

15. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24 (5 Suppl): S58–S61.
16. European Center for Disease Prevention and Control. Vaccine schedule. <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>
17. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Адасель (ЛП-003707). [Instructions for the use of medicinal product for medical use Adasel (LP-003707) (In Russ.)]
18. Гос. доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году». М.: Гос. служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015:206. <http://www.rosпотребнадзор.ru/documents/>
[The state report «On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2014». Mos-

cow: Gos. service on supervision in the sphere of consumer rights protection and human well-being, 2015:206. (In Russ.) <http://www.rosпотребнадзор.ru/documents/>]

Информация о соавторах:

Павлович Лилия Ринатовна, врач инфекционист, Детская инфекционная больница №8 г. Нижнего Новгорода, lil96449700@yandex.ru

Lilia Pavlovich, Infectious Diseases Physician, Children's Infectious Diseases Hospital №8 in Nizhny Novgorod, lil96449700@yandex.ru

Кузмичева Марина Викторовна, врач инфекционист, Детская инфекционная больница №8 г. Нижнего Новгорода, marina-kuzmicheva@mail.ru

Marina V. Kuzmicheva, Infectious Diseases Physician, Children's Infectious Diseases Hospital №8 in Nizhny Novgorod, marina-kuzmicheva@mail.ru

Ильянников Константин Федорович, врач анестезиолог реаниматолог, Детская инфекционная больница №8 г. Нижнего Новгорода, dib8.zdrav-nnov.ru

Konstantin Ilyanikov, anesthesiologist, resuscitator, Children's Infectious Disease Hospital №8 in Nizhny Novgorod, dib8.zdrav-nnov.ru

Цитокины ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей

С. Н. ЕШМОЛОВ, И. Г. СИТНИКОВ, И. М. МЕЛЬНИКОВА

ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Ярославль, РФ

В последние годы изучению уровня цитокинов при различной инфекционной патологии уделяется достаточно много внимания, так как данное научное направление по праву является перспективным и обоснованным. В статье приведены литературные данные о значимости цитокинового звена в иммунном ответе и результаты собственных наблюдений 108 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет с энтеровирусным менингитом. Помимо стандартного плана диагностики, всем больным было проведено иммунологическое исследование сыворотки крови в острую фазу заболевания с определением уровня цитокинов (ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8). Анализ полученных данных позволил установить корреляции различного уровня между значениями цитокинов и другими показателями.

Ключевые слова: цитокины, иммунный ответ, корреляция, энтеровирусный менингит, дети

The Role of Cytokines TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-4, IL-8 in the Immune Response in Infectious Lesions of CNS in Children

S. N. Eshmolov, I. G. Sitnikov, I. M. Melnikova

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

In recent years, a lot of attention has been paid to studying the level of cytokines in various infectious pathologies, since this scientific direction is rightly promising and justified. The article presents literature data on the significance of the cytokine link in the immune response and the results of our own observations of 108 patients aged 3 to 17 years with enteroviral meningitis. In addition to the standard diagnostic plan, all patients underwent immunological examination of blood serum in the acute phase of the disease in order to assess the level of cytokines (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-4, IL-8). The analysis of the obtained data made it possible to establish correlations of different levels between the values of cytokines and other parameters.

Keywords: cytokines, immune response, correlation, enterovirus meningitis, children

Для цитирования: С.Н. Ешмоллов, И.Г. Ситников, И.М. Мельникова. Цитокины ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей. *Детские инфекции*. 2018; 17(1): 17-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-17-22>

For citation: S.N. Eshmolov, I.G. Sitnikov, I.M. Melnikova. The Role of Cytokines TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-4, IL-8 in the Immune Response in Infectious Lesions of CNS in Children. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2018. 17 (1): 17-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-17-22>

Контактная информация: Ешмоллов Сергей Николаевич, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ЯГМУ МЗ РФ; 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5; +7(4852) 73-67-69; doctorsn@mail.ru

Sergey Eshmolov, PhD, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Children's Infections, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Yaroslavl, Russian Federation; +7 (4852) 73-67-69; doctorsn@mail.ru

Цитокины — самая многочисленная, наиболее важная и универсальная в функциональном отношении группа гуморальных факторов системы иммунитета, а

также их можно определить как белковые или полипептидные элементы, лишенные специфичности в отношении антигенов, продуцируемые преимущественно акти-

вированными клетками кроветворной и иммунной систем и опосредующие межклеточные взаимодействия при кроветворении, воспалении, иммунных процессах и межсистемных коммуникациях [1].

