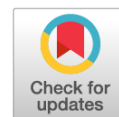


DOI: <https://doi.org/10.17816/CI688520>

EDN: CHZZSK



# Прогнозирование степени тяжести сезонного гриппа у детей: когортное исследование

Е.Д. Казанцева, А.Г. Петрова, М.А. Даренская, И.М. Михалевич, Н.В. Семёнова, Л.Ф. Шолохов, Л.В. Рычкова, Л.И. Колесникова

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции занимают ведущую позицию в структуре инфекционной заболеваемости у детей. Определение степени тяжести гриппа в начале заболевания и выявление риска развития осложнений представляют интерес для изучения и поиска наиболее информативных прогностических маркёров.

**Цель исследования.** Разработать прогностическую модель тяжести сезонного гриппа у детей на основании анализа клинико-лабораторных данных, цитокинового профиля и показателей системы «липопероксидация — антиоксидантная защита» на ранних этапах заболевания.

**Методы.** Проведено когортное исследование с участием 104 детей с диагнозом «грипп», подтверждённым методом полимеразной цепной реакции. Исследование выполнили на базе ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» в период сезонного подъёма заболеваемости в 2018–2019 гг. Спонтанный уровень цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа; параметры системы «липопероксидация — антиоксидантная защита» — спектрофотометрическими и флуориметрическими методами.

**Результаты.** Грипп у детей сопровождается катаральными симптомами, лихорадкой и синдромом интоксикации. Отмечено значительное повышение уровня IL-1 $\beta$  в 940 раз, IL-4 — в 260 раз, IL-8 — в 63,44 раза, TNF- $\alpha$  — в 4,34 раза, IFN- $\gamma$  — в 3,97 раза, IL-6 — в 43,77 раза, IFN- $\alpha$  — в 2090 раз, а также уровня высокочувствительного СРБ — в 31,76 раза. У детей всех возрастных групп обнаружено значимое снижение уровня ретинола — в 1,41 раза,  $\alpha$ -токоферола — в 1,46 раза, общей антиокислительной активности — в 1,02 раза, GSH и GSSG — в 1,16 раза. Методом логистической регрессии из 94 клинико-лабораторных показателей были выделены наиболее информативные предикторы тяжести гриппа: максимальная температура тела при госпитализации ( $p=5,0 \times 10^{-4}$ ), наличие пневмонии ( $p=3,0 \times 10^{-4}$ ), уровень высокочувствительного СРБ ( $p=3,1 \times 10^{-4}$ ) и кетодиенов-сопряжённых триенов ( $p=3,1 \times 10^{-4}$ ).

**Заключение.** У детей при сезонном гриппе наблюдается значительное повышение про- и противовоспалительных цитокинов без значимых различий по возрасту с дефицитом основных антиоксидантных факторов защиты. Определение максимальной температуры тела при госпитализации, выявление пневмонии, а также уровней высокочувствительного СРБ и кетодиенов-сопряжённых триенов позволяют прогнозировать степень тяжести заболевания. Разработанный алгоритм прогноза удобен и может быть рекомендован для использования в клинической практике.

**Ключевые слова:** грипп; прогнозирование; степень тяжести; дети.

### Как цитировать:

Казанцева Е.Д., Петрова А.Г., Даренская М.А., Михалевич И.М., Семёнова Н.В., Шолохов Л.Ф., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И. Прогнозирование степени тяжести сезонного гриппа у детей: когортное исследование // Цитокины и воспаление. 2024. Т. 21, № 4. С. 221–230. DOI: 10.17816/CI688520 EDN: CHZZSK

DOI: <https://doi.org/10.17816/Ci688520>

EDN: CHZZSK

# Prediction of Seasonal Influenza Severity in Children: A Cohort Study

Ekaterina D. Kazantseva, Alla G. Petrova, Marina A. Darenskaya, Isai M. Mikhalevich, Natalya V. Semenova, Leonid F. Sholokhov, Lyubov V. Rychkova, Lubov I. Kolesnikova

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Influenza and other acute respiratory viral infections are among the leading causes of infectious morbidity in children. Early determination of influenza severity and identification of the risk of complications represent an important focus for studying and identifying the most informative prognostic markers.

**AIM:** This study aimed to develop a severity prediction model for seasonal influenza in children based on clinical-laboratory data, cytokine profile parameters, and indices of the lipid peroxidation–antioxidant defense system during the early stages of the disease.

**METHODS:** A cohort study included 104 children with polymerase chain reaction-confirmed influenza. The study was carried out at the Irkutsk Regional Infectious Clinical Hospital during the 2018–2019 seasonal epidemic rise. Plasma levels of spontaneous cytokine production (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay; indices of the lipid peroxidation–antioxidant defense system were assessed by spectrophotometric and fluorometric methods.

**RESULTS:** Influenza in children manifested with catarrhal symptoms and intoxication syndrome. Significant increases were observed for IL-1 $\beta$  ( $\times 940$ ), IL-4 ( $\times 260$ ), IL-8 ( $\times 63.44$ ), TNF- $\alpha$  ( $\times 4.34$ ), IFN- $\gamma$  ( $\times 3.97$ ), IL-6 ( $\times 43.77$ ), IFN- $\alpha$  ( $\times 2090$ ), and hsCRP ( $\times 31.76$ ). Across all age groups, levels of retinol ( $\times 1.41$  decrease),  $\alpha$ -tocopherol ( $\times 1.46$  decrease), total antioxidant activity ( $\times 1.02$  decrease), GSH and GSSG ( $\times 1.16$  decrease) were significantly reduced. Logistic regression identified the most informative severity predictors among 94 clinical-laboratory variables: maximum body temperature at admission ( $p = 5.0 \times 10^{-4}$ ), presence of pneumonia ( $p = 3.0 \times 10^{-4}$ ), hsCRP ( $p = 3.1 \times 10^{-4}$ ) and ketodienes–conjugated trienes ( $p = 3.1 \times 10^{-4}$ ).

**CONCLUSIONS:** Seasonal influenza in children is characterized by marked elevation of pro- and anti-inflammatory cytokines across age groups combined with deficiency of key antioxidant defense factors. Measurement of maximum body temperature at admission, identification of pneumonia, and determination of hsCRP and ketodienes–conjugated trienes levels enables severity prediction. The proposed prediction algorithm is practical and may be recommended for clinical use.

