – 16,9]	12,8 [7,9 – 19,3]	8,7 [6,6 – 10,0]	10,8 [8,9 – 12,2] #
MXD (абс.)	0,5 [0,1 – 0,9]	1,3 [0,7 – 1,8]*	0,8 [0,5 – 1,0]	0,7 [0,4 – 0,8]**	0,7 [0,5 – 0,9]
PLT, 10 ⁹ /л	179 [153 – 271]	245 [171 – 340]	314 [177 – 380]	296,0 [273,8 – 352,5]*	287 [254 – 341]*

* – достоверное отличие от контрольной группы (p < 0,05);

** – достоверное отличие между группами в остром периоде и в периоде ранней реконвалесценции (p < 0,05);

– достоверное отличие периода ранней реконвалесценции от острого периода в каждой группе (p < 0,05).

этот сдвиг в сторону нейтрофилеза был достоверно менее выражен, что, возможно, отражает недостаточность врожденного иммунного ответа с учетом слабой температурной реакции у большинства детей этой группы. К периоду реконвалесценции различия между группами нивелировались, и большинство показателей находились в пределах референсных значений. Однако в группе сравнения выявлена тенденция к нарастанию уровня тромбоцитов и тромбокрита, что также отмечалось ранее [18], тогда как в основной группе этого не происходило. При исследовании уровня СРБ у детей группы

сравнения в 43% (n = 3) случаев значения оказались выше нормативных 5 мг/л (Me 4,5 мг/л), тогда как у детей основной группы только у 1 больного (4,5%) уровень СРБ был выше нормы (Me 1,0 мг/л).

При исследовании гуморального звена иммунного ответа в основной группе на всем протяжении болезни отмечена тенденция к снижению уровня IgM, необходимого для быстрого первичного связывания антигенов возбудителей, тогда как в группе сравнения этого не происходило. Отличий между группами в уровне IgA и IgG не выявлено (табл. 2).

Таблица 2

**Содержание иммуноглобулинов классов А, М, G у детей
с острой респираторной вирусной инфекцией**

Показатели	Контрольная группа N = 15	Me [Q ₂₅ – Q ₇₅]		
		группа сравнения	Основная группа (ОРВИ в постковидном периоде)	
		острый период (n = 7)	острый период (n = 22)	период ранней реконвалесценции (n = 21)
IgA (г/л)	1,1 [0,5 – 1,2]	1,0 [0,3 – 1,4]	1,0 [0,6 – 1,5]	1,0 [0,5 – 1,2]
IgM (г/л)	1,4 [1,2 – 1,9]	1,4 [1,1 – 1,7]	1,1 [1,0 – 1,4] *	1,1 [0,9 – 1,4]
IgG (г/л)	8,6 [7,7 – 11,2]	9,6 [7,1 – 13,4]	9,2 [8,5 – 10,9]	8,7 [7,8 – 11,2]

* – достоверное отличие от контрольной группы (p < 0,05).

Учитывая, что COVID 19 существенно сказывается на иммунных реакциях и их регуляции, проведено исследование цитокинов у детей с ОРВИ в постковидном периоде. Установлены достоверные отличия от контрольной группы 29 из 48 исследованных цитокинов, причем большинство цитокинов оказались снижены по сравнению с контролем

как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции. Известно, что цитокины разного типа стимулируют или ослабляют воспалительные реакции, контролируют миграцию иммунных клеток в очаг инфекции или их пролиферацию, в связи с чем исследованные цитокины сгруппированы нами по их преимущественному действию (табл. 3).