В защите от вирусных инфекций основное значение имеет клеточный иммунитет. Ведущим механизмом освобождения от зараженных вирусом клеток является действие натуральных киллеров (NK) и цитотоксических лимфоцитов. Цитотоксические лимфоциты (CTL) и NK-клетки распознают свои мишени разными способами. CTL, относящиеся к CD8⁺-лимфоцитам, идентифицируют вирусные пептиды на мембране клеток, презентированные молекулами системы гистосовместимости (МНС) класса I. Некоторые CD4⁺-лимфоциты, обладающие цитотоксическими свойствами, определяют антиген, экспрессированный на мембране клеток в комплексе с молекулами МНС класса II [2–6].

Специфический иммунный ответ сопряжен с продукцией цитокинов, которые влияют на течение и исход иммунного ответа, осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и клеточным иммунитетом, определяют преимущественную его направленность по гуморальному или клеточному типу. Многочисленные факты указывают на наличие тесной взаимосвязи между уровнем продукции этих молекул и клиническими характеристиками инфекционного процесса [3, 4, 7].

Цитокины оказывают плейотропные биологические эффекты на различные типы клеток, главным образом, участвуя в формировании и регуляции защитных реакций организма. Защита на местном уровне развивается путем формирования типичной воспалительной реакции после взаимодействия патогенов с паттерн-распознающими рецепторами (мембранными Toll-рецепторами) с последующим синтезом так называемых провоспалительных цитокинов. Синтезируясь в очаге воспаления, цитокины воздействуют практически на все клетки, участвующие в развитии воспаления, включая гранулоциты, макрофаги, фибробласты, клетки эндотелия и эпителиев, а затем на Т- и В-лимфоциты. В рамках иммунной системы цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях. Примером цитокиновой регуляции специфического иммунитета служит дифференцировка и поддержание баланса между Т-лимфоцитами хелперами 1-го (Th1) и 2-го (Th2) типов [5, 8, 9].

В начальную фазу иммунного ответа Т-хелперы дифференцируются преимущественно в Th1 или Th2, направляя тем самым развитие иммунной реакции по клеточному или гуморальному типу. Эта избирательность обусловлена антагонизмом интерфероном-гамма (ИФН- γ) и интерлейкином-4 (ИЛ-4), которые не только препятствуют дифференцировке противоположного

клона Т-хелпера, но и отменяют биологические эффекты друг друга [5, 10].

В случае несостоятельности местных защитных реакций цитокины попадают в циркуляцию, и их действие проявляется на системном уровне, что приводит к развитию острофазового ответа на уровне организма. При этом цитокины оказывают влияние практически на все органы и системы, участвующие в регуляции гомеостаза. Действие цитокинов на ЦНС приводит к изменению комплекса поведенческих реакций, меняется синтез большинства гормонов, острофазовых белков в печени, экспрессия генов ростовых и дифференцировочных факторов, ионный состав плазмы. Однако ни одно из происходящих изменений не носит случайного характера: все они либо нужны для непосредственной активации защитных реакций, либо выгодны в плане переключения энергетических потоков для одной лишь задачи — борьбы с внедрившимся патогеном. На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию единой защитной реакции. Цитокины как раз и являются той организующей системой, которая формирует и регулирует весь комплекс патофизиологических сдвигов при внедрении патогенов [8, 9].