**Keywords:** influenza; prediction; disease severity; children.

## To cite this article:

Kazantseva ED, Petrova AG, Darenskaya MA, Mikhalevich IM, Semenova NV, Sholokhov LF, Rychkova LV, Kolesnikova LI. Prediction of Seasonal Influenza Severity in Children: A Cohort Study. *Cytokines and Inflammation*. 2024;21(4):221–230. DOI: 10.17816/Ci688520 EDN: CHZZSK

## ОБОСНОВАНИЕ

Грипп — острая респираторная вирусная инфекция с воздушно-капельным путём передачи, вызываемая вирусами гриппа [1]. Для заболевания характерны лихорадка и симптомы общей интоксикации, которые доминируют над умеренно выраженным катаральным синдромом в верхних отделах респираторного тракта (преимущественно носоглотки, гортани и трахеи) [2, 3]. В патогенезе гриппа значительную роль занимают цитокины и показатели неспецифической системы «липเปอร์оксидация — антиоксидантная защита» [4–6].

При оценке тяжести гриппа у детей в настоящее время учитывают выраженность интоксикации, уровень воспалительных изменений респираторного тракта, наличие геморрагического синдрома и осложнений<sup>1</sup> [7, 8]. Согласно данным литературы, существует способ прогнозирования течения пандемического гриппа у детей [9], основанный на многофакторной регрессии и включающий определение в сыворотке крови уровней матриксной металлопротеазы-9, аспартатаминотрансферазы, интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактора фон Виллебранда и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Эти маркёры в большей степени определяют возникновение эндотелиальной дисфункции и геморрагических осложнений при пандемическом гриппе у детей [9]. Поэтому поиск наиболее информативных маркёров для прогнозирования степени тяжести сезонного гриппа у детей представляет интерес для изучения.

## ЦЕЛЬ

Разработать прогностическую модель тяжести сезонного гриппа у детей на основании оценки клинико-лабораторных данных, цитокинового профиля и показателей системы «липเปอร์оксидация — антиоксидантная защита» на ранних сроках заболевания.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено многоцентровое когортное исследование.

*Критерии включения:*

- дети в возрасте от 1 мес до 11 лет;
- установленный диагноз «грипп», вирус идентифицирован и подтверждён методом полимеразной цепной реакции в мазке из ротоглотки (качественный);
- отсутствие конкурирующих инфекционных заболеваний;
- согласие родителей/законных представителей ребёнка на участие в исследовании.

Контрольную группу составили практически здоровые дети в количестве 112 человек, сопоставимые по полу и возрасту.

*Критерии включения в контрольную группу:*

- дети в возрасте от 1 мес до 11 лет;
- дети, имеющие I, II группы здоровья (определённые на основании заключения участкового педиатра);
- дети без признаков острой респираторной вирусной инфекции или спустя 14 дней после выздоровления;
- согласие родителей/законных представителей ребёнка на участие в исследовании.

Клиническая часть работы проведена на базе ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница», ОГАУЗ ГИМДКБ (Детская поликлиника № 1), лабораторная часть работы — на базе лаборатории патологической физиологии и лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Набор пациентов осуществляли в период эпидемического подъёма заболеваемости сезонным гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями 2018–2019 гг. Набор пациентов для контрольной группы осуществляли случайным образом с сентября по февраль 2024 г. при посещении участкового педиатра во время планового осмотра. Обработку и анализ полученной информации провели в 2024–2025 гг.

### Описание медицинского вмешательства

На базе ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» проведено стандартное клинико-анамнестическое, лабораторное и инструментальное обследование, а также дополнительное (иммуноферментное исследование и оценка параметров перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты — ПОЛ-АОЗ). Забор крови у детей проводили натошак из локтевой вены в вакуумные пробирки (Vacutainer) в 1-й день госпитализации в инфекционный стационар, в объёме 5 мл, с последующей доставкой в лабораторию клиники не позднее 60 мин с момента взятия крови. В случае отсроченной доставки кровь хранили при температуре от +4 до –60 °С (в холодильнике) и далее транспортировали в лабораторию в специальных контейнерах. Сыворотку получали путём центрифугирования пробирок при 3000 об/мин в течение 10 мин. Полученную сыворотку хранили в одноразовых пробирках типа Eppendorf при –40 °С; размораживание осуществляли не более одного раза. В ОГАУЗ ГИМДКБ (Детская поликлиника № 1) проводили набор пациентов контрольной группы, включающий забор крови из локтевой вены и дальнейшую транспортировку в лабораторию.

### Основной исход исследования

Все пациенты, проходившие обследование и лечение в больнице, были выписаны с улучшением

<sup>1</sup> Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням им. акад. В. И. Покровского (НАСИБ). «Клинические рекомендации. Грипп». 2025. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/249\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/249_2) Дата обращения: 10.10.2025.

или выздоровлением; неблагоприятных исходов не зарегистрировано.

Дополнительных исходов исследования не выявлено.

## Анализ в группах

Распределение детей по возрастным группам осуществляли в соответствии с периодизацией детского возраста [10]:

- грудной возраст — 1 мес — 1 год;
- раннее детство — 1 год — 2 года 11 мес 29 дней;
- дошкольный возраст — 3 года — 6 лет 11 мес 29 дней;
- младший школьный возраст — девочки 7–10 лет, мальчики 7–11 лет.

Для построения прогностической модели выделены подгруппы по степени тяжести заболевания: 82 (78,8%) ребёнка со среднетяжёлой формой гриппа, 22 (21,2%) ребёнка — с тяжёлой формой.

## Методы регистрации исходов

Использованы клинико-anamnestические методы (сбор жалоб и анамнеза заболевания и жизни, оценка вакцинального статуса), физикальное обследование (пальпация, перкуссия, аускультация), стандартные лабораторные исследования: клинический анализ крови с формулой, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, обнаружение РНК/ДНК респираторных вирусов в мазках носо- и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции, иммуноферментный анализ (ИФА) крови на IgM/IgG к хламидии, микоплазме, возбудителю коклюша, ВИЧ-инфекции; ИФА кала на IgM к ротавирусу и норовирусу, бактериологическое исследование кала на острые кишечные инфекции. Дополнительно проводили электрокардиографию, пульсоксиметрию, рентгенографию и ультразвуковое исследование органов по показаниям.

