

Изучение продукции некоторых цитокинов при вирусных инфекциях, протекающих с диарейным синдромом у детей

Т. И. РЯБИЧЕНКО¹, Г. А. СКОСЫРЕВА¹, О. О. ОБУХОВА¹, И. М. МИТРОФАНОВ²,
Е. П. ТИМОФЕЕВА², Т. В. КАРЦЕВА², О. Г. КУРСКАЯ¹

¹ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

lar papers at core.ac.uk

иммунного реагирования при вирусных инфекциях, сопровождающихся диарейным синдромом у детей.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 92 детей в возрасте от 3 месяцев до 15 лет с острыми респираторными вирусными инфекциями, госпитализированных в стационар ДКБ №6 города Новосибирска в первые двое суток от начала заболевания. Сформированы две группы: I группа — пациенты с диарейным синдромом и признаками поражения респираторной системы. Группа II — дети с изолированным поражением респираторного тракта. У всех детей провели определение генетического материала вирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в смывах из носо- и ротоглотки. Также у всех детей было проведено определение содержания в сыворотке крови IL-8, IL-17, IFN- γ методом ИФА.

Результаты и обсуждение. При исследовании уровней содержания цитокинов (IFN- γ , IL-8, IL-17) у пациентов с признаками поражения желудочно-кишечного тракта в сравнении с изолированными респираторными проявлениями статистически значимых различий выявлено не было. Однако при анализе уровней исследуемых показателей у пациентов с диарейным синдромом в различных возрастных группах выявлены достоверные различия в уровне содержания IFN- γ и IL-8.

Ключевые слова: вирусные инфекции, цитокины, иммунное реагирование, дети, диарея

Study of the production of some cytokines in viral infections occurring with diarrheal syndrome in children

T. I. Ryabichenko¹, G. A. Skosyreva¹, O. O. Obukhova¹, I. M. Mitrofanov², E. P. Timofeeva², T. V. Kartseva², O. G. Kurskaya¹

¹Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Research Institute for Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk, Russia,

²Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

The aim of the study was to study the characteristics of the content of certain cytokines in serum as indicators of the immune response in viral infections accompanied by diarrhea syndrome in children.

Materials and research methods. A survey was conducted of 92 children aged 3 months to 15 years with acute respiratory viral infections hospitalized in hospital No. 6 in Novosibirsk in the first 2 days from the onset of the disease. Two groups were formed — group 1 — patients with diarrheal syndrome and signs of respiratory system damage. Group 2 — children with isolated lesions of the respiratory tract. In all children, the genetic material of viruses was determined by polymerase chain reaction (PCR) in the nose and throat washes. Also, in all children, the determination of serum levels of IL-8, IL-17, IFN- γ by ELISA was performed.

Results and discussion. When studying the levels of cytokines (IFN- γ , IL-8, IL-17) in patients with signs of gastrointestinal tract lesions in comparison with isolated respiratory manifestations, no statistically significant differences were found. However, when analyzing the levels of the studied parameters in patients with diarrheal syndrome in different age groups, significant differences in the levels of IFN- γ and IL-8 were revealed.

Keywords: viral infections, cytokines, immune response, children, diarrhea

Для цитирования: Т. И. Рябиченко, Г. А. Скосырева, О. О. Обухова, И. М. Митрофанов, Е. П. Тимофеева, Т. В. Карцева, О. Г. Курская. Изучение продукции некоторых цитокинов при вирусных инфекциях, протекающих с диарейным синдромом у детей. Детские инфекции. 2020; 19(4):12-18. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-4-12-18

For citation: T. I. Ryabichenko, G. A. Skosyreva, O. O. Obukhova, I. M. Mitrofanov, E. P. Timofeeva, T. V. Kartseva, O. G. Kurskaya. Study of the production of some cytokines in viral infections occurring with diarrheal syndrome in children. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2020; 19(4):12-18. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-4-12-18

Контактная информация: Рябиченко Татьяна Ивановна (T. Ryabichenko), д.м.н., MD, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия; 2925871@mail.ru; orcid.org/0000-0002-0990-0078

К настоящему времени накоплен достаточно большой массив данных в области изучения состояния цитокинового профиля при вирусных инфекциях у детей. Исследования посвящены не только изучению патогенетических особенностей течения инфекционного процесса в контексте содержания провоспалительных, противовоспалительных и регуляторных цитокинов при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), но и поиску корреляционных взаимосвязей цитокинового профиля с клиническим течением заболевания. В современной литературе обсуждаются перспективы оценки цитокинового звена иммунитета в

диагностике и прогнозе течения инфекций. С другой стороны, оценка продукции главных цитокинов врожденного и адаптивного иммунитета в остром периоде инфекции дает возможность предсказать дальнейшее ее течение и исход. Раннее выявление больных с повышенным риском развития осложнений острого периода, затяжного, рецидивирующего или хронического течения инфекции позволяет врачу своевременно провести коррекцию терапии [1, 2].

