

DOI 10.11603/24116-4944.2024.1.14755  
УДК 616.98:578.834.1]-053.2:612.017

©О. В. Лабівка, Г. А. Павлишин

Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

## ОСОБЛИВОСТІ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ (IL-6 І TNF- $\alpha$ ) У ДІТЕЙ ІЗ COVID-19

**Мета дослідження** – оцінити показники IL-6 та TNF- $\alpha$  у дітей із COVID-19 та їх залежність від ступеня тяжкості захворювання.

**Матеріали та методи.** Обстежено 112 дітей із COVID-19 віком від 1 місяця до 18 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні Тернопільської міської дитячої лікарні. Рівень IL-6 і TNF- $\alpha$  у зразках сироватки крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів (BT Lab, Китай).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Середній вік дітей становив  $(7,04 \pm 5,75)$  років (95 % ДІ 5,96–8,12). За ступенем тяжкості захворювання: 57 дітей (42,23 %) – із легким перебігом захворювання, 43 дітей (31,86 %) – із COVID-19 середньої тяжкості, 12 дітей (8,88 %) – із тяжким перебігом. Концентрація IL-6 у дітей із легким COVID-19 становила 80,36 нг/мл; при середньотяжкому ступені – 101 нг/мл; а при тяжкому – 151,90 нг/мл ( $p < 0,001$ ). Рівень TNF- $\alpha$ : при легкому ступені тяжкості COVID-19 – 56,7 нг/мл; 97,73 нг/мл при середньому ступені тяжкості та 182,42 нг/мл – при тяжкому ступені ( $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Рівень цитокінів IL-6 та TNF- $\alpha$  у дітей із COVID-19 залежить від ступеня тяжкості захворювання. Пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 мають достовірно вищі показники IL-6 і TNF- $\alpha$  порівняно з легким та середньої тяжкості COVID-19. У дітей із COVID-19 виявлено корелятивні зв'язки між високими показниками IL-6, TNF- $\alpha$  та С-реактивного білка, ШОЕ, лімфоцитів. Не виявлено гендерних закономірностей щодо цитокінів (IL-6, TNF- $\alpha$ ) та вікових особливостей щодо показників TNF- $\alpha$ .

**Ключові слова:** COVID-19; діти; інтерлейкін-6; фактор некрозу пухлин-альфа.

O. V. Labivka, H. A. Pavlyshyn

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

### FEATURES OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES (IL-6 AND TNF- $\alpha$ ) IN CHILDREN WITH COVID-19

**The aim of the study** – to evaluate IL-6 and TNF- $\alpha$  levels in children with COVID-19 and their dependence on the severity of the disease

**Materials and Methods.** 112 children with COVID-19, aged 1 month to 18 years, who were hospitalized at the Department of Infectious Diseases of Ternopil City Children's Hospital were examined. The level of IL-6 and TNF- $\alpha$  in serum samples was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using standard kits (BT Lab, China).

**Results and Discussion.** The average age of children was  $(7.04 \pm 5.75)$  years (95% CI 5.96–8.12). Regarding disease severity, 57 children (42.23%) had a mild course of the disease, 43 children (31.86%) had a moderate course, and 12 children (8.88%) had a severe course. The concentration of IL-6 in children with a mild course of COVID-19 was 80.36 ng/ml; with a moderate course – 101 ng/ml; with a severe course – 151.90 ng/ml ( $p < 0.001$ ). The level of TNF- $\alpha$  in mild COVID-19 was 56.7 ng/ml; 97.73 ng/ml – in moderate disease severity, and 182.42 ng/ml – in severe cases ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** The level of cytokines IL-6 and TNF- $\alpha$  in children with COVID-19 depends on the severity of the disease. Patients with severe COVID-19 have significantly higher levels of IL-6 and TNF- $\alpha$  compared to mild and moderate COVID-19. Correlative relationships between high levels of IL-6, TNF- $\alpha$  and C-reactive protein, ESR, and lymphocytes were found in children with COVID-19. No gender patterns were found in relation to cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ ) and age-specific characteristics in relation to TNF- $\alpha$  indicators.

**Key words:** COVID-19; children; interleukin-6; tumor necrosis factor- $\alpha$ .

**ВСТУП.** Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) – це високоінфекційне захворювання, спричинене новим коронавірусом, який отримав назву тяжкого гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), що вперше було зареєстровано в Ухані (Китай), і з часом Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила COVID-19 пандемією [1].