Спонтанный уровень цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), а также высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в плазме определяли методом твердофазного ИФА с использованием диагностических тест-систем «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на анализаторе MultiskanEX (Thermo Electron, Германия).

Оценку активности неспецифической системы липопероксидации проводили по содержанию ненасыщенных двойных связей (Дв. св.), первичных продуктов — диеновых конъюгатов (ДК), вторичных продуктов — кетодиенов и сопряжённых триенов (КД-СТ), а также конечных продуктов — шиффовых оснований в плазме крови. Состояние системы АОЗ оценивали по общей антиокислительной активности (АОА), активности супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке, уровню восстановленного и окисленного глутатиона (GSH и GSSG) в эритроцитах (гемолизате), а также по концентрации  $\alpha$ -токоферола и ретинола (флуориметрический метод). Измерения производили на спектрофотометре СФ-2000 (Россия), спектрофлуорофотометре BTS-350 (Испания) и флуорате-02 АБФ-ФТ (Россия). Конечные продукты ПОЛ, реагирующие с тиобарбитуровой

кислотой, определяли флуориметрически с помощью набора «Агат» (Россия).

## Статистический анализ данных

Статистический анализ данных проведён в программе Statistica 10.0 (StatSoft, США). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Характер распределения изучаемых признаков определяли при размере выборки  $n > 50$  — по критерию Колмогорова–Смирнова, а при  $n < 50$  — по критерию Шапиро–Уилка. Для описания количественных признаков, не соответствующих закону нормально распределения, использовали медиану (Me), верхний и нижний квартили (Q1; Q3). Значимость различий количественных признаков с ненормальным распределением оценивали с использованием критерия Манна–Уитни (U-test). Прогностическая модель построена путём ROC-анализа и логистической регрессии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Основные результаты

Этиологическая структура гриппа: грипп А(H1N1) выявлен у 13,5% пациентов ( $n=14$ ), А(H3N2) — у 31,7% ( $n=33$ ), А(H1N1)pdm2009 — у 43,3% ( $n=45$ ), грипп В — у 9,6% ( $n=10$ ), грипп А несубтипированный — у 1,9% ( $n=2$ ). Средний возраст пациентов составил 3,0 (1,75–5,0) года. Среди обследованных было 40 (38,5%) мальчиков и 64 (61,5%) девочки. Поступление пациентов в стационар происходило на 2,0 (2,0–4,0) день болезни. Чаще всего отмечали следующие клинические симптомы: насморк — в 76,9% случаев ( $n=80$ ), кашель — в 96,2% случаев ( $n=100$ ), лихорадка — в 97,1% ( $n=101$ ), интоксикация — в 70,2% ( $n=73$ ).

### Дополнительные результаты

У детей с сезонным гриппом концентрации исследуемых цитокинов и уровень высокочувствительного СРБ в сыворотке крови значительно превышали верхнюю границу референсных значений: уровень IL-1 $\beta$  — выше в 940 раз, IL-4 — в 260 раз, IL-8 — в 63,44 раза, TNF- $\alpha$  — в 4,34 раза, INF- $\gamma$  — в 3,97 раза, IL-6 — в 43,77 раза, INF- $\alpha$  — в 2090 раз, уровень высокочувствительного СРБ — выше в 31,76 раза, все показатели статистически значимо превышали уровни контрольной группы (табл. 1).

Наибольший синтез СРБ отмечен у детей раннего возраста; максимальные уровни TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 — у детей грудного возраста. Концентрация IL-4 была выше у детей дошкольного возраста; синтез IL-8 и IFN- $\alpha$  — выше у детей младшего школьного возраста, однако различия не достигали статистической значимости. Соотношение сывороточного IL-4 к IFN- $\gamma$  составило 14,5 (0,5; 32,0) у детей с пневмонией и 1,37 (0,46; 6,17) у детей без пневмонии ( $p=2,1 \times 10^{-3}$ ). Площадь под ROC-кривой для IL-4 как маркера интоксикации составила 0,729; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,611–0,846;  $p=4,5 \times 10^{-6}$ . Чувствительность

**Таблица 1.** Содержание цитокинов и СРБ периферической крови у детей с сезонным гриппом в зависимости от возраста, Ме (Q25; Q75)  
**Table 1.** Peripheral plasma cytokine and hsCRP levels in children with seasonal influenza by age group, Me (Q25; Q75)

