

## ИНТЕРФЕРОНЫ III ТИПА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Изюрова Н.В., Савочкина А.Ю., Узунова А.Н., Никушкина К.В.

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

**Резюме.** Актуальность внебольничной пневмонии обусловлена широкой распространенностью в детской практике в связи с высоким уровнем заболеваемости и смертности от данной патологии. Большое значение в развитии внебольничной пневмонии играет противoinфекционная защита, в первую очередь состояние врожденного иммунитета, в том числе клеточного и гуморального. Среди факторов врожденного иммунитета важную роль занимают цитокины, являющиеся важнейшими медиаторами, которые контролируют и регулируют иммунные и воспалительные реакции через сложные сети и служат биомаркерами многих заболеваний. Один цитокин может секретироваться различными клетками и обладать как провоспалительной, так и противовоспалительной активностью в зависимости от контекста, вызывая множественные иммунные ответы. Среди цитокинов значимая роль принадлежит интерферонам, которые являются одними из факторов врожденного иммунитета. В работе проведено определение уровня интерферонов III типа (IFN- $\lambda$ 2 (IL-28A) и IFN- $\lambda$ 3 (IL-28B)) в сыворотке крови у 117 детей с внебольничной пневмонией в возрасте от 1 года до 18 лет с рентгенологически подтвержденным диагнозом внебольничной пневмонии, госпитализированные в отделения респираторных инфекций МБУЗ ДГКБ № 7 и МАУЗ ДГКБ № 8 в г. Челябинска. Все дети были представлены 3 возрастными группами согласно общепринятым критическим периодам развития иммунной системы: дети с 1 года до 3 лет, с 4 до 7 лет и с 8 до 18 лет. Группа сравнения была сформирована при плановой диспансеризации здоровых детей и составила 28 детей, не имеющих на момент обследования признаков острой респираторной вирусной инфекции и не состоящих на диспансерном учете по поводу хронической патологии. Целью данного исследования явилось определение концентрации интерферонов III типа в сыворотке крови у детей разного возраста с внебольничной пневмонией и оценка изменения показателей в зависимости от тяжести заболевания.

По результатам исследования было выявлено, что у детей с ВП концентрация интерферонов III типа, в частности IFN $\lambda$ 2 (IL-28A) и IFN $\lambda$ 3 (IL-28B), была достоверно выше в группе детей с тяжелой пневмонией. Выявлены существенные отличия в концентрации интерферонов III типа у детей в разных возрастных группах, что, возможно, связано с особенностью активации иммунной системы в разные возрастные периоды и незрелостью иммунной системы у детей.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, дети, врожденный иммунитет, цитокины, интерфероны III типа, IFN $\lambda$ .

### Адрес для переписки:

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

### Address for correspondence:

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

### Образец цитирования:

Н.В. Изюрова, А.Ю. Савочкина, А.Н. Узунова,  
К.В. Никушкина «Интерфероны III типа при  
внебольничной пневмонии у детей» // Российский  
иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 2. С. 181-186.  
doi: 10.46235/1028-7221-1118-ТII  
© Изюрова Н.В. и соавт., 2022

### For citation:

N.V. Iziurova, A.Yu. Savochkina, A.N. Uzunova,  
K.V. Nikushkina "Type III interferons in community-acquired  
pneumonia in children", Russian Journal of Immunology/  
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 2,  
pp. 181-186. doi: 10.46235/1028-7221-1118-TII  
DOI: 10.46235/1028-7221-1118-TII

## TYPE III INTERFERONS IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN

Iziurova N.V., Savochkina A.Yu., Uzunova A.N., Nikushkina K.V.