При этом, существуют достаточно противоречивые результаты, что, возможно, обусловлено как особенностями возбудителя, так и исходным состоянием им-

мунной системы пациента с ОРВИ. Так, установлена достоверная обратная связь между сывороточным уровнем IFN- γ и частотой рвоты, а также между содержанием IL-18 в фекалиях и частотой диареи у детей с энтеровирусной инфекцией. Вероятно, в острую фазу инфекции локальный IL-18 точнее, чем IFN- γ , маркирует ранний ответ Th1-типа на местном уровне, а сывороточный IFN- γ — системный Th1-ответ, недостаточность которого ведет к усугублению общеинфекционного синдрома [2, 3].

Под термином острые вирусные заболевания понимают группу этиологических разнородных инфекций. Чаще всего, говоря об острых вирусных инфекциях, имеют в виду острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), которые являются большой и разнообразной группой заболеваний, объединяемых вирусной природой возбудителя, общим механизмом передачи и клиникой поражения верхних и реже — нижних отделов респираторного тракта [4–6]. Наиболее высокие показатели заболеваемости ОРВИ в РФ регистрируются среди детей в возрасте 1–2 лет, на втором месте — 3–6 лет [5, 7]. Высокая распространенность ОРВИ в значительной степени обусловлена разнообразием этиологически значимых возбудителей, обуславливающих поражение дыхательных путей. Результаты лабораторных исследований, приводимых разными авторами, свидетельствуют о том, что «лидерами» среди возбудителей ОРВИ у детей являются РС-вирус, риновирус, аденовирус и вирусы парагриппа [8, 9]. В то же время, все чаще, говоря об острых вирусных инфекциях у детей, исследователи обращают внимание на достаточно высокую частоту поражения желудочно-кишечного тракта [10–12]. На долю вирусных диарей приходится до 80% всех случаев острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей [13–15]. В последние годы повсеместно в мире наблюдается тенденция к росту заболеваемости [7]. Диспептический синдром возникает при вирусных диареях и обусловлен поражением различных отделов кишечника и клинически протекает в виде энтерита или гастроэнтерита. Однако до настоящего времени многие аспекты иммунопатогенеза острых кишечных инфекций, обусловленных вирусами, изучены недостаточно. Кроме того, ряд авторов считает, что вирусные диареи вызывают также такие инфекционные агенты, как аденовирусы, коронавирусы, саповирусы и другие [6, 16], для которых ранее основной мишенью считался респираторный тракт [17]. Первостепенное значение в противовирусной защите как факторов врожденной резистентности имеют интерфероны, а также ряд цитокинов, участвующие в контрольно-регуляторных механизмах сохранения гомеостаза [16, 18, 19]. Особая роль IFN- γ в предсказании дальнейшего течения инфекции обусловлена множеством функций, которые выполняет этот главный медиатор клеточного типа им-

мунного ответа, секретируемый в первые дни инфекции NK-клетками, а по мере развертывания адаптивного ответа — Т-хелперами 1 типа [20]. Отмечено, что неблагоприятное течение большинства вирусных инфекций, по-видимому, обусловлено слабым ответом Th1-типа в острой фазе болезни, о чем свидетельствует дефицит в циркуляции IFN- γ по сравнению с уровнем этого цитокина у больных с гладким течением инфекции [18, 21].

Знание патогенетических особенностей проявлений ОРВИ позволяет своевременно назначать этиотропную терапию и тем самым предупреждать развитие тяжелых форм болезни и осложнений. Согласно наблюдениям некоторых авторов, за последние годы удельный вес детей с сочетанными инфекциями возрос [5]. С изменением ответа системы цитокинов могут быть связаны особенности клинического течения вирусной инфекции у детей разных возрастных групп [18, 19, 22, 23].

Современные знания о биологических эффектах цитокинов и их роли в развитии инфекционного процесса позволяют установить закономерности формирования тех или иных клинических проявлений вирусных инфекций у детей с целью прогнозирования тяжести течения заболевания и выбора оптимальной терапии [24, 25].