Полагают, что церебральные ангиодистонические нарушения связаны как с воздействием микроорганизмов на вегетативные структуры, иннервирующие сосуды, так и с активацией синтеза клетками ЦНС (астроцитами, микроглией), иммунокомпетентными клетками крови регуляторных пептидов — цитокинов, среди которых наиболее значимым при внутримозговом инфекционном процессе является фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α). Провоспалительный монокин ФНО- α (кахектин), с одной стороны, является примиряющим фактором, повышающим чувствительность астроцитов к воздействию антигена, провоцирует локальные воспалительные реакции и эндотелиальную дисфункцию (экспрессия адгезионных молекул на эндотелиальных клетках), а с другой — оказывает прямой защитный эффект на клетки нервной системы благодаря своей антивирусной активности [11–16]. ФНО- α индуцирует лихорадку, лейкоцитоз, анорексию, кахексию, синтез острофазных белков гепатоцитами, а также активирует гранулоциты, моноциты и макрофаги [7, 8, 12, 14, 17].

Помимо ФНО- α выраженным нейтротропным, а также регулирующим эндокринные функции эффектом обладает интерлейкин-1 (ИЛ-1), индуцирующий эмиссию кортикотропин-рилизинг фактора, соматотропного гормона, регулирующего цикл «сон-бодрствование», когнитивные функции, пирогенное действие и др. [18].

Вместе с ФНО- α ИЛ-1 входит в группу провоспалительных цитокинов с перекрывающимися биологическими свойствами: способностью стимулировать Т- и В-лимфоциты, усиливать клеточную пролиферацию, иници-

ировать или супрессировать экспрессию определенных генов [13, 14, 17]. В качестве медиатора воспаления ИЛ-1 способен опосредовать развитие системного острофазного ответа. С повышенным уровнем этого цитокина в крови сопряжены лихорадка (через воздействие на гипоталамус), анорексия, нейтрофилия, активация эндотелиальных клеток с повышением экспрессии на них адгезионных молекул, активация нейтрофилов, повышенный синтез острофазных белков и компонентов комплемента, синтез коллагенов и коллагеназ, активация остеобластов. Кроме того, ИЛ-1 может индуцировать собственный синтез. Многие провоспалительные эффекты ИЛ-1 осуществляет в синергизме с ФНО- α : индукция лихорадки, анорексии, роль в патогенезе эндотоксического (септического) шока, влияние на гемопоэз, участие в неспецифической противoinфекционной защите [17, 19–22].

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) — один из самых мелких по размерам цитокинов (8kDa). Основными продуцентами ИЛ-8 являются моноциты, макрофаги, однако его могут продуцировать и другие клетки: нейтрофилы, Т-лимфоциты, натуральные киллеры, эндотелиальные клетки, фибробласты, хондроциты, кератиноциты. Индукторами синтеза ИЛ-8 могут служить бактериальные компоненты, ФНО, ИЛ-1. Важнейшей биологической функцией этого провоспалительного цитокина является высочайшая активность хемоаттрактанта для нейтрофилов, базофилов и Т-лимфоцитов, но не для моноцитов и эозинофилов. Этот цитокин стимулирует секрецию гистамина базофилами и является одним из стимуляторов ангиогенеза [7, 17, 20]. На поверхности нейтрофилов экспрессировано большое количество рецепторов для ИЛ-8 (CDw128), а на поверхности Т-лимфоцитов таких рецепторов значительно меньше. ИЛ-8 вызывает экспрессию молекул клеточной адгезии и усиливает прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам (с последующей их дегрануляцией) и субэндотелиальным матричным белкам, что свидетельствует о его основной роли в опосредовании воспалительного ответа и формировании отека мозга [8, 17].

ИФН- γ — важнейший провоспалительный цитокин, который продуцируется активированными Т-лимфоцитами и натуральными киллерами, являясь главным медиатором клеточного ответа в реакции гиперчувствительности замедленного типа. Продукция ИФН- γ Т-лимфоцитами запускается при распознавании комплекса антигенного пептида с собственными молекулами гистосовместимости и регулируется другими цитокинами: типичным стимулятором — интерлейкином-2 и типичным ингибитором — интерлейкином-10. Уровень продукции ИФН- γ при иммунном ответе в значительной степени определяется доминированием определенной субпопуляции Т-хелперов: Th1 или Th2 [4, 17, 23]. Функция ИФН- γ — активация макрофагов: их микробицидности и цитотоксичности, продукции ими цитокинов, суперок-

сидных и нитроксидных радикалов, простагландинов [4, 10, 24].