Показатель	Контроль, 1 мес — 1 год (n=13)	Грипп, 1 мес — 1 год (n=7)	Контроль, 1 год — 2 года 11 мес 29 дней (n=25)	Грипп, 1 год — 2 года 11 мес 29 дней (n=38)	Контроль, 3 года — 6 лет 11 мес 29 дней (n=48)	Грипп, 3 года — 6 лет 11 мес 29 дней (n=47)	Контроль, 7 лет — 11 лет (n=36)	Грипп, 7 лет — 11 лет (n=12)	<i>p</i>
Группа	1	2	3	4	5	6	7	8	
СРБ, мг/л	0,41 (0,10; 1,32)	14,43 (7,70; 19,10)	0,16 (0,05; 0,52)	14,85 (3,10; 18,50)	0,37 (0,16; 0,96)	13,50 (7,20; 18,10)	0,54 (0,31; 0,68)	13,15 (2,20; 19,10)	$p_{1-2}=1,1 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=1,2 \times 10^{-6}$ $p_{5-6}=1,2 \times 10^{-6}$ $p_{7-8}=1,3 \times 10^{-6}$
IL-1 $\beta$ , пг/мл	0,01 (0,01; 0,01)	8,10 (3,20; 18,30)	0,01 (0,01; 0,01)	10,10 (3,80; 31,40)	0,01 (0,01; 0,01)	14,50 (4,80; 31,70)	0,01 (0,01; 0,01)	21,60 (4,33; 25,80)	$p_{1-2}=1,1 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=1,0 \times 10^{-6}$ $p_{5-6}=1,0 \times 10^{-6}$ $p_{7-8}=1,1 \times 10^{-6}$
IL-4, пг/мл	0,01 (0,01; 0,42)	3,20 (2,00; 7,80)	0,01 (0,01; 0,01)	2,90 (1,30; 6,30)	0,01 (0,01; 0,01)	3,90 (2,20; 5,10)	0,01 (0,01; 0,42)	3,40 (1,42; 5,40)	$p_{1-2}=1,2 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=1,0 \times 10^{-6}$ $p_{5-6}=1,0 \times 10^{-6}$ $p_{7-8}=1,1 \times 10^{-6}$
IL-8, пг/мл	4,04 (2,65; 8,35)	148,60 (79,86; 294,20)	3,95 (1,63; 6,37)	179,00 (91,00; 253,90)	3,88 (2,45; 5,35)	186,00 (125,80; 291,40)	2,73 (1,90; 3,98)	186,50 (101,00; 298,70)	$p_{1-2}=1,0 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=1,0 \times 10^{-6}$ $p_{5-6}=1,1 \times 10^{-6}$ $p_{7-8}=1,1 \times 10^{-6}$
TNF- $\alpha$ , пг/мл	1,85 (1,13; 2,88)	7,00 (3,91; 7,80)	1,31 (0,73; 1,95)	3,99 (1,80; 5,50)	0,65 (0,01; 1,92)	3,70 (1,70; 4,90)	0,75 (0,01; 1,25)	2,85 (1,40; 4,80)	$p_{1-2}=1,1 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=1,1 \times 10^{-6}$ $p_{5-6}=1,0 \times 10^{-6}$ $p_{7-8}=1,2 \times 10^{-6}$
IFN- $\gamma$ , пг/мл	2,03 (0,54; 3,49)	4,30 (1,70; 10,08)	2,87 (0,47; 4,06)	3,60 (1,30; 6,50)	1,14 (0,01; 2,82)	3,34 (1,90; 5,80)	0,11 (0,01; 1,07)	4,00 (1,89; 4,30)	$p_{1-2}=1,1 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=1,1 \times 10^{-6}$ $p_{5-6}=1,1 \times 10^{-6}$ $p_{7-8}=1,2 \times 10^{-6}$
IL-6, пг/мл	1,65 (1,47; 3,30)	65,10 (10,26; 69,90)	1,59 (0,12; 2,95)	37,75 (22,00; 44,19)	1,49 (0,02; 2,21)	27,90 (15,40; 42,00)	0,35 (0,01; 1,55)	38,00 (15,70; 41,40)	$p_{1-2}=1,3 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=1,2 \times 10^{-6}$ $p_{5-6}=1,2 \times 10^{-6}$ $p_{7-8}=1,3 \times 10^{-6}$
IFN- $\alpha$ , пг/мл	0,01 (0,01; 0,01)	52,00 (3,70; 101,00)	0,01 (0,01; 0,88)	32,00 (6,60; 54,80)	0,01 (0,01; 0,14)	44,10 (10,00; 63,54)	0,01 (0,01; 1,84)	52,25 (20,40; 60,10)	$p_{1-2}=1,0 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=1,0 \times 10^{-6}$ $p_{5-6}=1,1 \times 10^{-6}$ $p_{7-8}=1,0 \times 10^{-6}$
КП=IL-4/IFN- $\gamma$ , усл. ед.	0,02 (0,00; 0,16)	0,97 (0,57; 1,20)	0,00 (0,00; 0,08)	1,10 (0,33; 2,32)	0,02 (0,00; 1,00)	0,96 (0,49; 2,58)	1,00 (0,29; 1,00)	1,03 (0,33; 2,27)	$p_{1-2}=1,2 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=1,1 \times 10^{-6}$ $p_{5-6}=1,0 \times 10^{-6}$ $p_{7-8}=1,0 \times 10^{-6}$

**Примечание.** СРБ — С-реактивный белок; IL — interleukin (интерлейкин); TNF — tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли); IFN — interferon (интерферон); КП — коэффициент поляризации.

и специфичность метода составили 61,2 и 78,6% соответственно.

При анализе системы «липопероксидация — антиоксидантная защита» у детей с сезонным гриппом отмечены статистически значимые различия всех исследуемых показателей в сравнении с контрольной группой, а также были выявлены возрастные различия: дети грудного возраста имели статистически значимо более высокий уровень Дв. св., ДК, КД-СТ, СОД, в отличие от детей других возрастных групп. У детей раннего

возраста отмечены более низкие уровни продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, дети младшего школьного возраста имели высокий синтез шиффовых оснований, по сравнению с детьми других возрастов (табл. 2). У детей всех возрастных групп при гриппе значимо ниже уровни ретинола — в 1,41 раза,  $\alpha$ -токоферола — в 1,46 раза, АОА — в 1,02 раза, GSH и GSSG — в 1,16 раза (табл. 3).

Известен способ прогнозирования тяжёлого течения гриппа по клиническим рекомендациям, включающий

**Таблица 2.** Содержание продуктов липопероксидации у детей с сезонным гриппом в различных возрастных группах, Ме (Q25; Q75)  
**Table 2.** Lipid peroxidation product levels in children with seasonal influenza across age groups, Me (Q25; Q75)