Целью представленного исследования явилось изучение особенностей содержания некоторых цитокинов в сыворотке крови как показателей иммунного реагирования при вирусных инфекциях, сопровождающихся диарейным синдромом у детей.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленной задачи проведено обследование 92 детей с острыми респираторными вирусными инфекциями, госпитализированных в стационар ДКБ №6 города Новосибирска в первые 2–3 суток от начала заболевания. В обследованную группу вошли дети в возрасте от 3 месяцев до 15 лет. Диагноз ставился на основе стандартного клинического и общелабораторного обследования.

Из общего числа обследованных было сформировано две группы детей. Критерием включения для I группы ($n = 71$) являлось наличие признаков острой респираторной инфекции, а также наличие признаков поражения желудочно-кишечного тракта (диарейный синдром). В клинической картине у пациентов I группы одним из синдромов был гастроэнтерит, стул с патологическими примесями, чаще 3–4 раз в день, признаков эксикоза не отмечалось. Также выявлены симптомы интоксикации в виде снижения аппетита, тошноты, слабости, утомляемости, головной боли и волнообразное течение лихорадки. Критерием включения для II группы ($n = 21$) было изолированное поражение

Таблица 1. Уровень содержания цитокинов в группах без учета возраста ($M \pm m$)
Table 1. The level of cytokines in groups without taking into account age ($M \pm m$)

Показатель	1 группа — с диареей (n = 71)	2 группа — без диареи (n = 21)	P (1–2)	Нормативные значения [26]
IFN- γ	86,5 \pm 15,5**	66,5 \pm 14,2**	0,485561	1,69 \pm 0,44
IL-8	359,8 \pm 25,6***	301,7 \pm 41,6***	0,257638	1,62 \pm 0,62
IL-17	171,1 \pm 25,5**	125,6 \pm 16,6**	0,325978	4,61 \pm 1,52

** — $p < 0,01$ по сравнению с нормативными значениями;

*** — $p < 0,001$ по сравнению с нормативными значениями

респираторной системы без признаков поражения желудочно-кишечного тракта.

Критерием исключения для обеих групп являлось наличие у пациентов сопутствующих острых бактериальных инфекций и/или обострений хронических воспалительных заболеваний любой локализации. Из исследования также исключались пациенты с сопутствующими эндокринными или опухолевыми процессами, что способно влиять на течение воспалительного процесса и взаимосвязи в цитокиновой сети. Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту.

У всех детей было проведено определение содержания в сыворотке крови IL-8, IL-17, IFN- γ . Определение концентраций цитокинов — IL-8, IL-17, IFN- γ в сыворотке крови выполняли с использованием коммерческих тест-систем для иммуноферментного анализа производства ООО «Цитокин» (Россия) по инструкции производителя. Результаты регистрировали на вертикальном фотометре Униплан (Россия) при длине волны 450 нм. Концентрацию цитокинов выражали в пкг/мл. В качестве нормативных использовались значения цитокинов, представленные в литературе, в сопоставимых возрастных группах [26–28].

Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. N323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 N152 -ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2015). В группе детей с ОРВИ у всех законных представителей пациентов (родители) было получено добровольное информированное согласие на забор биологических жидкостей, а также использование данных исследования в научных целях.

Полученные цифровые данные были подвергнуты статистическому анализу и представлены в виде таблиц и рисунков.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием лицензионного пакета прикладных программ «STATISTICA» v.10.0 (StatSoft, США). Абсолютные значения исследованных количественных показателей представлены в виде средних величин и их стандартной ошибки ($M \pm m$). Диарейный синдром описан в виде количества больных и процентов. Сравнительный анализ количественных показателей проводился с использованием ANOVA Крускала-Уоллеса и критерия множественного сравнения Ньюмена-Кейлса, а частоты диарейного синдрома при помощи z-критерия. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5% уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Выбор цитокинов для исследования определялся особенностями их свойств и участия в патогенетических механизмах развития вирусных инфекций, протекающих с поражением желудочно-кишечного тракта. Из данных литературы известно, что интерфероны являются наиболее важными цитокинами в противовирусном иммунном ответе. По мнению многих исследователей, активность продукции IFN- γ имеет важное значение в развитии эффективности специфических иммунных реакций, позволяет предположить наличие различной динамики развития иммунного ответа у детей с разной активностью синтеза IFN- γ [12]. IL-8 — провоспалительный цитокин, продуцируемый иммунокомпетентными клетками и являющийся по своим свойствам хемоаттрактантом, высокие концентрации которого приводят к активации миграции клеток иммунной системы в очаги повреждения при развитии воспалительно-деструктивного процесса. IL-17, провоспалительный цитокин, секретируемый лимфоцитами Т-ряда, способен активировать синтез цитокинов, обладающих провоспалительными свойствами, а также обладающий активирующим свойством в отношении молекул клеточной и межклеточной адгезии и ряда других факторов [22, 23]. Были проанализированы уровни содержания IFN- γ , IL-8 и IL-17 в группах сравнения пациентов с диарейным синдромом и без признаков диареи (табл. 1).