Интерферон-гамма повышает функциональную активность цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL, CD8⁺), характер влияния на функции Т-хелперов зависит от уровня экспрессии соответствующих рецепторов. Очевидно, что ИФН- γ является главным медиатором клеточного иммунитета. Высокий уровень его продукции обычно ассоциируется с эффективным иммунным ответом против внутриклеточных патогенов [4, 5, 7, 17].

К противовоспалительным цитокинам относится интерлейкин-4 (ИЛ-4), продуцируемый преимущественно Т-лимфоцитами, относящимися к субпопуляции Th2. Кроме того, ограниченная способность к выработке ИЛ-4 была обнаружена у тучных клеток, базофилов, В-лимфоцитов и стромальных клеток костного мозга. Основная функция ИЛ-4 — контроль пролиферации, дифференцировки и функций В-лимфоцитов, т.е. анти-тельного ответа. ИЛ-4 может активировать Т-лимфоциты, а NK ингибирует. В еще большей степени проявляется его ингибирующее действие в отношении моноцитов/макрофагов, а также в угнетении антитело-зависимой цитотоксичности и антитело-зависимого фагоцитоза. ИЛ-4 блокирует спонтанную и индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α моноцитами и макрофагами. Многие иммуномодулирующие эффекты ИЛ-4 опосредованы его влиянием на продукцию других цитокинов [8, 14, 17].

Цитокины ответственны за все последовательные этапы развития адекватного ответа на внедрение инфекционного агента, обеспечения его локализации и последующей ликвидации, а затем восстановления поврежденной структуры тканей, где бы ни развивалась воспалительная реакция [13, 25]. Однако чрезмерно высокий уровень провоспалительных цитокинов и дисбаланс в цитокиновой системе указывают на возможность возникновения нежелательных иммунопатологических процессов, способствующих развитию оксидативного стресса, системной аутофагоцитарной патологии, ДВС-синдрома, шока, полиорганной недостаточности [22, 25].

По мнению ряда авторов, для оценки тяжести и прогнозирования течения заболевания целесообразно определять концентрацию как про-, так и противовоспалительных цитокинов. Баланс между этими двумя группами во многом определяет характер течения и исход заболевания [25].

Важным этапом развития представлений о взаимосвязи нервной и иммунной систем стало понимание того, что для осуществления действия иммуномедиаторов на мозг не обязательно их проникновение через гематоэнцефалический барьер. Появились экспериментальные доказательства [20, 25], что цитокины, обладающие одновременно иммуно- и нейротропным действи-

ем, продуцируются непосредственно в центральной нервной системе.

Целью исследования явилась оценка уровня цитокинов в сыворотке крови детей с серозным менингитом энтеровирусной этиологии в острый период заболевания.

Материалы и методы исследования

Обследовано 108 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет, госпитализированных в ГУЗ ЯО «Инфекционная клиническая больница №1» г. Ярославля с диагнозом энтеровирусный менингит.

Всем пациентам проводился комплекс исследований, включавший анализ клинических проявлений в динамике, общий анализ крови и мочи, исследование cerebrospinalной жидкости по стандартным методикам с выделением РНК энтеровируса методом ПЦР, определение уровня альфа-амилазы в моче, анализ кала на энтеровирусы, а также иммунологическое исследование сыворотки крови методом твердофазного «сэндвич» — варианта иммуноферментного анализа с определением концентрации интерлейкинов 1 β , 4, 8, ФНО- α и ИФН- γ на остроте заболевания (1–2 сутки от начала болезни).

Обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере в среде Windows 7 с использованием статистической программы SPSS Statistica версия 21.