Показатель	Контроль, 1 мес — 1 год (n=13)	Грипп, 1 мес — 1 год (n=7)	Контроль, 1 год — 2 года 11 мес 29 дней (n=25)	Грипп, 1 год — 2 года 11 мес 29 дней (n=38)	Контроль, 3 года — 6 лет 11 мес 29 дней (n=48)	Грипп, 3 года — 6 лет 11 мес 29 дней (n=47)	Контроль, 7 лет — 11 лет (n=36)	Грипп, 7 лет — 11 лет (n=12)	<i>p</i>
Группа	1	2	3	4	5	6	7	8	
Дв. св., усл. ед.	1,52 (1,26; 1,64)	2,77 (2,70; 3,16)	1,54 (1,18; 1,86)	2,24 (1,42; 2,78)	1,94 (1,62; 2,19)	2,10 (1,14; 3,04)	1,80 (1,22; 2,08)	2,50 (0,88; 2,76)	$p_{1-2}=2,8 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=1,0 \times 10^{-6}$ $p_{5-6}=1,3 \times 10^{-6}$ $p_{7-8}=1,1 \times 10^{-6}$ $p_{2-4}=4,1 \times 10^{-3}$
ДК, мкмоль/л	0,44 (0,33; 0,96)	2,59 (2,38; 3,47)	0,69 (0,52; 1,11)	1,96 (1,58; 2,96)	0,98 (0,69; 1,43)	2,24 (1,42; 3,15)	0,97 (0,78; 1,38)	1,91 (1,21; 2,54)	$p_{1-2}=1,2 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=2,0 \times 10^{-6}$ $p_{5-6}=1,5 \times 10^{-6}$ $p_{7-8}=1,1 \times 10^{-6}$ $p_{2-4}=4,7 \times 10^{-3}$
КД-СТ, усл. ед.	0,18 (0,12; 0,56)	1,06 (0,68; 1,48)	0,22 (0,16; 0,48)	0,66 (0,40; 0,80)	0,37 (0,22; 0,55)	0,62 (0,32; 0,96)	0,38 (0,22; 0,62)	0,40 (0,28; 0,72)	$p_{1-2}=1,3 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=1,1 \times 10^{-6}$ $p_{5-6}=2,1 \times 10^{-6}$ $p_{7-8}=2,3 \times 10^{-6}$ $p_{2-4}=2,8 \times 10^{-3}$ $p_{2-8}=1,1 \times 10^{-3}$
ТБК-АП, мкмоль/л	1,54 (0,41; 2,05)	1,69 (0,83; 2,07)	1,33 (0,82; 1,85)	1,03 (0,62; 1,74)	1,13 (0,62; 1,49)	1,45 (1,02; 2,13)	1,03 (0,72; 1,33)	1,64 (1,41; 2,10)	$p_{1-2}=1,0 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=1,5 \times 10^{-6}$ $p_{5-6}=3,1 \times 10^{-6}$ $p_{7-8}=1,2 \times 10^{-6}$ $p_{4-6}=2,6 \times 10^{-3}$
ШО, усл. ед.	0,05 (0,04; 0,06)	0,04 (0,03; 0,09)	0,04 (0,04; 0,06)	0,05 (0,03; 0,08)	0,05 (0,04; 0,06)	0,07 (0,03; 0,09)	0,05 (0,04; 0,07)	0,06 (0,04; 0,08)	$p_{1-2}=1,0 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=1,3 \times 10^{-6}$ $p_{5-6}=2,2 \times 10^{-3}$ $p_{7-8}=1,1 \times 10^{-6}$ $p_{4-8}=3,0 \times 10^{-3}$

*Примечание.* Дв. св. — ненасыщенные двойные связи; ДК — диеновые конъюгаты; КД-СТ — кетодиены и сопряжённые триены; ТБК-АП — продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой; ШО — шиффовые основания.

определение следующих клинических симптомов: повышение температуры тела, выраженность интоксикации, характер воспалительных изменений респираторного тракта (наличие ринофарингита, трахеита, бронхита, пневмонии), выраженность геморрагического синдрома, наличие осложнений<sup>1</sup>. При тяжёлой степени заболевания лейкоциты повышены более  $12 \times 10^9/\text{л}$  или снижены менее  $3 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы могут превышать 60%, появляется более 10% незрелых форм нейтрофилов (метамиелоцитов, миелоцитов, палочкоядерных), возможно снижение гемоглобина и количества тромбоцитов. Лейкопения у больных гриппом является прогностически неблагоприятным фактором, свидетельствующем о высоком риске вирусной пневмонии; лейкоцитоз с нейтрофилёзом и сдвигом формулы влево указывают на высокий риск развития вирусно-бактериальной пневмонии или других бактериальных осложнений гриппа. Биохимические показатели крови меняются в зависимости от степени тяжести и осложнений гриппа. Диагностическим считается

повышение уровня СРБ и прокальцитонина более чем на 2 стандартных отклонения от нормы. Определение степени тяжести, согласно данному способу, носит ориентировочный характер и обладает более низкой точностью, поскольку чувствительность метода составляет 77,21% и не предусматривает градацию и количественную оценку показателей. В доступной литературе описан способ прогнозирования течения пандемического гриппа у детей [9], в котором с использованием многофакторной регрессии установлены показатели с определением в сыворотке крови матриксной металлопротеазы-9, аспаратаминотрансферазы, IL-1 $\beta$ , фактора фон Виллебранда и TNF- $\alpha$ . Указанные показатели преимущественно отражают возникновение эндотелиальной дисфункции и геморрагических осложнений пандемического гриппа у детей.

С целью изучения клинико-лабораторных данных в качестве факторов риска развития тяжёлого гриппа и разработки прогностической модели для оценки среднетяжёлого и тяжёлого сезонного гриппа у детей

**Таблица 3.** Параметры системы антиоксидантной защиты у детей с сезонным гриппом в различных возрастных группах, Ме (Q25; Q75)  
**Table 3.** Parameters of the antioxidant defense system in children with seasonal influenza across age groups, Me (Q25; Q75)