Таблица 2. Уровни содержания IL-8, IL-17 и IFN-γ у обследованных детей с острой вирусной инфекцией в зависимости от возраста
Table 2. Levels of IL-8, IL-17 and IFN-γ in the examined children with acute viral infection, depending on age

Возрастная группа	IFN-γ (пкг/мл)	IL-8 (пкг/мл)	IL-17 (пкг/мл)	Диарея
Грудной возраст	53,1 ± 8,0**	389,5 ± 75,8***	89,9 ± 4,4**	77,8%
Норма [27]	8,65 ± 0,90	2,32 ± 0,30	7,92 ± 0,85	
Ранний возраст	108,3 ± 23,0***	452,0 ± 50,9***	216,9 ± 53,7***	88,9%
Норма [27]	8,31 ± 0,90	1,82 ± 0,52	10,51 ± 1,02	
Дошкольники	61,3 ± 8,0**	331,8 ± 29,5***	134,5 ± 13,9***	78,9%
Норма [27]	7,53 ± 1,06	1,34 ± 0,24	7,73 ± 0,87	
Младшие школьники	221,1 ± 144,9***	418,0 ± 74,7***	119,5 ± 14,3***	66,7%
Норма [27]	8,71 ± 1,11	1,62 ± 0,62	10,36 ± 0,96	
Подростки	62,6 ± 15,7**	197,5 ± 39,6***	214,4 ± 84,9***	53,3%
Норма [28]	24,9 ± 7,9	1,81 ± 0,2	4,60 ± 1,51	

** — $p < 0,01$ по сравнению с нормативными значениями;
 *** — $p < 0,001$ по сравнению с нормативными значениями

В обеих группах у детей с острыми вирусными процессами, независимо от локализации поражения, уровни содержания всех исследованных цитокинов достоверно превышали нормативные значения. В то же время, следует отметить, что наибольшее превышение по сравнению с нормой отмечено для IL-8. Уровни содержания IL-17 в сыворотке крови детей с вирусными инфекциями также были значительно более высокими по сравнению с нормой, независимо от локализации поражения. Уровни IFN-γ в основных группах также достоверно превышали нормативные значения, хотя это превышение было менее выраженным, чем для IL-8 и IL-17.

Сравнительный анализ уровней содержания цитокинов в группах с наличием и отсутствием синдрома диареи без учета возраста не выявил статистически значимых различий. Однако показатели IFN-γ, как и IL-8 и IL-17 были значительно выше у детей с поражением желудочно-кишечного тракта. Так, уровень содержания IFN-γ — в 1,3 раза; IL-8 — в 1,2 раза; и IL-17 — в 1,4 раза в группе с кишечными симптомами превышал аналогичные показатели в группе с изолированными респираторными симптомами.

На следующем этапе исследования была проведена сравнительная оценка клинико-иммунологических показателей в общей группе в зависимости от возраста обследованных детей. Частотные характеристики клинического течения заболевания с комбинированным поражением респираторного и желудочно-кишечного тракта в разных возрастных группах представлены на рисунке 1.

Отмечено, что количество детей с диарейным синдромом в группах практически сопоставимо и статисти-

чески значимых различий количественных показателей не выявлено. Исключение составили группы детей раннего возраста и подростков. Так, в группе раннего возраста процент детей с комбинированным поражением респираторного и желудочно-кишечного тракта составил 88,9%, что достоверно ($p < 0,02$) превышало показатель в группе подростков — 53,3%. Используются нормативные значения показателей, представленные в литературе [27, 28].

Проведен сравнительный анализ уровней содержания цитокинов IL-8, IL-17 и IFN-γ в сыворотке крови в разных возрастных группах, результаты представлены в таблице 2.