Таблица 3

Концентрация цитокинов в сыворотке крови при острой респираторной вирусной инфекции в постковидном периоде

Содержание цитокинов Me [Q ₂₅ – Q ₇₅] pg/ml			
Цитокины pg/ml	Контрольная группа N = 15	Острый период N = 22	Период реконвалесценции N = 16
<i>Провоспалительные цитокины</i>			
IFN-a2	22,3 [22,3 – 29,6]	0 [0 – 1,0] *	0 [0 – 0] *
IFN-γ	16,9 [14,9 – 25,6]	0 [0 – 1,3] *	0 [0 – 0,2] *
IL-1a	88,3 [79,8 – 104,8]	13,3 [0 – 24,4] *	0 [0 – 17,5] *
IL-1b	3,2 [3,2 – 3,6]	1,6 [1,2 – 3,5] *	1,9 [1,2 – 2,5] *
IL-2	71,8 [63,6 – 101,2]	19,5 [4,4 – 51,5] *	2,9 [0 – 42,8] *
IL-6	5,7 [4,1 – 7,8]	2,3 [0 – 4,1] *	0 [0 – 2,3] *
IL-12(p70)	7,9 [6,4 – 9,3]	0 [0 – 2,1] *	0 [0 – 1,9] *
IL-15	370,6 [352,7 – 444,2]	0 [0 – 0] *	0 [0 – 0] *
IL-17	47,6 [38,7 – 54,7]	0 [0 – 0] *	0 [0 – 0] *
TNF-a	71,9 [69,7 – 80,6]	50,9 [33,4 – 63,4] *	36,3 [22,5 – 58,2] *
<i>Противовоспалительные цитокины</i>			
IL-1ra	616,2 [545,4 – 745,8]	339 [0 – 581,4] *	232,8 [0 – 405,6] *
IL-4	2,8 [2,3 – 3,0]	0,6 [0 – 1,3] *	0 [0 – 0,6] *
IL-10	8,7 [6,9 – 10,5]	0,3 [0 – 4,3] *	0,3 [0 – 2,2] *
IL-13	10,3 [10,3 – 12,5]	2,6 [0 – 6,4] *	1,3 [0 – 5,5] *
<i>Хемокины</i>			
CTACK	554,9 [287,0 – 743,9]	798,0 [494,8 – 1342] *	721,6 [425,7 – 980,4]
Eotaxin	11,9 [11,2 – 18,0]	20,2 [16,2 – 31,8] *	21,2 [13,5 – 27,8] *
IL-8	22,2 [18,9 – 25,5]	13,7 [7,2 – 30,6]	11,9 [8,2 – 20,6] *
MCP-3	11,5 [10,1 – 12,1]	6,7 [5,0 – 8,0] *	7,1 [5,2 – 8,8] *
SDF-1α	279,0 [238,0 – 332,6]	333,7 [282,7 – 443,3] *	342,5 [275,0 – 424,7] *
<i>Колонистимулирующие факторы</i>			
Basic FGF	106,2 [83,4 – 123,7]	61,4 [0 – 99,4] *	30,7 [0 – 83,4] *
G-CSF	100,9 [87,7 – 110,7]	79,2 [42,9 – 105,8] p = 0,07	71,2 [42,9 – 88,5] *
GM-CSF	10,1 [9,0 – 11,1]	0 [0 – 0] *	0 [0 – 0] *
IL-3	2,0 [1,6 – 2,9]	0 [0 – 0,2] *	0 [0 – 0,4] *
IL-5	313 [313 – 378]	221,5 [133,0 – 278,1] *	179,8 [133,0 – 250,3] *
IL-7	19,6 [13,6 – 25,2]	10,4 [6,1 – 13,6] *	10,4 [3,2 – 13,6] *
LIF	55,7 [0 – 79,3]	0 [0 – 27,6] *	0 [0 – 0] *
b-NGF	17,1 [15,9 – 20,4]	10,8 [9,3 – 16,5] *	12,0 [9,1 – 14,2] *
PDGF-BB	266,5 [223,0 – 449,4]	637,1 [494,5 – 1465,0] *	625,0 [264,0 – 1010,0] *
VEGF	211,7 [188,4 – 226,3]	101,0 [0 – 171,6] *	107,1 [11,8 – 137,0] *

* – достоверное отличие от контрольной группы (p < 0,05).