Дослідження підтверджують зв'язок між імунопатогенезом і клінічними проявами COVID-19 [2]. Цитокиновий шторм у пацієнтів із COVID-19 викликає апоптоз ендотеліальних та епітеліальних клітин, а також витік плазми, що може призвести до тяжких ускладнень та навіть летальних наслідків [3].

Сучасні дослідження показують значну різницю в рівнях інтерлейкіну-6 (IL-6) у пацієнтів із тяжким та не-

тяжким перебігом COVID-19 [4]. Подібні результати також спостерігають щодо рівня фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) у пацієнтів із COVID-19 [5]. Оскільки серед прозапальних цитокінів, виявлених у пацієнтів із COVID-19, експресія TNF- $\alpha$  та IL-6 перевищує експресію їхніх аналогів, то цілком ймовірно, що їх можна перетворити на перспективні біомаркери для прогнозування тяжких форм COVID-19 [6].

IL-6 – медіатор запалення із плейотропною природою, активно виробляється на початковій стадії запалення та швидко активує численні гострі фази реагентів запалення [7]. Це багатофункціональний цитокін, який демонструє високу активність у пацієнтів із тяжким гострим респіраторним синдромом, коронавірусом 2 (SARS-CoV-2) [8]. Висока концентрація цього плейотропного цитокіну

є причиною гіперзапалення та цитокинового шторму, а також пов'язана з поліорганною недостатністю у пацієнтів із захворюванням, спричиненим SARS-CoV-2 [9].

TNF- $\alpha$  – головний плейотропний медіатор гострих і хронічних системних запальних реакцій, може одночасно регулювати апоптоз і проліферацію клітин, одночасно сприяючи виробленню інших хемокинів і цитокинів. Активно бере участь у таких фізіологічних процесах, як протипухлинні реакції, контроль запалення та гомеостаз імунної системи [10]. TNF- $\alpha$  є одним із найважливіших прозапальних цитокинів уродженої імунної відповіді, нерегульована передача сигналів TNF- $\alpha$  може викликати синдром вивільнення цитокинів (CRS) [11].

Хоча TNF- $\alpha$  координує запальну відповідь під час гострої фази запалення, надмірний рівень TNF- $\alpha$  буде пригнічувати імунну систему з розвитком захворювання, що може призвести до несприятливого результату [12]. Підвищення TNF- $\alpha$  може призвести до сприяння вірусній інфекції та пошкодження органів [13].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – оцінити показники IL-6 та TNF- $\alpha$  у дітей із COVID-19 та їх залежність від ступеня тяжкості захворювання.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Обстежено 112 дітей віком від 1 місяця до 18 років із COVID-19, підтвердженим методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) мазків із носа або позитивним серологічним тестом (IgM та IgG або IgM), які були госпіталізовані в інфекційне відділення Тернопільської міської дитячої лікарні з березня 2021 до травня 2023 р.

За ступенем тяжкості захворювання сформовано 3 групи хворих: I група – діти з легким ступенем тяжкості захворювання, який діагностовано у 57 дітей, II група – 43 дитини – із середньотяжким перебігом, III – 12 дітей із тяжким ступенем перебігу. Ступінь тяжкості COVID-19 визначали відповідно до медичних рекомендацій [14]: наявність та вираження клінічних симптомів, підтвердження пневмонії у дитини (за допомогою комп'ютерної томографії легень), показники насичення крові киснем (SpO<sub>2</sub>), рівень С-реактивного білка в сироватці крові.

До контрольної групи увійшли 23 практично здорових дитини віком від 1 місяця до 18 років без клінічних ознак або анамнестичних даних, що свідчать про наявність гострої або хронічної інфекції та/або соматичної патології.

Етичне положення: автори несуть відповідальність за всі аспекти роботи, гарантуючи належне дослідження та вирішення питань, пов'язаних із точністю чи цілісністю будь-якої частини роботи. Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації (переглянутої у 2013 р.). Комісія з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 76 від 15.02.2024) схвалила дослідження. Індивідуальну інформовану згоду на цей аналіз було отримано від усіх опікунів дітей.

У дітей спостережуваних груп визначали рівні цитокинів – IL-6, TNF- $\alpha$  колориметричним методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою тест-системи BT LAB. Достатнім рівнем IL-6 вважали 1–10 нг/мл, високим – >10 нг/мл [15]. Достатнім рівнем TNF- $\alpha$  вважали 0–10 нг/мл, високим – >10 нг/мл [16].