South Ural Medical State University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Abstract.** The relevance of community-acquired pneumonia is due to its widespread prevalence in pediatric practice, due to high level of morbidity and mortality in this pathological condition. Anti-infectious protection is of great importance in prevention of community-acquired pneumonia, primarily, the state of innate immunity, including cellular and humoral immune response. Among the factors of innate immunity, cytokines play an important role, being the most important mediators that control and regulate immune and inflammatory responses *via* complex networks and serve as biomarkers of many diseases. A single cytokine may be secreted by different cells and exhibit both pro-inflammatory and anti-inflammatory activity, depending on its context, thus causing multiple immune responses. Among cytokines, interferons play a significant role, being among sufficient factors of innate immunity. The study determined the level of type III interferons (IFN $\lambda$ 2 (IL-28A) and IFN $\lambda$ 3 (IL-28B)) in blood serum of 117 children with community-acquired pneumonia aged 1 to 18 years with an X-ray confirmed diagnosis of community-acquired pneumonia, hospitalized at the Departments of Respiratory Infections at the Pediatric Clinical Hospitals No.7 and 8 in Chelyabinsk. All children were represented by 3 age groups, according to the generally accepted critical periods of immune system maturation, i.e., 1 to 3 years old; 4 to 7, and 8 to 18 years old. The comparison group was recruited during routine medical examination of healthy children and consisted of 28 subjects who did not show any signs of acute respiratory viral infection at the time of examination, and had no detectable chronic diseases. The purpose of this study was to determine the concentration of type III interferons in blood serum of children with community-acquired pneumonia at different ages, and to assess changes in indices, depending on the severity of the disease. According to the results of the study, we have revealed that the serum concentrations of type III interferons, in particular, IFN $\lambda$ 2 (IL-28A) and IFN $\lambda$ 3 (IL-28B) among the children with community-acquired pneumonia, were significantly higher in the subgroup of children with severe pneumonia. Significant differences in concentrations of type III interferons were shown for the children in different age groups, which may be due to peculiar features of immune system activation at different age periods and immaturity of immune system in children.

*Keywords:* community-acquired pneumonia, children, immunity, innate, cytokines, type III interferon, IFN $\lambda$ .

### Введение

Внебольничная пневмония (ВП) у детей представляет собой весьма актуальную проблему педиатрии в связи с высоким уровнем заболеваемости и смертности. До настоящего времени ВП считается одной из наиболее частых причин смерти детей в возрасте до 5 лет повсеместно [1, 3].

Внебольничная пневмония является инфекционным заболеванием и в большинстве случаев имеет вирусно-бактериальную природу [10]. Имеется большое количество исследований, посвященных изучению влияния факторов иммунной защиты, участвующих в патогенезе развития воспаления в легочной ткани. Одними из значи-

мых факторов врожденного иммунитета у детей являются интерфероны, участвующие наряду с другими цитокинами в защите от вирусной и бактериальной инфекции [5, 8].

Интерфероны – это широкий класс цитокинов, которые вырабатываются в организме человека при проникновении различных патогенов. Разделенные на три класса: тип I, тип II и тип III, все интерфероны имеют общую способность вызывать противовирусную активность, инициируемую взаимодействием с их родственными рецепторами [8].

В литературе имеются сведения о влиянии интерферонов I, II типа на клиническое течение и тяжесть состояния у детей с ВП [5, 7, 8]. В по-

следние годы придается значение интерферонам III типа как факторам, влияющим на тяжесть течения инфекционного процесса. Интерфероны типа III (IFN $\lambda$ 1, IFN $\lambda$ 2 и IFN $\lambda$ 3) производятся эпителиальными клетками дыхательных путей в ответ на вирусную инфекцию и играют роль в устранении вирусной инфекции и обеспечивает защиту дыхательных путей [4].

Однако исследований по изучению интерферонов III типа у детей разного возраста с ВП в доступной литературе недостаточно. Также отсутствуют работы, отражающие изменения показателей IFN $\lambda$ 2, IFN $\lambda$ 3 при ВП различной степени тяжести в детском возрасте. Учитывая роль интерферонов в противомикробной защите, нами была определена концентрация IFN $\lambda$  в сыворотке крови у детей с внебольничной пневмонией различной степени тяжести.

**Цель** – определить концентрацию интерферонов III типа в сыворотке крови у детей разного возраста с внебольничной пневмонией и оценить изменения показателей в зависимости от тяжести заболевания.