У детей с ОРВИ в постковидном периоде выявлено снижение концентраций большинства провоспалительных цитокинов, отвечающих за врожденный иммунный ответ (IL-1 β , IL-1 α , IL-12(p70), TNF- α , IL-2, IL-6), формирование адаптивного иммунного ответа и противовирусную активность (IFN- γ , IL-4, IL-17, IFN- α 2, IL-15), противовоспалительных цитокинов (IL-1ra, IL-10, IL-13), хемокинов и факторов роста (FGF basic, G-CSF, GM-CSF, IL-3, IL-5, IL-7, IL-8, LIF, MCP-3, β -NGF, VEGF), участвующих в регуляции иммунного ответа, процессах хемотаксиса и репарации. В целом, выявленная редукция синтеза про-, противовоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста на протяжении всего заболевания свидетельствует о подавлении или ареактивности системы цитокинов у детей с ОРВИ в постковидном периоде, что, вероятно, явилось следствием перенесенной инфекции SARS-CoV2. Увеличенным по сравнению с контролем оказалось лишь содержание 3 хемокинов, отвечающих за стимуляцию кожных Т-клеток памяти, эозинофилов и гемопоэз (CTACK, Eotaxin, SDF-1 α), а также тромбоцитарный фактор роста (PDGF-BB) (см. табл. 3). Полученные результаты отчасти согласуются с выявленным дефицитом цитокинов у лиц с длительным течением COVID-19 [19]. Можно предположить, что перенесенный ранее COVID-19 у детей основной группы, даже несмотря на легкое течение, вызвал дисфункцию регуляторной цитокиновой системы.

С учетом известного факта о регуляторном воздействии кортизола на иммунную систему, было проведено исследование его уровня у пациентов основной группы и группы сравнения (табл. 4). У детей группы сравнения уровень кортизола оказался почти в 2 раза выше, чем у детей основной группы, превышая и контрольные показатели, что указывает на закономерную активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в началь-

ной стадии инфекционного процесса. При ОРВИ в постковидном периоде уровень кортизола, а также ТТГ не превышал контрольные показатели, содержание Т3 и Т4 было достоверно снижено в оба периода заболевания. Полученные результаты могут указывать на недостаточную активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной осей регуляции, приводящую к снижению синтеза гормонов корой надпочечников и щитовидной железой у детей с ОРВИ в постковидном периоде.

Корреляционный анализ выявил наличие положительных и отрицательных взаимосвязей исследованных гормонов с показателями клинического анализа крови и рядом ростовых факторов, ассоциированных с врожденными и адаптивными иммунными реакциями и воспалением у детей с ОРВИ в постковидном периоде. Так, в остром периоде обнаружена положительная связь кортизола с числом нейтрофилов ($r = 0,5$), отрицательная с числом лимфоцитов ($r = -0,62$). Прямая связь установлена с гранулоцитарным – колониестимулирующим фактором (G-CSF) – $r = 0,42$, макрофагальным воспалительным белком (MIP-1 α) $r = 0,46$, обратная – с фактором стромальных клеток (SDF-1 α Stromal cell-derived factor-1) $r = -0,42$, что может указывать на регуляторное влияние кортизола на баланс врожденных и адаптивных иммунных реакций, гемопоэз, воспалительные процессы в остром периоде заболевания. В стадии реконвалесценции взаимосвязей кортизола с исследованными иммунологическими показателями не выявлено.

При изучении корреляционных взаимосвязей гормонов щитовидной железы в остром периоде установлена прямая связь уровня Т3 с числом тромбоцитов ($r = 0,47$), Ig M ($r = 0,45$), СРБ ($r = 0,43$). В стадии реконвалесценции обнаружена прямая взаимосвязь гормонов щитовидной железы с количеством нейтрофилов ($r = 0,49$ и $r = 0,51$ для Т3