Статистичну обробку проводили за допомогою Stat Plus (для середніх значень розраховано їх 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ), а критерієм достовірності для пере-

вірки рівності медіан кількох вибірок є критерій Краскела – Уолліса (H-тест)). Рівень статистичної значущості прийнято рівним  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.**

Середній вік обстежених дітей становив (7,04 $\pm$ 5,75) року (95 % ДІ 5,96–8,12), співвідношення хлопчиків і дівчаток – 1:1,15.

За ступенем тяжкості COVID-19 дітей були поділено на три групи. I група – 57 дітей (42,23 %) із легким перебігом захворювання, до якої увійшли 27 хлопчиків та 30 дівчаток із середнім віком у цій групі – (6,73 $\pm$ 5,77) року (95 % ДІ 5,23–8,23). II група – 43 дитини (31,86 %), які мали середньотяжкий ступінь перебігу, з них 21 хлопчик і 22 дівчинки середнього віку ((7,9 $\pm$ 5,76) року) (95 % ДІ 6,16–9,64). III група – 12 дітей (8,88 %) із тяжким ступенем перебігу, з них 5 хлопчиків і 7 дівчаток, середній вік у цій групі становив (7,31 $\pm$ 6,22) року (95 % ДІ 3,36–11,26). Контрольну групу склали 23 дитини (17,03 %), серед яких 10 хлопчиків і 13 дівчаток із середнім віком (6,92 $\pm$ 5,72) року (95 % ДІ 4,45–9,39).

Рівень IL-6 у дітей у групі із легким ступенем тяжкості захворювання становив 80,36 нг/мл, що достовірно відрізнявся від показників у групі дітей із середньотяжким (101 нг/мл) та тяжким ступенем перебігу (151,90 нг/мл) ( $p < 0,05$ ). Рівні IL-6 були значно вищими у пацієнтів із тяжкою інфекцією SARS-CoV-2 порівняно з пацієнтами контрольної групи ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Концентрація TNF- $\alpha$  у дітей із легким перебігом COVID-19 становила 56,7 нг/мл; при середньотяжкому ступені – 97,73 нг/мл, а у дітей із тяжким перебігом хвороби – 182,42 нг/мл. Рівень TNF- $\alpha$  в контрольній групі вірогідно був нижчим, ніж у пацієнтів із COVID-19 ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Легкий перебіг COVID-19 спостерігали у 13 (22,81 %) дітей до 1 року (I група), у 25 (43,86 %) дітей від 1 до 10 років (II група), у 19 дітей (33,33 %) від 10 років і старших (3 група). Серед дітей із середнім ступенем тяжкості захворювання було у 5 дітей грудного віку (9,30 %), у 24 дітей від 1 до 10 років (55,81 %) та у 15 дітей, старших 10 років (34,88 %). Серед дітей із тяжким перебігом захворювання є 2 випадки (16,67 %) дітей до 1 року, 6 випадків (50,00 %) – діти від 1 до 10 років та 4 випадки (33,33 %) – діти, старші 10 років (табл. 2). Достовірної різниці у віці між групами дітей із різним ступенем тяжкості коронавірусної інфекції не було ( $\chi^2 = 3,37$ ;  $p = 0,497$ ).

Встановлено, що у дітей старшої вікової групи (>10 років) рівень IL-6 – 115,46 нг/мл був вищий порівняно з молодшими пацієнтами 1–10 років – 80,26 нг/мл та <1 року – 90,14 нг/мл ( $p < 0,05$ ). Водночас достовірної різниці між рівнями TNF- $\alpha$  щодо віку не виявлено (табл. 3).

За результатами цього дослідження встановлено, що рівні IL-6 і TNF- $\alpha$  у хлопчиків і дівчаток не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) (табл. 4).

Встановлено, що більш високі рівні IL-6 і TNF- $\alpha$  асоціюються з високими рівнями С-реактивного білка (СРБ), лейкоцитів і ШОЕ та нижчими рівнями лімфоцитів (табл. 5).

**Обговорення.** Досліджено, що серед прозапальних цитокинів, виявлених у пацієнтів із COVID-19, експресія TNF- $\alpha$  та IL-6 перевищує експресію їхніх аналогів. Тому, ймовірно, їх можна перетворити на перспективні біомаркери для прогнозування тяжких форм COVID-19 [4, 17–21].