Показатель	Контроль, 1 мес — 1 год (n=13)	Грипп, 1 мес — 1 год (n=7)	Контроль, 1 год — 2 года 11 мес 29 дней (n=25)	Грипп, 1 год — 2 года 11 мес 29 дней (n=38)	Контроль, 3 года — 6 лет 11 мес 29 дней (n=48)	Грипп, 3 года — 6 лет 11 мес 29 дней (n=47)	Контроль, 7 лет — 11 лет (n=36)	Грипп, 7 лет — 11 лет (n=12)	<i>p</i>
Группа	1	2	3	4	5	6	7	8	
α-токоферол, мкмоль/л	8,87 (7,95; 10,07)	6,15 (5,80; 7,90)	9,09 (8,09; 11,32)	7,36 (5,98; 8,44)	8,71 (5,87; 9,79)	7,00 (6,14; 8,06)	9,54 (6,94; 11,31)	6,30 (5,45; 8,01)	$p_{1-2}=1,2 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=1,0 \times 10^{-6}$ $p_{5-6}=2,1 \times 10^{-6}$ $p_{7-8}=1,1 \times 10^{-6}$
Ретинол, мкмоль/л	1,18 (1,14; 2,37)	1,00 (0,92; 1,69)	1,20 (1,07; 1,75)	1,12 (0,94; 1,24)	1,25 (1,10; 1,75)	1,12 (0,92; 1,48)	1,59 (1,24; 2,06)	1,11 (0,99; 1,37)	$p_{1-2}=1,3 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=1,1 \times 10^{-6}$ $p_{5-6}=1,0 \times 10^{-6}$ $p_{7-8}=1,5 \times 10^{-6}$
AOA, усл. ед.	17,82 (16,13; 21,76)	15,12 (11,24; 17,09)	18,49 (14,98; 21,26)	13,57 (8,82; 16,11)	19,01 (14,06; 23,56)	13,30 (9,45; 16,81)	17,71 (13,43; 24,52)	11,34 (8,48; 15,15)	$p_{1-2}=2,1 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=1,0 \times 10^{-6}$ $p_{5-6}=1,2 \times 10^{-6}$ $p_{7-8}=1,4 \times 10^{-6}$
GSH, ммоль/л	2,44 (2,02; 2,59)	2,30 (1,99; 2,49)	2,44 (2,12; 2,66)	2,47 (2,09; 2,78)	2,39 (2,19; 2,64)	2,41 (2,22; 2,74)	2,39 (2,22; 2,59)	2,35 (2,11; 2,58)	$p_{1-2}=3,1 \times 10^{-3}$ $p_{3-4}=3,2 \times 10^{-3}$ $p_{5-6}=3,1 \times 10^{-3}$ $p_{7-8}=3,0 \times 10^{-3}$
GSSG, ммоль/л	2,03 (1,75; 2,25)	2,34 (2,12; 2,54)	1,99 (1,66; 2,25)	2,44 (1,17; 2,78)	2,02 (1,75; 2,29)	2,40 (2,03; 2,67)	2,05 (1,70; 2,50)	2,40 (1,97; 2,82)	$p_{1-2}=1,2 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=1,6 \times 10^{-6}$ $p_{5-6}=2,1 \times 10^{-6}$ $p_{7-8}=1,1 \times 10^{-6}$
СОД, усл. ед/л	1,54 (1,45; 1,59)	1,78 (1,68; 1,82)	1,56 (1,44; 1,61)	1,60 (1,56; 1,72)	1,54 (1,45; 1,57)	1,62 (1,54; 1,73)	1,59 (1,56; 1,66)	1,59 (1,54; 1,66)	$p_{1-2}=1,1 \times 10^{-6}$ $p_{3-4}=1,5 \times 10^{-6}$ $p_{5-6}=2,1 \times 10^{-6}$ $p_{7-8}=1,3 \times 10^{-6}$ $p_{2-8}=4,7 \times 10^{-3}$

**Примечание.** AOA — общая антиокислительная активность; GSH — reduced glutathione (восстановленный глутатион); GSSG — oxidized glutathione (окисленный глутатион); СОД — супероксиддисмутаза.

все пациенты по клиническому критерию «тяжесть заболевания» распределены на две группы: 82 ребёнка со среднетяжёлой формой заболевания и 22 ребёнка — с тяжёлой формой гриппа. Методом логистической регрессии из 94 показателей были отобраны наиболее информативные, отражающие прогноз степени тяжести гриппа: максимальная температура тела при госпитализации, наличие пневмонии, уровень высокочувствительного СРБ и КД-СТ. Площадь под ROC-кривой, соответствующей вероятности возникновения пневмонии, составила 0,658; 95% ДИ 0,572–0,737;  $p=0,011$ ; чувствительность и специфичность метода составили 96,19 и 35,48% соответственно. Площадь под ROC-кривой, отражающей максимальную температуру тела при госпитализации, составила 0,808; 95% ДИ 0,731–0,870;  $p=5,0 \times 10^{-4}$ ; чувствительность и специфичность метода составили 99,05 и 74,19% соответственно. Повышение уровня СРБ выявлено методом отношения шансов — 1,219 (95% ДИ 1,018–1,461); повышение уровня КД-СТ с отношением шансов 0,084 (95% ДИ 0,008–0,801).

Для прогнозирования риска развития тяжёлого течения гриппа рассчитан коэффициент SD (severe degree) по формуле:

$$SD = 1/1 + e^{320,194 + 11,738 \times X1 + 8,141 \times X2 - 0,198 \times X3 + 2,475 \times X4},$$

где 320,194 — регрессионный коэффициент ( $b_0$ ), 11,738; 8,141; 0,198; 2,475 — нестандартизированные коэффициенты  $b$ ;  $e$  — основание натурального логарифма (2,72);  $X1$  — наличие пневмонии;  $X2$  — максимальная температура тела;  $X3$  — уровень СРБ;  $X4$  — уровень КД-СТ. Значение  $SD=0,001$  соответствует высокому риску развития тяжёлой формы гриппа.

Долевой вклад факторов составил: пневмония — 36,8%, лихорадка — 34,2%, уровень СРБ — 13,1%, уровень КД-СТ — 13,0%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ряде публикаций представлены возрастные и половые различия уровней про- и противовоспалительных цитокинов у детей, что важно учитывать при интерпретации