Таблица 4

Концентрация гормонов у детей с острой респираторной вирусной инфекцией

Гормоны	Контрольная группа n = 15	Me [Q ₂₅ – Q ₇₅]		
		Группа сравнения	Основная группа (ОРВИ в постковидном периоде)	
		Острый период n = 7	Острый период n = 22	Период реконвалесценции n = 21
Кортизол, нмоль/л	391,0 [226,0 – 486]	599 [365 – 870] *	289,0 [166,5 – 551,8]	317,0 [182,5 – 459,5]
ТТГ, мМЕ/л	1,3 [1,1 – 1,8]	—	1,3 [1,2 – 2,2]	1,8 [1,1 – 2,1]
Т3, нмоль/л	2,0 [1,4 – 2,2]	—	1,0 [0,8 – 1,2] *	1,0 [0,9 – 1,1] *
Т4, нмоль/л	114,0 [95,0 – 144,0]	—	81,5 [76,8 – 84,3] *	81,0 [76,0 – 87,3] *

* – достоверные отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

и Т4 соответственно) и обратная — с количеством лимфоцитов ($r = -0,57$ и $r = -0,53$ для Т3 и Т4 соответственно). Прямо коррелировал уровень ТТГ с общим числом лейкоцитов ($r = 0,7$). Выявленные корреляционные взаимосвязи указывают на стимуляцию реакций врожденного иммунитета у детей, переносящих ОРВИ в постковидном периоде.

На основании полученных данных можно констатировать, что клинические и лабораторные показатели у детей с ОРВИ в постковидном периоде существенно отличаются от аналогичных характеристик у детей с ОРВИ без указания на перенесенный COVID-19 в анамнезе. Результаты указывают на подавление функций основных адаптивных систем организма — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси — со снижением синтеза гормонов коры надпочечников (кортизола) и щитовидной железы (Т3 и Т4), что совпадает с данными литературы о нарушениях работы эндокринной системы после перенесенного COVID-19, которые в большинстве случаев восстанавливались [20–22]. Отмечено, что снижение продукции тиреоидных гормонов приводит к снижению активности иммунной системы [23]. Длительный субфебрилитет может быть обусловлен нарушением терморегуляции различного генеза у детей с ОРВИ в постковидном периоде [24].

Дисфункции нейроэндокринных систем сопровождаются уменьшением уровня в системном кровотоке большинства цитокинов с про-, противовоспалительными функциями, хемокинов и ростовых факторов, показателей гуморального иммунитета начальной стадии инфекционного процесса (IgM). Это отражается на скрининговых показателях иммунного ответа, оцениваемых по общему количеству лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов в клиническом анализе крови, процессы накопления и распределения которых по современным данным модулируются гормонами и цитокинами. Значимость гематологических показателей установлена при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [25, 26]. Ранее нами установлена взаимосвязь кортизола с показателями врожденных и адаптивных иммунных реакций при вирусных и бактериальных нейроинфекциях [27]. У детей с ОРВИ в постковидном периоде установлено достоверное снижение уровня нейтрофилов и рост числа лимфоцитов, что не характерно для ОРВИ у детей без COVID-19 в анамнезе и указывает на недостаточность врожденных иммунных реакций и превалирование клеточного звена адаптивного иммунитета. Это может быть обусловлено нарушением гормональной и цитокиновой регуляции с учетом выявленного снижения уровня гормонов и большинства исследованных цитокинов по сравнению с контрольными показателями.

Исключением явилось увеличение 3 хемокинов: CTACK (cutaneous T cell-attracting chemokine), Eotaxin, SDF-1 α (stromal cell-derived factor-1) и тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB, platelet-derived growth factor), отвечающих за стимуляцию кожных Т-клеток памяти, эозинофилов и гемопоэза. Полученные данные подтверждают наблюдения ряда авторов о формировании гемостазиопатий у детей на фоне даже легких форм COVID-19 и в течение 1–9 месяцев в постковидном периоде, что обуславливает необходимость их обследования и разработки показаний и схем оптимальной антикоагулянтной терапии [28]. Взаимосвязь кортизола с факторами иммунорегуляции (SDF-1 α , MIP-1 α и G-CSF) может носить компенсаторный характер, направленный на стимуляцию активности нейтрофилов и снижение активности лимфоцитов в остром периоде, обеспечивая необходимую смену реакций врожденного и адаптивного иммунитета посредством регуляции хемотаксиса иммунокомпетентных клеток. Дисрегуляция иммунного ответа на фоне перенесенной SARS-CoV-2-инфекции, вероятно, способствует активации герпетических инфекций в отдаленном постковидном периоде и формированию категории детей с рекуррентными респираторными инфекциями [29].