Таблиця 1. Концентрація IL-6 та TNF-α відносно ступеня тяжкості захворювання

Тяжкість захворювання	IL-6, нг/мл	TNF-α, нг/мл
Легкий ступінь тяжкості (1)	80,36 (15,02; 176,5)	56,7 (12,76; 119,1)
Середньотяжкий ступінь тяжкості (2)	101 (32,04; 274,1)	97,73 (80,55; 178,5)
Тяжкий ступінь тяжкості (3)	151,90 (84,44; 326,2)	182,42 (172,42; 205)
Контрольна група (4)	5,7 (0,23; 11,51)	3,6 (0,12; 8,1)
Критерій Краскела – Уолліса	H=95,49; P<0,001*	H=10,65; P<0,001*
p<0,05*	$P_{1-2}, P_{1-3}, P_{2-4}, P_{3-4}$	$P_{1-2}, P_{1-3}, P_{2-4}, P_{3-4}$

Примітка. \* – статистично значущий результат.

Таблиця 2. Вікові групи дітей відносно ступеня тяжкості COVID-19

Вікова група	Легкий ступінь тяжкості		Середньотяжкий ступінь тяжкості		Тяжкий ступінь тяжкості	
	n	%	n	%	n	%
<1 року	13	22,81	4	9,30	2	16,67
1–10 років	25	43,86	24	55,81	6	50,00
>10 років	19	33,33	15	34,88	4	33,33

Примітка.  $\chi^2=3,37$ ; p=0,497.

Таблиця 3. Концентрація IL-6 та TNF-α відносно віку

Вікова група	IL-6, нг/мл	TNF-α, нг/мл
<1 року	93,45 (19,15; 274,1)	72,4 (12,76; 205)
1–10 років	80,36 (15,02; 326,2)	87,17 (16,63; 201,3)
>10 років	108,72 (18,39; 256,3)	87,6 (15,93; 186,3)
Критерій Краскела – Уолліса	H=6,65; P=0,035*	H=2,77; P=0,25*
p<0,05*	$P_{1-3}$	-

Примітка. \* – статистично значущий результат.

Таблиця 4. Статеві відмінності у концентрації IL-6 та TNF-α

Стать	IL-6, нг/мл	TNF-α, нг/мл
Хлопчики	97,39 (15,02; 274,1)	79,03 (15,93; 205)
Дівчатка	85,56 (18,39; 326,2)	95,86 (12,76; 201,3)

Примітка. p>0,05

В одному з когортних досліджень показано, що рівень IL-6 у крові корелював зі смертністю пацієнтів, які хворіли на тяжку форму COVID-19, що свідчить про важливість цього біомаркера для прогнозування перебігу захворювання [4, 8, 17, 22]. У пацієнтів із COVID-19 IL-6 виробляється у відповідь на антигени з кількох типів імунних клітин, і низка клінічних досліджень показала, що рівень циркулюючого IL-6 у сироватці крові був критично вищим у пацієнтів із тяжким ступенем COVID-19 [23]. Також досліджено, що сироваткові рівні IL-6, вищі від норми, можуть бути пов'язані з тяжкою пневмонією у пацієнтів із COVID-19 [17], а IL-6 є ключовим цитокином, пов'язаним із тяжкістю та смертністю від захворювання, спричиненого SARS-CoV-2 [18]. Рівень IL-6 корелює з тяжким пере-

бігом захворювання, його вважають надійним маркером у визначенні прогнозування тяжкості захворювання, викликаного SARS CoV-2 [18, 24, 25]. За результатами нашого дослідження, високі показники IL-6 поєднувалися з тяжким перебігом COVID-19 у дітей, що свідчить про чутливість його до тяжкості перебігу захворювання.

За даними літератури, високий рівень TNF-α у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 на момент госпіталізації вважають несприятливим чинником, оскільки сприяє необоротним пошкодженням органів та розвитку небезпечних для життя ускладнень [26, 27]. Враховуючи високі рівні прозапальних цитокинів, зокрема TNF-α у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 [10, 12, 28], припускають, що деструкція тканини та набряк легень пов'язані з

Таблиця 5. Рівні СРБ, лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів і ШОЕ залежно від статусу IL-6 і TNF-α у пацієнтів