параметров цитокинового статуса [11, 12]. В нашем исследовании мы получили выраженное статистически значимое повышение уровней цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) и высокочувствительного СРБ без статистически значимых возрастных различий. Тенденция к повышению уровней провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-6 у грудных детей при гриппе, возможна, связана с особенностями иммунной системы в этом возрасте, в частности с функциональной незрелостью лейкоцитов и неполноценностью клеточной кооперации в формировании иммунного ответа. После рождения ребёнок лишается материнских антител, которые защищали плод, ослабляя вирулентность возбудителя. При этом собственный противовирусный иммунитет ребёнка не всегда является эффективным из-за дефицита зрелых иммунологических механизмов противовирусной защиты [13]. Тенденция к повышению уровней IL-8 и IFN- $\alpha$  у детей младшего школьного возраста при гриппе, вероятно, связана с более эффективной реализацией функций фагоцитирующих нейтрофилов и выраженной активностью воспаления у этой возрастной группы [14, 15]. Увеличение в сыворотке крови интерлейкинов IL-8 и IFN- $\alpha$  при гриппе может быть неблагоприятным прогностическим признаком, указывая на риск развития пневмонии, её затяжного и осложнённого течения [16, 17]. Кроме того, есть мнение, что индивидуальные различия в выраженности иммунных реакций, регулируемых медиаторами воспаления, обусловлены полиморфизмом генов цитокинов и их рецепторов [9, 18]. Дефицит АОЗ при сезонном гриппе у детей всех возрастных групп может являться мишенью терапевтического воздействия. Так, для коррекции окислительного стресса при гриппе у детей можно рекомендовать применение комбинированных препаратов, например, ингибиторов нейраминидазы с антиоксидантами (витамин А, Е, Омега-3), глицин (входит в состав глутатиона и является донатором цистеина для его синтеза). Для дезинтоксикационной терапии возможно применение инфузионных растворов с антиоксидантами свойствами, содержащих метаболиты цикла Кребса (янтарная, лимонная, яблочная кислоты). Полученные результаты по оценке степени тяжести сезонного гриппа у детей, основанной на учёте совокупности клинических, метаболических и иммунологических показателей, требуют дальнейшего продолжения исследований в этом направлении на выборках большего объёма, чтобы подтвердить выявленные закономерности и тенденции, а также оценить эффективность предложенной прогностической модели.

### Ограничение исследования

В наше исследование были включены дети с сезонным гриппом в возрасте от 1 мес до 11 лет включительно, что ограничивает использование прогностической модели у детей более старшего возраста.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение гриппа в разгар заболевания характеризуется повышением уровня про- и противовоспалительных цитокинов и высокочувствительного СРБ на фоне дефицита антиоксидантных факторов защиты. Оценка максимального значения температуры тела за время болезни, факт наличия пневмонии, а также уровень высокочувствительного СРБ и КД-СТ являются специфическими маркерами при прогнозировании среднетяжёлого и тяжёлого течения сезонного гриппа у детей. Предложенный алгоритм позволяет прогнозировать степень тяжести заболевания на ранних сроках, что позволяет рекомендовать его использование в клинической практике.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Е.Д. Казанцева — определение концепции; проведение исследования, написание черновика рукописи; А.Г. Петрова — руководство исследованием; пересмотр и редактирование рукописи; М.А. Даренская — руководство исследованием; И.М. Михалевич — анализ данных; Н.В. Семёнова — работа с данными; Л.Ф. Шолохов — руководство исследованием; Л.В. Рычкова — администрирование проекта; Л.И. Колесникова — администрирование проекта. Все авторы одобрили рукопись, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части. **Этическая экспертиза.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (протокол № 8.4 от 02.11.2018).

**Согласие на публикацию.** Все участники исследования до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую в составе протокола исследования этическим комитетом.

**Источники финансирования.** Отсутствуют.

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

**Оригинальность.** При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

**Доступ к данным.** Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

**Генеративный искусственный интеллект.** При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

**Рассмотрение и рецензирование.** Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали член редакционного совета и внешний рецензент.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contributions:** E.D. Kazantseva: conceptualization, investigation, writing—original draft; A.G. Petrova: supervision, writing—review & editing; M.A. Darenskaya: supervision; I.M. Mikhalevich: formal analysis; N.V. Semenova: data curation; L.F. Sholokhov: supervision; L.V. Rychkova: project administration; L.I. Kolesnikova: project administration. All the authors approved the manuscript and also agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring appropriate consideration and resolution of questions related to the accuracy and integrity of any part of it.

**Ethics approval:** The study was approved by the local Ethics Committee of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Protocol No. 8.4 dated November 2, 2018).

**Consent for publication:** All study participants voluntarily signed an informed consent form approved by the ethics committee as part of the study protocol before being included in the study.

**Funding source:** No funding.

**Disclosure of interests:** The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

**Statement of originality:** No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this study or article.

**Data availability statement:** The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, and no new data was collected or created.