Результаты и их обсуждение

Анализ цитокинового статуса в острую фазу болезни выявил существенное, более чем в 20 раз, увеличение уровня ИЛ-1 β ($221,71 \pm 4,66$ пг/мл; $p < 0,001$), ИЛ-8 ($232,82 \pm 4,83$ пг/мл; $p < 0,001$), ФНО- α ($229,47 \pm 4,31$ пг/мл; $p < 0,001$) и низкие концентрации ИЛ-4 ($5,49 \pm 0,21$ пг/мл; $p < 0,001$), а также ИФН- γ ($5,24 \pm 0,29$ пг/мл; $p < 0,001$). Это свидетельствует о дисбалансе цитокинового профиля за счет усиления продукции и выброса провоспалительных и снижения протективной роли противовоспалительных цитокинов на фоне угнетения выработки ИФН- γ .

Повышенные концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8 и пониженный уровень ИФН- γ в острую фазу болезни отмечены также и другими авторами [25].

С одной стороны, полученные концентрации ИЛ-4 и ИФН- γ в начальный период болезни находятся в пределах нормальных значений. С другой, на фоне резкого и многократного увеличения уровней ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α показатели ИЛ-4 и ИФН- γ следует расценивать как пониженные, указывающие на слабую выраженность иммунного ответа по типу гиперчувствительности как немедленного, так и замедленного типов.

Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α наряду с данными ликворограммы и степенью клинических проявлений могут быть маркерами выраженности воспалительного процесса в ЦНС, прогнозирования более продолжи-

тельного течения серозного менингита на фоне затяжной санации ликвора, повышенного риска формирования остаточных явлений со стороны нервной системы в периоде ранней реконвалесценции, а в дальнейшем и развития резидуальных нарушений.

В ходе исследования также произведен анализ взаимосвязи концентраций цитокинов в сыворотке (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α , ИФН- γ) с показателями общего анализа крови, ликвора, возраста пациентов и выраженности лихорадки путем вычисления коэффициента Пирсона (r).

Так, выявлена сильная прямая связь ИЛ-1 β с интенсивностью лихорадочной реакции ($r = 0,85$; $P < 0,05$), подтверждающая пирогенный эффект данного цитокина. Также мы проверили наличие корреляции между уровнем ИЛ-1 β и количеством клеток в cerebrospinalной жидкости ($r = 0,28$), уровнем лейкоцитов ($r = 0,22$), палочкоядерных ($r = 0,17$) и скоростью оседания эритроцитов ($r = 0,16$) в общем анализе крови. Полученные результаты отражают наличие прямой связи от слабой до умеренной по интенсивности. Помимо этого, была диагностирована слабая обратная корреляция ИЛ-1 β и моноцитов крови ($r = -0,14$).

Исследуя корреляцию ФНО- α с клинико-лабораторными показателями нами установлена прямая взаимосвязь с температурной реакцией ($r = 0,53$; $P < 0,05$), что доказывает пирогенное действие данного цитокина наряду с ИЛ-1 β ; с уровнем цитоза в ликворе ($r = 0,38$; $P < 0,05$), указывающая на существенную роль фактора некроза опухоли в формировании воспалительных изменений в ЦНС. Кроме того, установлено прямое соотношение величины ФНО- α в сыворотке с выраженностью лейкоцитоза в общем анализе крови ($r = 0,23$). В отличие от ИЛ-1 β констатируется прямая слабая зависимость концентрации ФНО- α от возраста больных на остроте заболевания ($r = 0,15$).

Связь ФНО с палочкоядерными нейтрофилами и СОЭ оценена как слабая прямая, а взаимосоответствия с сегментоядерными нейтрофилами, лимфоцитами и моноцитами крови выявлено не было. Таким образом, ФНО- α обладает, в основном, центральным действием и отражает степень интратекального воспаления.