Показник	Легкий ступінь тяжкості COVID-19	Середньотяжкий ступінь тяжкості COVID-19	Тяжкий ступінь тяжкості COVID-19	Контрольна група
	IL-6, TNF-α			
	Високий рівень			Достатній рівень
СРБ, мг/л	4,4 (0,15; 28,6)	8,1 (1,49; 39,9)	20,35 (7,83; 42,9)	1,8 (0,1; 8,6)
	N=18,28; p=0,001*; p <sub>1-2, 1-3</sub> <0,05*			
Лейкоцити, 10 <sup>9</sup> /л	5,6 (1,56; 15,56)	7,17 (2,5; 35)	14,75 (8,5; 39,87)	3,4 (1,1; 7,8)
	N=2,21; p=0,33			
Нейтрофіли, %	45 (13; 84)	57 (11; 95)	71 (37; 88)	45 (25; 88)
	N=15,56; p<0,001*; p <sub>1-2, 1-3</sub> <0,05*			
Лімфоцити, %	43 (13; 79)	34 (4; 65,4)	19 (9; 47)	35 (15; 58)
	N=9,73; p<0,001*; p <sub>1-2, 1-3</sub> <0,05*			
ШОЕ, мм/год	5 (2; 21)	6 (4; 24)	22 (11; 31)	5 (2; 8)
	N=28,44; p<0,001*; p <sub>1-2, 1-3</sub> <0,05*			

Примітка. \* – статистично значущий результат.

цитокинрегульованим запаленням, яке спричиняє розпад ендотелію, епітеліальних клітин, що згодом забезпечує приплив рідини під час вазодилатації [29]. Наші результати узгоджуються з проведеними дослідженнями, оскільки високі рівні TNF-α спостережено в дітей із тяжкою формою COVID-19.

Численні дослідження підтверджують, що цитокини IL-6, TNF-α спричиняють запальний процес, який активно індукує білки гострої фази, С-реактивний білок [30, 31]. Результати нашого дослідження узгоджуються з такими висновками, оскільки високі показники IL-6, TNF-α асоціювалися зі зростанням рівнів СРБ, лейкоцитів, ШОЕ.

**Висновки.** 1. За результатами дослідження встановлено, що рівні цитокинів IL-6 та TNF-α у дітей із COVID-19 залежать від ступеня тяжкості захворювання. Пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 мають достовірно вищі показники IL-6 і TNF-α порівняно з легким та середньої тяжкості COVID-19. У дітей із COVID-19 виявлено корелятивні зв'язки між високими показниками IL-6, TNF-α та С-реактивного білка, ШОЕ, лімфоцитів. Не виявлено гендерних закономірностей щодо цитокинів (IL-6, TNF-α) та вікових особливостей щодо показників TNF-α.

2. Отримані результати є достовірним доказом для визнання IL-6 та TNF-α перспективними предикторами для прогнозу тяжких та небезпечних для життя форм COVID-19.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- World Health Organization. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). – URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review / Wiersinga. W. J, Rhodes. A, Cheng. A. C [et all] // *Jama*. – 2020. – Vol.324(8). – P.782–793. DOI:10.1001/jama.2020.12839.
- COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics / Yang. L, Liu. S, Liu. J [et all] // *Signal transduction and targeted therapy*. – 2020. – Vol.5(1). – P.128. DOI: 10.1038/s41392-020-00243-2.
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> and IL-6 are risk factors of mortality for intensive care COVID-19 patients / Gu. Y, Wang. D, Chen. C [et all] // *Scientific reports*. – 2021. – Vol.11(1). – 7334. DOI: 10.1038/s41598-021-86676-3.
- Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 / Chen. G, Wu. D. I, Guo. W [et all] // *The Journal of clinical investigation*. – 2020. – Vol.130(5). – P.2620–2629. DOI: 10.1172/JCI137244.
- An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival / Del Valle. D. M, Kim-Schulze. S, Huang. H. H [et all] // *Nature medicine*. – 2020. – Vol.26(10). – P.1636–1643. DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9.
- Multifactorial expression of IL-6 with update on COVID-19 and the therapeutic strategies of its blockade / Niculet. E, Chioncel. V, Elisei. A. M [et all] // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2021. – Vol.21(3). – P.1–1. DOI: 10.3892/etm.2021.9693.
- Role of interleukin-6 in vascular health and disease / Villar-Fincheira. P, Sanhueza-Olivares. F, Norambuena-Soto. I [et all] // *Frontiers in molecular biosciences*. – 2021. – Vol.8. – 641734. DOI: 10.3389/fmolb.2021.641734.
- Interleukin-6 in SARS-CoV-2 induced disease: Interactions and therapeutic applications / Majidpoor. J, Mortezaee. K // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol.145. – 112419. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112419.
- The role of TNF superfamily members in T-cell function and diseases / Croft. M // *Nature Reviews Immunology*. – 2009. – Vol.9(4). – P.271–285. DOI: 10.1038/nri2526.
- The COVID-19 cytokine storm; what we know so far / Ragab. D, Salah Eldin. H, Taeimah. M [et all] // *Frontiers in immunology*. – 2020. – 1446. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01446.