**Generative AI:** No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

**Provenance and peer-review:** This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved an external reviewer and a member of the editorial council.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Mazankova LN, Kalyuzhin OV, Dracheva NA, et al. COVID-19 and the flu: clinical and immunological features in children. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2024;69(2):92–100. doi: 10.21508/1027-4065-2024-69-2-92-100 EDN: WNCUVG
- Zhu R, Chen C, Wang Q, et al. Routine blood parameters are helpful for early identification of influenza infection in children. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):864. doi: 10.1186/s12879-020-05584-5 EDN: RXLIXC
- Chen KK, Minakuchi M, Wuputra K, et al. Redox control in the pathophysiology of influenza virus infection. *BMC Microbiol*. 2020;20(1):214. doi: 10.1186/s12866-020-01890-9 EDN: KVEERA
- Petrova AG, Rychkova LV, Vanyarkina AS, et al. Clinical laboratory features of influenza in children with obesity. *Clinical practice in pediatrics*. 2020;15(4):8–14. doi: 10.20953/1817-7646-2020-4-8-14 EDN: UWXIFN
- Kazantseva ED, Petrova AG, Vanyarkina AS, et al. Comparative characteristics of clinical, laboratory and instrumental indicators in children with seasonal influenza depending on the virus strain. *Acta biomedical scientifica*. 2022;7(5-1):203–210. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.22 EDN: BTAHUX
- Rychkova LV, Darenskaya MA, Semenova NV, et al. Antioxidant status in children and adolescents with COVID-19. *Acta biomedical scientifica*. 2021;6(6-2):29–36. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.4 EDN: CXKVZF
- Wang X, Li Y, O'Brien KL, et al. Respiratory virus global epidemiology network. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e497–e510. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30545-5 EDN: BJDRTM
- Ruzhentsova TA, Levitskaya DS. Treatment of acute respiratory viral infections and influenza in children: results of a meta-analysis. *Lechaschi vrach*. 2020;(3):52–56. (In Russ.) doi: 10.26295/OS.2020.93.40.008 EDN: QFFZSR
- Miromanova NA, Ghamsyeva DR. Forecasting of gravity of a current of ainfluenza a H1N1/V at children. *Transbaikalian medical bulletin*. 2013;(2):124–130. EDN: RDKYDR
- Nguyen SD, Ngo THT, Nguyen TVH, Do TH. Severe neurological complications with influenza in Vietnamese children. *Influenza Other Respir Viruses*. 2024;18(11):e70035. doi: 10.1111/irv.70035 EDN: SLZJWW
- Qiao M, Moyes G, Zhu F, et al. The prevalence of influenza bacterial co-infection and its role in disease severity: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2023;13:04063. doi: 10.7189/jogh.13.04063 EDN:NOGCPB
- Quertermous BP, Williams DJ, Bruce J, et al. Incidence of influenza-associated neurologic and psychiatric complications requiring hospitalization in children ages 5–17 years. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43(10):959–962. doi: 10.1097/INF.0000000000004424 EDN: QFXFZS
- Thangaraj A, Anbazhagan J, Chandrasekaran V, et al. Clinical profile of influenza virus-related hospitalizations in children aged 1–59 months: a five-year retrospective study from south India. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(9):2520–2526. doi: 10.1002/ppul.26539 EDN: THFXJH
- Ekşi A, Öztürk GK, Çiçek C, et al. Comparison of clinical presentations and disease severity of children hospitalized with influenza A and B. *Turk Arch Pediatr*. 2024;59(4):397–403. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2024.23286
- Ivanov VV, Shipilov MV. Inflammatory cytokines and their importance in influenza pH1N1. *Medical news of North Caucasus*. 2012(4):70–72. EDN: PLVQLF
- Malyarchikov AV, Shapovalov KG, Emelyanov AS, Romanyuk SV. Polymorphic locus T1237C of the toll-like receptor 9 gene in patients with pneumonia with influenza A/H1N1. *Pathogenesis*. 2023;21(4):68–74. doi: 10.25557/2310-0435.2023.04.68-74 EDN: LPKIZA
- Chavanina SA, Bogomolova IK, Levchenko NV. Clinical course and immunological indicators in children with pneumonia in the period of gripe A/H1N1/09 pandemia. *Siberian Medical Review*. 2011;6(72):21–24. EDN: OOSUVH.
- Gundobin NP. *Peculiarities of childhood: Basic facts for the study of childhood diseases*. Saint Petersburg: Prakticheskaya meditsina; 1906. 480 p. (In Russ.) Available from: [https://rusneb.ru/catalog/000199\\_000009\\_003734327](https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_003734327)

## ОБ АВТОРАХ

\* Казанцева Екатерина Дмитриевна,

адрес: Россия, 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16;

ORCID: 0000-0003-0692-2295;

eLibrary SPIN: 8183-9661;

e-mail: kat.smile7@yandex.ru

Петрова Алла Германовна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-7965-8061;

eLibrary SPIN: 3962-5093;

e-mail: rudial75@gmail.com

Даренская Марина Александровна, д-р биол. наук,

профессор РАН;

ORCID: 0000-0003-3255-2013;

eLibrary SPIN: 3327-4213;

e-mail: marina\_darenskaya@inbox.ru

## AUTHORS' INFO

\* Ekaterina D. Kazantseva,

address: 16 Timiryazeva st, Irkutsk, Russia, 664003;

ORCID: 0000-0003-0692-2295;

eLibrary SPIN: 8183-9661;

e-mail: kat.smile7@yandex.ru

Alla G. Petrova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-7965-8061;

eLibrary SPIN: 3962-5093;

e-mail: rudial75@gmail.com

Marina A. Darenskaya, Dr. Sci. (Biology),

Professor of the Russian Academy of Sciences;

ORCID: 0000-0003-3255-2013;

eLibrary SPIN: 3327-4213;

e-mail: marina\_darenskaya@inbox.ru

**Михалевич Исай Моисеевич**, канд. геол.-минерал. наук,  
доцент;  
ORCID: 0000-0003-4854-3277;  
eLibrary SPIN: 5543-7755;  
e-mail: mim977@list.ru

**Семёнова Наталья Викторовна**, д-р биол. наук;  
ORCID: 0000-0002-6512-1335;  
eLibrary SPIN: 6606-0160;  
e-mail: natkor\_84@mail.ru

**Шолохов Леонид Федорович**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0003-3588-6545;  
eLibrary SPIN: 4138-8991;  
e-mail: ifshol@mail.ru

**Рычкова Любовь Владимировна**, д-р мед. наук,  
чл.-кор. РАН;  
ORCID: 0000-0002-0117-2563;  
eLibrary SPIN: 1369-6575;  
e-mail: rychkova.nc@gmail.com

**Колесникова Любовь Ильинична**, д-р мед. наук,  
академик РАН, профессор;  
ORCID: 0000-0003-3354-2992;  
eLibrary SPIN: 1584-0281;  
e-mail: kolesnikova20121@mail.ru

**Isai M. Mikhalevich**, Cand. Sci. (Geology and Mineralogy),  
Assistant Professor;  
ORCID: 0000-0003-4854-3277;  
eLibrary SPIN: 5543-7755;  
e-mail: mim977@list.ru

**Natalya V. Semenova**, Dr. Sci. (Biology);  
ORCID: 0000-0002-6512-1335;  
eLibrary SPIN: 6606-0160;  
e-mail: natkor\_84@mail.ru

**Leonid F. Sholokhov**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;  
ORCID: 0000-0003-3588-6545;  
eLibrary SPIN: 4138-8991;  
e-mail: ifshol@mail.ru

**Lyubov V. Rychkova**, MD, Dr. Sci. (Medicine),  
corresponding member of the Russian Academy of Sciences;  
ORCID: 0000-0002-0117-2563;  
eLibrary SPIN: 1369-6575;  
e-mail: rychkova.nc@gmail.com

**Lubov I. Kolesnikova**, MD, Dr. Sci. (Medicine),  
academician of the Russian Academy of Sciences, Professor;  
ORCID: 0000-0003-3354-2992;  
eLibrary SPIN: 1584-0281;  
e-mail: kolesnikova20121@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author