## Материалы и методы

Работа проведена на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии, клинической лабораторной диагностики, кафедре пропедевтики детских болезней и педиатрии и в НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В исследование вошли 117 детей в возрасте от 1 года до 18 лет с рентгенологически подтвержденным диагнозом внебольничной пневмонии, госпитализированные в отделения респираторных инфекций МБУЗ ДГКБ № 7 и МАУЗ ДГКБ № 8 в г. Челябинска. Все дети были представлены 3 возрастными группами согласно общепринятым критическим периодам развития иммунной системы: дети с 1 года до 3 лет, с 4 до 7 лет и с 8 до 18 лет [2].

Группа сравнения сформирована при плановой диспансеризации здоровых детей и составила 28 детей, не имеющих на момент обследования признаков острой респираторной вирусной инфекции и не состоящих на диспансерном учете по поводу хронической патологии. Все дети были сопоставимы по полу и возрасту.

В ходе статистического анализа дети были разделены на 2 клинические группы: дети с ВП нетя-

желой (88 детей) и дети с тяжелой ВП (29 детей). Для оценки тяжести пациентов с ВП использованы критерии степени тяжести у детей с внебольничной пневмонией, представленные в клинических рекомендациях 2022 года, утвержденные Союзом педиатров России. Критериями тяжести ВП считаются: дыхательная недостаточность II и более степени, центральный цианоз или SpO<sub>2</sub> < 90%, системные опасные признаки, наличие осложнений [1].

По данным нашего исследования среди детей с тяжелой пневмонией 86,2% имели признаки дыхательной недостаточности. Медиана насыщения периферических капилляров кислородом (SpO<sub>2</sub>) составила 92% (80-97%). Медиана прокальцитонина у детей с тяжелой ВП составила 4,0 нг/мл (1,2-8), 16 детей (55,2%) имели СРБ  $\geq$  40 мг/л и 6 детей (20,7%) имели СРБ  $\geq$  80 мг/л.

Для определения уровня цитокинов IFN $\lambda$ 2 (IL-28A) и IFN $\lambda$ 3 (IL-28B) в сыворотке крови использована тест система OmniKine™ ELISA Kit (Assay Biotechnology Company, Inc. Fremont, США). Исследование проводилось по методикам, приложенным к тест-системам. Эти тест-системы основаны на «сэндвич»-методе твердофазного ИФА с применением пероксидазы в качестве индикаторного фермента. Учет результатов проводили на ИФА анализаторе. Результаты выражались в пг/мл.

Обработка полученных результатов выполнена с помощью статистических программ в пакете IBM SPSS (v. 23). В ходе статистической обработки рассчитывали медианы и квартили, сравнение групп проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Для апостериорных групп использовали критерий Данна с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми считали эффекты при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Результаты сравнительного анализа концентрации интерферонов в сыворотке крови у детей с ВП и в группе сравнения представлены в таблице 1.

При сравнении показателей концентрации IFN $\lambda$ 2 (IL-28A) и IFN $\lambda$ 3 (IL-28B) выявлено, что показатели были достоверно увеличены независимо от степени тяжести пневмонии ( $p_{A-B, C}$ ). При сравнении групп детей с нетяжелой и тяжелой пневмонией мы обнаружили, что концентрации IFN $\lambda$ 2 (IL-28A) и IFN $\lambda$ 3 (IL-28B) достоверно от-

**ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ (пг/мл) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ И В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ, Ме (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 1. CONCENTRATION OF CYTOKINES (pg/mL) IN THE BLOOD SERUM OF CHILDREN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND IN THE COMPARISON GROUP, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Цитокины (пг/мл) Cytokines (pg/mL)	Группа сравнения (А) Comparison group (A) (n = 28)	Нетяжелая пневмония (В) Non-Severe Pneumonia (B) (n = 88)	Тяжелая пневмония (С) Severe Pneumonia (C) (n = 29)
<b>IFN-λ2 (IL-28A)</b>	12,8 (6,7-379,9)	494,9 (5,4-8218,6) <b>(p<sub>A-B, C</sub> &lt; 0,001)</b>	1061,2 (4,05-3152,60) <b>(p<sub>B-C</sub> = 0,012)</b>
<b>IFN-λ3 (IL-28B)</b>	13,6 (5,4-21,6)	20,4 (10,1-2090,5) <b>(p<sub>A-B, C</sub> &lt; 0,001)</b>	26,3 (3,9-70,7) <b>(p<sub>B-C</sub> = 0,004)</b>

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия. p<sub>A-B, C</sub> – различия между исследуемыми показателями группы А и группы В, С; p<sub>B-C</sub> – различия между исследуемыми показателями группы В и группы С.