12. What does tumour necrosis factor excess do to the immune system long term? / Clark. J, Vagenas. P, Panesar. M, Cope. A. P // *Annals of the rheumatic diseases*. –2005. – Vol.64(4). – P.70–76. DOI: 10.1136/ard.2005.042523.
13. Regulation of interferon production as a potential strategy for COVID-19 treatment / Deng. X, Yu. X, Pei. J // *arXiv preprint arXiv*. – 2020. – 2003:00751. DOI: 10.48550/arXiv.2003.00751.
14. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain / Tagarro. A, Epalza. C, Santos. M [et al] // *JAMA pediatrics*. –2021. – Vol.175(3). – P.316–317. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
15. High levels of “complexed” interleukin-6 in human blood / May. L. T, Viguet. H, Kenney. J. S [et al] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1992. – Vol.267(27). –P.19698–19704. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1527089/>.
16. Прогностичне значення маркерів системного запалення для перебігу негоджкінських лімфом і хронічної лімфоцитарної лейкемії / І. Є. Дзись, А. Я. Томашевская, Є. І. Дзись, О. Й. Даниш // *Український медичний часопис*. – 2017. – Vol. (3). – P. 153–156. – Режим доступу до журн. : [http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh\\_2017\\_3\\_35](http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2017_3_35).
17. Prompt predicting of early clinical deterioration of moderate-to-severe COVID-19 patients: usefulness of a combined score using IL-6 in a preliminary study / Vultaggio. A, Vivarelli. E, Virgili. G [et al] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2020. – Vol.8(8). – P.2575–2581. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.013.
18. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19 / Remap-Cap. Investigators // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol.384(16). – P.1491–1502. DOI: 10.1056/NEJMoa2100433.
19. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival / Del Valle. D. M, Kim-Schulze. S, Huang. H. H [et al] // *Nature medicine*. – 2020. – Vol.26(10). – P.1636–1643. DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9.
20. Cytokine profiling in Iranian patients with COVID-19; association with clinical severity / Taghiloo. S, Soltanshahi. M, Aliyali. M [et al] // *Iranian Journal of Immunology*. – 2021. – Vol.18(1). – P.54–64. DOI: 10.22034/IJI.2021.87630.1810.
21. Immunosuppressant therapies in COVID-19: is the TNF axis an alternative? / Palacios. Y, Chavez-Galan. L // *Pharmaceuticals*. – 2022. – Vol.15(5). – 616. DOI: 10.3390/ph15050616.
22. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? / Liu. B, Li. M, Zhou. Z [et al] // *Journal of autoimmunity*. – 2020. – Vol.111. – 102452. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102452.
23. Consecutive monitoring of interleukin-6 is needed for COVID-19 patients / Chen. X, Zhou. J, Chen. C [et al] // *Virologica Sinica*. – 2021. – Vol.36. – P.1093-1096. DOI: 10.1007/s12250-021-00425-4.
24. Design and rationale of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 study evaluating dociparstat in acute lung injury associated with severe COVID-19 / Lasky. J. A, Fuloria. J, Morrison. M. E [et al] // *Advances in Therapy*. – 2021. – Vol.38. – P.782-791. DOI: 10.1007/s12325-020-01539-z.
25. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study / Biran. N, Ip. A, Ahn. J [et al] // *The Lancet Rheumatology*. – 2020. – Vol.2(10). – e603-e612. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30277-0.
26. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival / Del Valle. D. M, Kim-Schulze. S, Huang. H. H [et al] // *Nature medicine*. – 2020. – Vol.26(10). – P.1636-1643. DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9.
27. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms / Mokhtari. T, Hassani. F, Ghaffari. N [et al] // *Journal of molecular histology*. – 2020. – Vol.51. – P.613-628. DOI: 10.1007/s10735-020-09915-3.]
28. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / Huang. C, Wang. Y, Li. X [et al] // *The lancet*. – 2020. – Vol.395(10223). – P.497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
29. Tracking the time course of pathological patterns of lung injury in severe COVID-19 / Mauad. T, Duarte-Neto. A. N, da Silva. L. F. F [et al] // *Respiratory Research*. – 2021. – Vol.22(1). – P.1-11. DOI: 10.1186/s12931-021-01628-9.
30. Multifactorial expression of IL-6 with update on COVID-19 and the therapeutic strategies of its blockade / Niculet. E, Chioncel. V, Elisei. A. M [et al] // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2021. – Vol.21(3). – P.1-1. DOI: 10.3892/etm.2021.9693.
31. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19 / Herold. T, Jurinovic. V, Arnreich. C [et al] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol.146(1). – P.128-136. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.