Заключение

Таким образом, при возникновении ОРВИ в постковидном периоде у детей установлены лабораторные критерии нарушений иммуноэндокринного баланса, свидетельствующие об угнетении синтеза гормонов коры надпочечников и тиреоидной системы, синтеза большинства цитокинов, что сопровождается нетипичным течением ОРВИ с длительным субфебрилитетом, нарушением температурной реакции, вялостью, астенией, нередко на фоне недостаточной активации врожденных иммунных реакций, указывающих на иммуноэндокринный дисбаланс и признаки иммунодефицита. Полученные данные требуют дальнейшего изучения с возможным обоснованием рекомендаций к проведению иммуностропной и противовирусной терапии, а также коррекции гемостазиопатии при необходимости. Ранняя диагностика иммуноэндокринных дисфункций у детей с респираторными заболеваниями, перенесших COVID-19, необходима как основание для проведения корректирующей иммуностропной терапии.

Литература

1. Амиров, Н.Б. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» / Н.Б. Амиров [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2021. — Т. 14, № 6. — С. 94–104.
2. Баймухамбетова, Д.В. Постковидное состояние у взрослых и детей / Д.В. Баймухамбетова [и др.] // Пульмонология. — 2021. — Т. 31, № 5. — С. 562–570.

3. Чернова, Т.М. Последствия COVID-19 у детей: результаты 12-месячного наблюдения / Т.М. Чернова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2022. — Т. 14, № 2. — С. 96–106.
4. Соколовская, Т.А. Постковидный синдром у детей: аналитический обзор / Т.А. Соколовская // Социальные аспекты здоровья населения. — 2022. — Т. 68, № 6. — С. 2. — <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1430/30/lang,ru/>.
5. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep*. 2022 Jun 23;12(1):9950. DOI: 10.1038/s41598-022-13495-5.
6. Izquierdo-Pujol J., Moron-Lopez S., Dalmau J., Gonzalez-Aumatell A., Carreras-Abad C., Mendez M., et al. Post COVID-19 Condition in Children and Adolescents: An Emerging Problem. *Front Pediatr*. 2022 May 11; 10: 894204. DOI: 10.3389/fped.2022.894204.
7. Zhvania M, Kvezereli-Kopadze M, Kutubidze T, Kapnadze N, Gordeladze M, Iakobashvili A, et al. COVID-19 and children: complications and late outcomes. *Georgian Med News*. 2021 Apr; (313):124-127.
8. Гриневич, В.Б. Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме. Клинические рекомендации / В.Б. Гриневич [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022. — № 12 (208). — С. 4–68.
9. Moghimi N, Di Napoli M, Biller J, Siegler JE, Shekhar R, McCullough LD, Harkins MS, et al. The Neurological Manifestations of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021; 21 (9): 44. DOI: 10.1007/s11910-021-01130-1.
10. Dantzer R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiol Rev*. 2018 Jan 1; 98(1):477-504. DOI: 10.1152/physrev.00039.2016.
11. Wenzek C, Boelen A, Westendorf AM, Engel DR, Moeller LC, Führer D. The interplay of thyroid hormones and the immune system — where we stand and why we need to know about it. *Eur J Endocrinol*. 2022 Mar 23;186 (5):R65-R77. doi: 10.1530/EJE-21-1171.
12. Скрипченко, Н.В. Гормоны и цитокины как биомаркеры тяжелых инфекций у детей / Н.В. Скрипченко [и др.] // Инфекционные болезни. — 2022. — Т. 20, № 1. — С. 107–119.
13. Алексеева, Л.А. Диагностическое значение определения кортизола в биологических жидкостях при инфекционных заболеваниях (обзор литературы) / Л.А. Алексеева [и др.] // Педиатр. — 2021. — Т. 12, №5. — С. 59–69. DOI: 10.17816/PED12559-69.
14. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgr D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105 (7): dgaa276. DOI: 10.1210/clinem/dgaa276.
15. Скрипченко, Н.В. Современные представления о механизмах иммунной защиты при новой коронавирусной инфекции / Н.В. Скрипченко [и др.] // Практическая медицина. — 2022. — Т. 20, № 3. — С. 8–19. DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-8-19.
16. Инфекция, вызванная SARS-COV-2: коллективная монография / Андреев А.А. [и др.] — СПб.: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2023. — 260 с.
17. Бабаченко, И.В. Синдром системного воспаления у больных острыми респираторными инфекциями детей / И.В. Бабаченко [и др.] // Журнал Педиатрии. — 2017. — № 4. — С. 22–27.
18. Козырев, Е.А. Тромбоцитарные показатели при внебольничной пневмонии у детей с респираторными инфекциями / Е.А. Козырев [и др.] // Журнал Инфектологии. — 2022. — Т. 14, № 1. — С. 60–68. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-1-60-68.
19. Williams ES, Martins TB, Shah KS, Hill HR, Coiras M, Spivak AM, Planelles V. Cytokine Deficiencies in Patients with Long-COVID. *J. Clin. Cell. Immunol*. 2022; 13 (6) :672
20. Pal R, Joshi A, Bhadada SK, Banerjee M, Vaikkakara S, Mukhopadhyay S. Endocrine Follow-up During Post-Acute COVID-19: Practical Recommendations Based on Available Clinical Evidence. *Endocr. Pract*. 2022; 28 (4): 425–432.
21. Khoo B, Tan T, Clarke SA, Mills EG, Patel B, Modi M, Phylactou M, Eng PC, et al. Thyroid Function Before, During, and After COVID-19. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2021; 106 (2) : 803–811.
22. Alzahrani AS, Mukhtar N, Aljomaiah A, Aljamei H, Bakhsh A, Alsudani N, Elsayed T, et al. The Impact of COVID-19 Viral Infection on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Endocr. Pract*. 2021; 27 (2): 83–89.
23. Rubingh J, van der Spek A, Fliers E, Boelen A. The role of thyroid hormone in the innate and adaptive immune response during infection. *Compr. Physiol*. 2020; 10 (4): 1277–1287.
24. Жданов, К.В. Иммуно-патогенетические аспекты лихорадки у инфекционных больных / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 1. — С. 5–17.
25. Поляков, А.С. Прогностическое значение некоторых гематологических синдромов при инфекции, вызванной SARS-COV-2 / А.С. Поляков [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. — 2020. — Т. 6, № 2. — С. 161–171.
26. Касьяненко, К.В. Прогноз степени тяжести течения SARS-COV-2-инфекции у лиц молодого возраста с применением методов искусственного интеллекта / К.В. Касьяненко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2022. — Т. 14, № 5. — С. 14–25.
27. Алексеева, Л.А. Кортизол и лабораторные показатели системного воспаления при бактериальных гнойных менингитах и вирусных энцефалитах у детей / Л.А. Алексеева [и др.] // Педиатр. — 2020. — Т. 11, №4. — С. 21–28. DOI: 10.17816/PED11421-28.
28. Дондурей, Е.А. Состояние системы гемостаза у детей с COVID-19 / Е.А. Дондурей [и др.] // Педиатр. — 2023. — Т. 14, № 1. — С. 35–43.
29. Савенкова, М.С. Значение герпесвирусов в постковидном периоде у детей / М.С. Савенкова [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. — 2023. — Т. 6, № 1. — С. 39–44. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-39-44.