Note. Statistically significant differences are highlighted in bold. p<sub>A-B, C</sub>, differences between the studied indicators of group A from group B, C; p<sub>B-C</sub>, differences between the studied indicators of group B from group C.

**ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ (пг/мл) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ И В ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ, Ме (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 2. CONCENTRATION OF CYTOKINES (pg/mL) IN THE BLOOD SERUM OF CHILDREN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND IN THE COMPARISON GROUP AT DIFFERENT AGE PERIODS, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Возрастная группа, лет Age of children, years	Группа сравнения (А) Comparison group (A) (n = 6, 9, 13)	Нетяжелая пневмония (В) Non-Severe Pneumonia (B) (n = 29, 21, 38)	Тяжелая пневмония (С) Severe Pneumonia (C) (n = 12, 10, 7)
<b>IFN-λ2 (IL-28A)</b>			
<b>1-3</b>	12,8 (6,7-12,8)	506,7 (14,1-1506,7) <b>(p<sub>A-B, C</sub> &lt; 0,001)</b>	1025,1 (24,3-3152,6)
<b>4-7</b>	9,797 (6,70-12,73)	473,03 (12,8-8218,6) <b>(p<sub>A-B, C</sub> &lt; 0,001)</b>	1061,2 (240,9-2572,5)
<b>8-18</b>	379,9 (6,7-379,9)	463,6 (5,4-4550,6) <b>(p<sub>A-B, C</sub> &lt; 0,001)</b>	2332,06 (148,3-2637,4) <b>(p<sub>B-C</sub> = 0,042)</b>
<b>IFN-λ3 (IL-28B)</b>			
<b>1-3</b>	5,4 (5,4-15,4)	22,8 (10,1-2090,5) <b>(p<sub>A-B, C</sub> &lt; 0,001)</b>	25,6 (15,8-36,9)
<b>4-7</b>	5,4 (5,4-15,4)	22,2 (12,3-410,9) <b>(p<sub>A-B, C</sub> &lt; 0,001)</b>	29,1 (22,8-53,7) <b>(p<sub>B-C</sub> = 0,024)</b>
<b>8-18</b>	21,6 (5,4-21,6)	19,5 (13,4-1722,6)	22,07 (5,4-70,7)

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for table 1.

личаются ( $p_{B-C}$ ), что может отражать тяжесть течения инфекционного процесса и согласуется с другими исследованиями при пневмонии [7].

Далее был проведен анализ между показателями концентрации цитокинов у детей с ВП и в группе сравнения в различные возрастные периоды (табл. 2).

В возрастной группе детей с 1 года до 3 лет и с 4 до 7 лет с ВП независимо от степени тяжести концентрация IFN $\lambda$ 2 (IL-28A) и IFN $\lambda$ 3 (IL-28B) имели гораздо более высокие показатели, тогда как у детей старшего возраста с 8 до 18 лет изменялась концентрация IFN $\lambda$ 2 (IL-28A) ( $p_{A-B, C}$ ). При рассмотрении показателей концентрации интерферонов в зависимости от тяжести заболевания было установлено, что достоверные различия имеются в группе детей с 4 до 7 лет по IFN $\lambda$ 3 и в группе детей с 8 до 18 лет по показателю IFN $\lambda$ 2 (IL-28A) ( $p_{B-C}$ ).

Проблемами в интерпретации концентраций интерферонов у детей являются отсутствие установленных нормальных диапазонов и ограниченные знания о возрастных различиях. По данным некоторых исследований, имеются существенные отличия в концентрации цитокинов в плазме крови детей раннего возраста и старшей возрастной группы, что может быть связано с особенностью активации иммунной системы в разные возрастные периоды и незрелостью иммунной системы у детей раннего возраста [6].