Расчет коэффициента корреляции для ИЛ-4 показал наличие обратной связи с количеством клеток в ликворе ($r = -0,38$; $P < 0,05$) и уровнем лейкоцитов в общем анализе крови ($r = -0,23$). Помимо этого, выявлена слабая прямая взаимосвязь ИЛ-4 с количеством лимфоцитов ($r = 0,19$) и моноцитов в общем анализе крови ($r = 0,17$). Отмечена слабая обратная связь ИЛ-4 с характером температурной реакции, палочкоядерными и сегментоядерными нейтрофилами; взаимосоответствия с возрастом больных и СОЭ не установлено.

В ходе исследования был определен характер корреляции ИЛ-8 с основными клинико-лабораторными показателями. Следует отметить выявленную прямую

связь концентрации ИЛ-8 с количеством клеток в ЦСЖ ($r = 0,51$; $P < 0,05$). В сравнении с ФНО- α влияние ИЛ-8 на уровень цитока более существенное, что доказывает его функциональную значимость наряду с туморнекротизирующим фактором как основного маркера острой фазы воспалительных изменений в ЦНС.

Наибольшая связь с температурной реакцией установлена у ИФН- γ ($r = -0,65$; $P < 0,05$). Характер корреляции обратный. Выявлено слабое обратное взаимосоответствие ИФН- γ с уровнем лейкоцитов, палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов и уровнем цитока в ликворе. Зависимости интерферона-гамма от возраста больных, числа лимфоцитов и СОЭ не установлена.

Заключение

Таким образом, способность цитокинов регулировать специфические иммунные процессы резко повысила значимость изучения их концентрации в диагностике болезней и определении активности воспалительного процесса. Они отражают индивидуальную первичную реакцию на вирусный агент, позволяя оценить характер течения процесса и прогнозировать исход заболевания при многих вирусных инфекциях. Данное обстоятельство является важным при оценке эффективности применения средств с противовирусной и иммуномодулирующей активностью.

Литература/References:

1. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 752. [Yarilin A.A. Immunology. M.: GEOTAR-Media, 2010.: 752. (In Russ.)]
2. Железникова Г.Ф. Роль цитокинов в патогенезе и диагностике инфекционных заболеваний. Инфекционные болезни. 2008; 6(3):70–76. [Zheleznikova G.F. The role of cytokines in the pathogenesis and diagnosis of infectious diseases. Infectious diseases. 2008; 6(3):70–76. (In Russ.)]
3. Игнатов П.Е. Иммулитет и инфекция. М.: «Время». 2002: 352. [Ignatov P.E. Immunity and infection. M.:Time. 2002:352. (In Russ.)]
4. Бацкалевич Н.А., Вереvщиков В.К., Лягерева Ю.Г. Оценка иммунитета и иммуноотропной терапии энтеровирусных менингитов. Инфекционные болезни. 2009; 7(3):30–34. [Batskalevich N.A., Verevshchikov V.K., Lagereva Yu.G. Evaluation of immunity and immunotropic therapy of enteroviral meningitis. Infectious diseases. 2009; 7(3):30–34. (In Russ.)]
5. Ройт А. Иммунология. А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл; Пер с англ. В.И. Кандрора, А.Н. Маца, Л.А. Певницкого, М.А. Серовой. М.: Мир, 2000: 592. [Roit A. et al. Immunology. Moscow: Mir, 2000:592. (In Russ.)]
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Чередов А.К. Оценка иммунной системы человека: современное состояние вопроса, сложности и достижения. Иммунология. 2000; 6:8–10. [Khaitov R.M., Pinegin B.V., Cheredov A.K. Evaluation of the human immune system: the current state of the problem, complexity and achievements. Immunology. 2000; 6:8–10. (In Russ.)]
7. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: «Фолиант». 2008: 549. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.C. Cytokines. St. Petersburg: «Folio». 2008: 549. (In Russ.)]
8. Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов. Цитокины и воспаление. 2002; 1(1):5–8. [Kozlov V.A. Some Aspects of the Problem of Cytokines. Cytokines and inflammation. 2002; 1(1):5–8. (In Russ.)]
9. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004; 3(2):16–22. [Simbirtsev A.C. Cytokines: classification and biological functions. Cytokines and inflammation. 2004; 3(2):16–22. (In Russ.)]
10. Сорокина М.Н., Скрипченко. Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004: 416. [Sorokina M.N., N.V. Skripchenko. Viral encephalitis and meningitis in children: A guide for doctors. Moscow: Publishing House «Medicine», 2004:416. (In Russ.)]
11. Скрипченко Н.В., Иванова М.В., Иванова Г.П. и др. Актуальные проблемы инфекционных заболеваний нервной системы у детей. Педиатрия. 2007; 86(1):101–113. [Skripchenko N.V., Ivanova M.V., Ivanova G.P. et al. Actual problems of infectious diseases of the nervous system in children. Pediatrics. 2007; 86(1):101–113. (In Russ.)]
12. Кимирилова О.Г., Харченко Г.А., Кимиролов А.А. Иммуноглобулиноотерапия энтеровирусных менингитов у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(2): 79–83. [Kimirilova O.G., Kharchenko G.A., Kimirilov A.A. Immunoglobulinotherapy of enteroviral meningitis in children. Russian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2016; 61(2): 79–83. (In Russ.)]
13. Ивашкин В.Т., Ю.О. Шульпекова, Е.А. Лукина. Классические провоспалительные цитокины и их биологические эффекты при заболеваниях печени. Молекулярная медицина. 2003; 3:34–43. [Ivashkin V.T., Yu.O. Shul'pekova, E.A. Lukin. Classical proinflammatory cytokines and their biological effects in liver diseases. Molecular medicine. 2003; 3:34–43. (In Russ.)]
14. Инсанов А.Б., Н.А. Фейзуллаева. Гуморальный и клеточный иммунитет при менингитах различной этиологии. Проблемы туберкулеза. 2000; 2:21–23. [Insanov A.B., N.A. Feizullaeva. Humoral and cellular immunity with meningitis of different etiology. Problems of tuberculosis. 2000; 2:21–23. (In Russ.)]
15. Борисова Е.Ю., Лаврова А.Е., Толкачева Н.И., Воеводина А.Н. Особенности цитокинового профиля у детей с патологией желудочно-кишечного тракта при пищевой аллергии в различные возрастные периоды. Цитокины и воспаление. 2015; 14(1):91–95. [Borisova E.Yu., Lavrov A.E., Tolkacheva N.I., Voevodina A.N. Features of the cytokine profile in children with pathology of the gastrointestinal tract with food allergies in different age periods. Cytokines and inflammation. 2015; 14(1):91–95. (In Russ.)]
16. Ешмолов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М. Клинико-эпидемиологические и иммунологические особенности энтеровирусных менингитов у детей в Ярославской области. Детские инфекции. 2012; 11(1):17–20. [Eshmolov S.N., Sitnikov I.G., Melnikova I.M. Clinico-epidemiological and immunological features of enteroviral meningitis in children in the Yaroslavl region. Detskiye Infektsii=Children's Infections. 2012; 11(1):17–20. (In Russ.)]

17. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты: Руководство для врачей. СПб.: НТФФ «Полисан», 1998:113.
[Freidlin I.S. The immune system and its defects: A guide for doctors. SPb.: NTFF «Polisan», 1998:113. (In Russ.)]
18. Сибиряк С.В. Цитокины как регуляторы цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ. Теоретические и прикладные аспекты. Цитокины и воспаление. 2003;2:25–28.
[Sibiryak S.V. Cytokines as regulators of cytochrome P-450-dependent monooxygenases. Theoretical and applied aspects. *Cytokines and inflammation*. 2003;2:25–28. (In Russ.)]
19. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы. Цитокины и воспаление. 2007;2:26–34.
[Berezhnaya N.M. Cytokine regulation in pathology: rapid development and inevitable issues. *Cytokines and inflammation*. 2007;2:26–34. (In Russ.)]
20. Бабик Р.К., Никушкина К.В., Бабик Т.М. Оценка уровня цитокинов у детей с манифестными и латентными внутриутробными герпетическими инфекциями. Цитокины и воспаление. 2014;13(1):34–36.
[Babik R.K., Nikushkina K.V., Babik T.M. Assessment of the level of cytokines in children with manifest and latent intrauterine herpes infections. *Cytokines and inflammation*. 2014;13(1):34–36. (In Russ.)]
21. Васильева Г.И., И. А. Иванова, С. Ю. Тюкавкина. Цитокины — общая система гомеостатической регуляции клеточных функций. Цитология. 2001;12:1101–1109.
[Vasilyeva G.I., I.A. Ivanova, S. Yu. Tyukavkina. Cytokines — the general system of homeostatic regulation of cellular functions. *Cytology*. 2001;12:1101–1109. (In Russ.)]
22. Endler G. et al. Polymorphisms in the interleukin 1 gene cluster in children and young adults with systemic meningococemia. *Clin. Chem*. 2006; Mar., 3:511.
23. Змушко Е.В., Е.С. Белозёров, Ю.А. Митин. Клиническая иммунология: руководство для врачей. СПб: Питер, 2001: 576.
[Zmushko E.V., E.S. Belozarov, Yu.A. Mitin. *Clinical Immunology: A Guide for Physicians*. St. Petersburg: Peter, 2001: 576. (In Russ.)]
24. Хаитов Р.М., Б.В. Пинегин. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии. Иммунология. 2001; 4:4–6.
[Khaitov R.M., B.V. Pinegin. Assessment of human immune status in normal and pathological conditions. *Immunology*. 2001; 4:4–6. (In Russ.)]
25. Молочный В.П., Новик Е.С., Обухова Г.Т. Цитокиновый статус ликвора у детей с менингококковым и энтеровирусным менингитами. Детские инфекции. 2007;6(2):10–12.
[Molotchny V.P., Novik E.S., Obukhova G.T. Cytokine status of cerebrospinal fluid in children with meningococcal and enterovirus meningitis. *Detskiye Infektsii=Children's Infections*. 2007;6(2):10–12. (In Russ.)]

Информация о соавторах:

Ситников И.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций Ярославского государственного медицинского университета, РФ; +7(4852)73-67-69, sitnikov@ysmu.ru

I. Sitnikov, MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Pediatric Infections, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; +7 (4852) 73-67-69; sitnikov@ysmu.ru

Мельникова И.М., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Ярославского государственного медицинского университета, РФ; +7 (4852) 72-91-18

I. Melnikova, MD, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; +7 (4852) 72-91-18

Особенности кишечной микробиоты у детей с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке

Л. А. Литяева¹, О. В. Ковалёва¹, О. Г. Жиленкова²

¹ Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России,

² Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Россия

Цель исследования: определить особенности пристеночной микробиоты кишечника у детей с верифицированным синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

Проведено клинко-лабораторное обследование 25 детей группы риска по внутриутробному инфицированию в возрасте 8 месяцев — 4 лет с верифицированным синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке по результатам водородного дыхательного теста.

Исследование видового и количественного состава пристеночной кишечной микробиоты проводилось с помощью метода газовой хроматографии-масс-спектрометрии с определением концентрации микробных маркеров по капле крови (лаборатория бифидобактерий ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского).

Выявлено, что у всех них регистрируется высокая концентрация микробных маркеров грамотрицательных анаэробных бактерий толстой кишки и вирусов семейства Herpes вследствие дефицита представителей приоритетных родов (*Propionibacterium Freunderherii* в 5 раз, *Eubacterium spp.* в 4,8 раза, *Bifidobacterium spp.* в 4 раза, *Lactobacillus spp.* в 1,5 раза) с превышением содержания эндотоксина (в 1,5–2 раза) и снижением плазмалогена (в 2 раза). Эти данные свидетельствуют о воспалительном процессе слизистой тонкой кишки, усугубляющем нарушения её функционирования и подтверждают информативность метода газовой хроматографии-масс-спектрометрии.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, дети, микробиота кишечника