References

1. Amirov N.B. i dr. / N.B. Amirov, Je.I. Davletshina, A.G.Vasil'eva, R.G. Fatykhov // Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2021; 14 (6): 94-104 (in Russian).
2. Bajmuhambetova D.V. i dr. / D.V. Bajmuhambetova, A.O. Gorina, M.A. Rumjancev, A.A. Shihaleva, Ja.A.A. Jel'-Taravi, E.D. Bondarenko, V.A. Kapustina, D.B. Munblit // Pul'monologiya. 2021; 31(5): 562-570 (in Russian).
3. Chernova T.M. i dr. / T.M. Chernova, V.N. Timchenko, E.V. Barakina, A.A. Zherebcova, N.S. Gusarova, Ju.S. Habarova // Zhurnal Infektologii. 2022; 14 (2): 96- 106. DOI 10.22625/2072-6732-2022-14-2-96-106 (in Russian).
4. Sokolovskaja T.A. / T.A. Sokolovskaja // Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija. 2022; 68(6):2. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1430/30/lang,ru/>. DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-6-2 (in Russian).
5. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep*. 2022 Jun 23;12 (1):9950. DOI: 10.1038/s41598-022-13495-5.
6. Izquierdo-Pujol J., Moron-Lopez S., Dalmau J., Gonzalez-Aumatell A., Carreras-Abad C., Mendez M., et al. Post COVID-19 Condition in Children and Adolescents: An Emerging Problem. *Front Pediatr*. 2022 May 11; 10: 894204. DOI: 10.3389/fped.2022.894204.