В литературе имеются сведения, что IFN $\lambda$  ограничивает распространение вируса внутри организма и является мощным регулятором адаптивных иммунных реакций, которые инициируются в тканях слизистой оболочки. IFN $\lambda$ , по-видимому, играет такую же важную роль в защите от патогенов, как и интерфероны I и II типа, и функционирует избирательно на поверхности слизистых оболочек дыхательных путей. В этих местах IFN $\lambda$  обеспечивает врожденный иммунитет и регулирует активность адаптивного звена иммунной системы [9].

## Выводы

Таким образом, по результатам нашего исследования выявлено, что концентрация в сыворотке крови интерферонов III типа, в частности, IFN $\lambda$ 2 (IL-28A) и IFN $\lambda$ 3 (IL-28B), увеличивается при внебольничной пневмонии у детей более выражено при тяжелой форме данной патологии. Существенное нарастание концентрации интерферонов III типа зависит от возраста пациентов. Отмечено отсутствие увеличения концентрации IFN $\lambda$ 2 (IL-28A) и IFN $\lambda$ 3 (IL-28B) в сыворотке крови у детей в возрастной группе с 1 года до 3 лет, что, по-видимому, связано с незрелостью иммунной системы у детей раннего возраста по сравнению с детьми из старшей возрастной группы.

## Список литературы / References

1. Пневмония (внебольничная). Оригинал-макет, 2022. 82 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714_1). [Pneumonia (community-acquired). Original layout, 2022, 82 p. [Electronic resource]. Access mode: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714_1).
2. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 520 с. [Khaitov R.M. Immunology. 4<sup>th</sup> edition, rev. and suppl.]. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 520 p.
3. Global Health Observatory. Proportions of child death by cause. WHO, Geneva Accessed on 24 July 2014. Available at: [http://www.who.int/gho/child\\_health/en/index.html](http://www.who.int/gho/child_health/en/index.html).
4. Fukuda Y., Homma T., Inoue H., Onitsuka C., Ikeda H., Goto Y., Sato Y., Kimura T., Hirai K., Ohta S., Yamamoto M., Kusumoto S., Suzuki S., Tanaka A., Sagara H. Downregulation of type III interferons in patients with severe COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2021, Vol. 93, no. 7, pp. 4559-4563.
5. Haugen J., Chandyo R.K., Brokstad K.A., Mathisen M., Ulak M., Basnet S., Valentiner-Branth P., Strand T.A. Cytokine concentrations in plasma from children with severe and non-severe community acquired pneumonia. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 9, e0138978. doi: 10.1371/journal.pone.0138978.
6. Kleiner G., Marcuzzi A., Zanin V., Monasta L., Zauli G. Cytokine levels in the serum of healthy subjects. *Mediators Inflamm.*, 2013, Vol. 2013, 434010. doi: 10.1155/2013/434010.
7. Major J., Crotta S., Llorian M., McCabe T.M., Gad H.H., Priestnall S.L., Hartmann R., Wack A. Type I and III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection. *Science*, 2020, Vol. 369, no. 6504, pp. 712-717.

8. Negishi H., Taniguchi T., Yanai H. The Interferon (IFN) Class of Cytokines and the IFN Regulatory Factor (IRF) Transcription Factor Family. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2018, Vol. 10, no. 11, a028423. doi: 10.1101/cshperspect. a028423.
9. Ye L., Schnepf D., Staeheli P. Interferon- $\lambda$  orchestrates innate and adaptive mucosal immune responses. *Nat. Rev. Immunol.*, 2019, Vol. 19, no. 10, pp. 614-625.
10. Yun K.W., Wallihan R., Juergensen A., Mejias A., Ramilo O. Community-acquired pneumonia in children: myths and facts. *Am. J. Perinatol.*, 2019, Vol. 36, no. S 02, pp. S54-S57.

---

**Авторы:**

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

**Савочкина А.Ю.** — д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

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

**Никущкина К.В.** — к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Authors:**

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

**Savochkina A. Yu.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, South Ural Medical State University, Chelyabinsk, Russian Federation

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

**Nikushkina K.V.**, PhD (Medicine), Leading Research Associate, Institute of Immunology, South Ural Medical State University, Chelyabinsk, Russian Federation

---

Поступила 13.05.2022  
Принята к печати 29.05.2022

Received 13.05.2022  
Accepted 29.05.2022