## REFERENCES

1. World Health Organization. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). Retrieved from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*, 324(8), 782-793. DOI:10.1001/jama.2020.12839.
3. Yang, L., Liu, S., Liu, J., Zhang, Z., Wan, X., Huang, B., ... & Zhang, Y. (2020). COVID-19: immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 128. DOI: 10.1038/s41392-020-00243-2.
4. Gu, Y., Wang, D., Chen, C., Lu, W., Liu, H., Lv, T., ... & Zhang, F. (2021). PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> and IL-6 are risk factors of mortality for intensive care COVID-19 patients. *Scientific reports*, 11(1), 7334. DOI: 10.1038/s41598-021-86676-3.
5. Chen, G., Wu, D. I., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., ... & Ning, Q. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation*, 130(5), 2620-2629. DOI: 10.1172/JCI137244.
6. Del Valle, D. M., Kim-Schulze, S., Huang, H. H., Beckmann, N. D., Nirenberg, S., Wang, B., ... & Gnjatich, S. (2020). An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature medicine*, 26(10), 1636-1643. DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9.
7. Niculet, E., Chioncel, V., Elisei, A. M., Miulescu, M., Buzia, O. D., Nwabudike, L. C., ... & Tatu, A. L. (2021). Multifactorial expression of IL-6 with update on COVID-19 and the therapeutic strategies of its blockade. *Experimental and therapeutic medicine*, 21(3), 1-1. DOI: 10.3892/etm.2021.9693.
8. Villar-Fincheira, P., Sanhueza-Olivares, F., Norambuena-Soto, I., Cancino-Arenas, N., Hernandez-Vargas, F., Troncoso, R.,