7. Zhvania M, Kvezereli-Kopadze M, Kutubidze T, Kap-anadze N, Gordeladze M, Iakobashvili A, et al. COVID-19 and children: complications and late outcomes. Georgian Med News. 2021 Apr; (313):124-127.
8. Grinevich V.B. i dr. / V.B. Grinevich, L.B. Lazebnik, Ju.A. Kravchuk i dr. // Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2022; 12 (208): 4-68 (in Russian).
9. Moghimi N, Di Napoli M, Biller J, Siegler JE, Shekhar R, McCullough LD, Harkins MS, et al. The Neurological Manifestations of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection. Curr Neurol Neurosci Rep. 2021; 21 (9): 44. DOI: 10.1007/s11910-021-01130-1.
10. Dantzer R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. Physiol Rev. 2018 Jan 1; 98(1):477-504. DOI: 10.1152/physrev.00039.2016.
11. Wenzek C, Boelen A, Westendorf AM, Engel DR, Moeller LC, Führer D. The interplay of thyroid hormones and the immune system — where we stand and why we need to know about it. Eur J Endocrinol. 2022 Mar 23;186 (5):R65-R77. doi: 10.1530/EJE-21-1171.
12. Skripchenko N.V. i dr. / N.V. Skripchenko, G.F. Zheleznikova, L.A. Alekseeva, E.V. Makarenkova, T.V. Bessonova // Infekcionnye bolezni. 2022; 20 (1): 107–119. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-1-107-119 (in Russian).
13. Alekseeva L.A. i dr. / L.A. Alekseeva, E.V. Makarenkova, N.V. Skripchenko, T.V. Bessonova, A.A. Zhirkov, N.E. Monahova // Pediatr. 2021; 12 (5): 59-69. DOI: 10.17816/PED12559-69 (in Russian).
14. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgr D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105 (7): dgaa276. DOI: 10.1210/clinem/dgaa276.
15. Skripchenko N.V. i dr. / N.V. Skripchenko, L.A. Alekseeva, G.F. Zheleznikova, A.A. Vil'nic, E.Ju Skripchenko., T.V. Bessonova, A.A. Zhirkov // Prakticheskaja medicina. 2022; 20 (3): 8-19. DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-8-19 (in Russian)
16. Andreenko A.A., Andrejchuk Ju.V., Arsent'ev V.G. [i dr.]. Infection caused by SARS-COV-2: collective monograph / SPb.: Military Medical Academy named after. CM. Kirova, 2023. — 260 p. (in Russian).
17. Babachenko I.V. i dr. / I.V. Babachenko, L.A. Alekseeva, O.M. Ibragimova, T.V. Bessonova, K.V. Evdokimov // Zhurnal Pediatrija. 2017; 4: 22-27 (in Russian).
18. Kozyrev E.A. i dr. / E.A. Kozyrev, I.V. Babachenko, A.V. Orlov, L.A. Alekseeva, E.D. Orlova // Zhurnal Infektologii. 2022; 14 (1): 60-68. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-1-60-68 (in Russian).
19. Williams ES, Martins TB, Shah KS, Hill HR, Coiras M, Spivak AM, Planelles V. Cytokine Deficiencies in Patients with Long-COVID. J. Clin. Cell. Immunol. 2022; 13 (6) :672
20. Pal R, Joshi A, Bhadada SK, Banerjee M, Vaikkakara S, Mukhopadhyay S. Endocrine Follow-up During Post-Acute COVID-19: Practical Recommendations Based on Available Clinical Evidence. Endocr. Pract. 2022; 28 (4): 425–432.
21. Khoo B, Tan T, Clarke SA, Mills EG, Patel B, Modi M, Phylactou M, Eng PC, et al. Thyroid Function Before, During, and After COVID-19. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2021; 106 (2) : 803–811.
22. Alzahrani AS, Mukhtar N, Aljomaiah A, Aljamei H, Bakhsh A, Alsudani N, Elsayed T, et al. The Impact of COVID-19 Viral Infection on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. Endocr. Pract. 2021; 27 (2): 83–89.
23. Rubingh J, van der Spek A, Fliers E, Boelen A. The role of thyroid hormone in the innate and adaptive immune response during infection. Compr. Physiol. 2020; 10 (4): 1277–1287.
24. Zhdanov K.V. i dr. / K.V. Zhdanov, M.V. Jaremenko, Ju.P. Finogeev, S.M. Zaharenko // Zhurnal Infektologii. 2013; 5 (1): S. 5-17. (in Russian).
25. Poljakov A.S. i dr. / A.S. Poljakov, K.V. Kozlov, D.N. Lobachev [i dr.] // Gematologija. Transfuziologija. Vostochnaja Evropa. 2020; 6 (2): 161-171. (in Russian).
26. Kas'janenko K.V. i dr. / K.V. Kas'janenko, K.V. Kozlov, K.V. Zhdanov, I.I. Lapikov, V.V. Belikov // Zhurnal Infektologii. 2022; 14 (5): S. 14-25. (in Russian).
27. Alekseeva L.A. i dr. / L.A. Alekseeva, T.V. Bessonova, E.V. Makarenkova, A.A. Zhirkov, N.E. Monahova, A.A. Vil'nic, E.Ju Gorelik // Pediatr. 2020; 11 (4): 21-28. DOI: 10.17816/PED11421-28 (in Russian).
28. Dondurej E.A. i dr. / E.A. Dondurej, K.I. Pshenichnaja, I.A. Ivanova // Pediatr. 2023; 14 (1): 35–43 (in Russian).
29. Savenkova M.S. i dr. / M.S. Savenkova, I.A. Sotnikov, A.A. Afanas'eva, Ja.V. Afanas'eva, R.V. Dushkin // RMZh. Mat' i ditja. 2023; 6 (1): 39-44. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-39-44 (in Russian).

Авторский коллектив:

Алексеева Лидия Аркадьевна — заведующий научно-исследовательским отделом клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н.; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru

Жирков Антон Анатольевич — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-90-06, e-mail: ant-zhirkov@yandex.ru

Бессонова Татьяна Валерьевна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-34-18; e-mail: bioximiya@mail.ru

Бабаченко Ирина Владимировна — заведующий научно-исследовательским отделом капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-29-87, +7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Тян Наталья Сергеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, +7-952-387-18-62, e-mail: tiannatalia94@yandex.ru

Железникова Галина Фёдоровна — ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-90-06, e-mail: zheleznikova.galina@gmail.com