- ... & Chiong, M. (2021). Role of interleukin-6 in vascular health and disease. *Frontiers in molecular biosciences*, 8, 641734. DOI: 10.3389/fmolb.2021.641734.
9. Majidpoor, J., & Mortezaee, K. (2022). Interleukin-6 in SARS-CoV-2 induced disease: Interactions and therapeutic applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 145, 112419. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112419.
10. Tagarro, A., Epalza, C., Santos, M., Sanz-Santaeufemia, F. J., Otheo, E., Moraleda, C., & Calvo, C. (2021). Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA pediatrics*, 175(3), 316-317. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
11. May, L. T., Viguet, H., Kenney, J. S., Ida, N., Allison, A. C., & Sehgal, P. B. (1992). High levels of "complexed" interleukin-6 in human blood. *Journal of Biological Chemistry*, 267(27), 19698-19704. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1527089/>.
12. Dzis, I. Ye., Tomashevskaya, A. Ya., Dzis, Ye. I., & Danysh, O. Y. (2017). Prohnostychni znachennia markeriv systemnoho zapalennia dlia perebihu nehodzhkynskikh limfom i khronichnoi limfotsytarnoi leukemii [Prognostic value of markers of systemic inflammation for the course of non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys – Ukrainian medical journal*, (3), 153-156. Retrieved from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh\\_2017\\_3\\_35](http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2017_3_35) [in Ukrainian].
13. Del Valle, D. M., Kim-Schulze, S., Huang, H. H., Beckmann, N. D., Nirenberg, S., Wang, B., ... & Gnajatic, S. (2020). An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature medicine*, 26(10), 1636-1643. DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9.
14. Taghiloo, S., Soltanshahi, M., Aliyali, M., Abedi, S., Mehravaran, H., Ajami, A., & Asgarian-Omran, H. (2021). Cytokine profiling in Iranian patients with COVID-19; association with clinical severity. *Iranian Journal of Immunology*, 18(1), 54-64. DOI: 10.22034/IJI.2021.87630.1810.
15. Palacios, Y., & Chavez-Galan, L. (2022). Immunosuppressant therapies in COVID-19: is the TNF axis an alternative?. *Pharmaceuticals*, 15(5), 616. DOI: 10.3390/ph15050616.
16. Liu, B., Li, M., Zhou, Z., Guan, X., & Xiang, Y. (2020). Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)?. *Journal of autoimmunity*, 111, 102452. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102452.
17. Vultaggio, A., Vivarelli, E., Virgili, G., Lucenteforte, E., Bartoloni, A., Nozzoli, C., ... & Matucci, A. (2020). Prompt predicting of early clinical deterioration of moderate-to-severe COVID-19 patients: usefulness of a combined score using IL-6 in a preliminary study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(8), 2575-2581. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.06.013.
18. Remap-Cap Investigators. (2021). Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(16), 1491-1502. DOI: 10.1056/NEJMoa2100433.
19. Lasky, J. A., Fuloria, J., Morrison, M. E., Lanier, R., Naderer, O., Brundage, T., & Melemed, A. (2021). Design and rationale of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 study evaluating dociparstat in acute lung injury associated with severe COVID-19. *Advances in Therapy*, 38, 782-791. DOI: 10.1007/s12325-020-01539-z.
20. Biran, N., Ip, A., Ahn, J., Go, R. C., Wang, S., Mathura, S., ... & Goldberg, S. L. (2020). Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *The Lancet Rheumatology*, 2(10), e603-e612. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30277-0.
21. Del Valle, D. M., Kim-Schulze, S., Huang, H. H., Beckmann, N. D., Nirenberg, S., Wang, B., ... & Gnajatic, S. (2020). An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature medicine*, 26(10), 1636-1643. DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9.
22. Mokhtari, T., Hassani, F., Ghaffari, N., Ebrahimi, B., Yarahmadi, A., & Hassanzadeh, G. (2020). COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *Journal of molecular histology*, 51, 613-628. DOI: 10.1007/s10735-020-09915-3.
23. Chen, X., Zhou, J., Chen, C., Hou, B., Ali, A., Li, F., ... & Men, D. (2021). Consecutive monitoring of interleukin-6 is needed for COVID-19 patients. *Virologica Sinica*, 36, 1093-1096. DOI: 10.1007/s12250-021-00425-4.
24. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
25. Mauad, T., Duarte-Neto, A. N., da Silva, L. F. F., de Oliveira, E. P., de Brito, J. M., do Nascimento, E. C. T., ... & Dolhnikoff, M. (2021). Tracking the time course of pathological patterns of lung injury in severe COVID-19. *Respiratory Research*, 22(1), 1-11. DOI: 10.1186/s12931-021-01628-9.
26. Niculet, E., Chioncel, V., Elisei, A. M., Miulescu, M., Buzia, O. D., Nwabudike, L. C., ... & Tatu, A. L. (2021). Multifactorial expression of IL-6 with update on COVID-19 and the therapeutic strategies of its blockade. *Experimental and therapeutic medicine*, 21(3), 1-1. DOI: 10.3892/etm.2021.9693.
27. Herold, T., Jurinovic, V., Arnreich, C., Lipworth, B. J., Hellmuth, J. C., von Bergwelt-Baildon, M., ... & Weinberger, T. (2020). Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(1), 128-136. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.
28. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
29. Mauad, T., Duarte-Neto, A. N., da Silva, L. F. F., de Oliveira, E. P., de Brito, J. M., do Nascimento, E. C. T., ... & Dolhnikoff, M. (2021). Tracking the time course of pathological patterns of lung injury in severe COVID-19. *Respiratory Research*, 22(1), 1-11. DOI: 10.1186/s12931-021-01628-9.
30. Niculet, E., Chioncel, V., Elisei, A. M., Miulescu, M., Buzia, O. D., Nwabudike, L. C., ... & Tatu, A. L. (2021). Multifactorial expression of IL-6 with update on COVID-19 and the therapeutic strategies of its blockade. *Experimental and therapeutic medicine*, 21(3), 1-1. DOI: 10.3892/etm.2021.9693.
31. Herold, T., Jurinovic, V., Arnreich, C., Lipworth, B. J., Hellmuth, J. C., von Bergwelt-Baildon, M., ... & Weinberger, T. (2020). Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(1), 128-136. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.

Отримано 12.03.2024

Прийнято до друку 03.04.2024

Електронна адреса для листування: labivka\_ovol@tdmu.edu.ua