Сравнительный анализ концентрации IFN-γ выявил, что во всех возрастных группах отмечено достоверно более высокое его содержание по сравнению с нор-

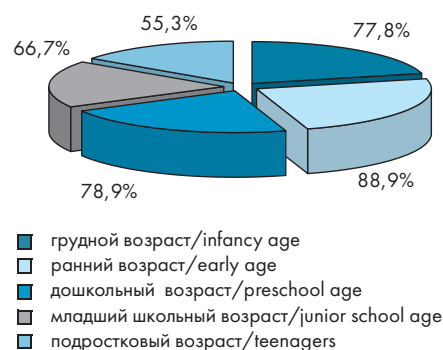


Рисунок 1. Количество детей с комбинированным поражением респираторного и желудочно-кишечного тракта (%) в различных возрастных группах

Figure 1. Number of children with combined lesions of the respiratory and gastrointestinal tract (%) in different age groups

мой. При этом, наиболее выраженное повышение IFN- γ было отмечено в младшем школьном возрасте ($221,1 \pm 144,9$; $p < 0,001$ по сравнению с нормативными значениями). Кроме того, концентрация IFN- γ в группе детей младшего школьного возраста достоверно выше по сравнению с другими возрастными группами: с грудным возрастом ($p = 0,0032$), ранним возрастом ($p = 0,0142$), дошкольным ($p = 0,0036$) и подростковым ($p = 0,0022$). Сравнительный анализ уровней содержания IFN- γ в исследованных возрастных группах между собой (за исключением упомянутых выше) достоверности различия значения показателя не выявил. При этом, обращает внимание, что уровни IFN- γ в группе детей грудного, дошкольного и подросткового возраста практически сопоставимы. В группе пациентов раннего возраста содержание IFN- γ превышало значения показателя у детей грудного, дошкольного и подросткового возраста, но это превышение не было статистически значимым.

Анализ уровней содержания IL-8 показал, что во всех возрастных группах детей полученные результаты достоверно превышают нормативные значения. При сравнении показателя в группах отмечены следующие особенности. Наибольшие значения уровня IL-8 наблюдаются в группе пациентов раннего и младшего школьного возраста, но значения в этих группах сопоставимы между собой. Несколько ниже уровни IL-8 в группе детей грудного и дошкольного возраста, и также практически сопоставимы между собой. В группе подростков уровень IL-8, хотя и значительно превосходит нормативные значения, все же достоверно ниже, чем в группе детей раннего ($p = 0,022$) и младшего школьного возраста ($p = 0,045$). Также уровень IL-8 у подростков ниже — в 1,9 раз, чем в группе младших школьников и в 1,68 раз, чем у дошкольников, но это снижение не являлось достоверным. То есть, наиболее низкие значения IL-8 отмечены в подростковой группе, что может свидетельствовать о менее выраженной местной воспалительной реакции по сравнению с детьми более младших возрастных групп. Однако, объяснить такую особенность только более зрелой иммунной реактивностью, по-видимому, нельзя. Поскольку результаты, полученные в других возрастных группах, не удовлетворяют такому предположению.

При анализе уровней концентрации IL-17 отмечено его достоверное превышение по сравнению с нормативными значениями во всех возрастных группах. При сравнении содержания IL-17 между группами статистически значимых различий не выявлено. Однако выявлены некоторые закономерности. Самое низкое значение IL-17 зарегистрировано у детей грудного возраста ($89,9 \pm 4,4$). Это в 2,4 раза ниже, чем в раннем возрасте; в 1,5 раза ниже, чем в дошкольном возрасте; в 1,3 раза ниже, чем в младшем возрасте и в 2,4 раза ниже, чем у подростков. В группах дошколь-

ного и младшего школьного возраста значения показателя было несколько выше, чем в грудном возрасте, и практически сопоставимо между собой. В группах раннего и подросткового возраста также значения содержания IL-17 были сопоставимы между собой и недостоверно превышали показатели остальных возрастных групп.

Таким образом, достоверного различия показателей IFN- γ , IL-8 и IL-17 у детей с диареей и без признаков поражения желудочно-кишечного тракта при ОРВИ не выявлено.

В то же время, у детей с острыми вирусными инфекциями, которые клинически проявлялись комбинированным респираторным и кишечным синдромом, отмечена достаточно выраженная разнородность значений IFN- γ , IL-8 и IL-17 в различных возрастных группах. Однако объяснить полученные значения показателей различной активностью иммунной реактивности в разном возрасте не представляется возможным. С одной стороны, известно, что даже у плода иммунная система полноценно функционирует, обеспечивая гомеостаз [29], что позволяет считать иммунную систему новорожденного достаточно зрелой [25, 30]. При этом практически все гены цитокинов являются индуцибельными, поэтому наиболее ярко те или иные особенности организации и функционирования цитокиновой сети в норме, а также при иммунопатологических состояниях, могут быть выявлены в условиях активации иммунокомпетентных клеток [28]. Возможно, особенности реагирования цитокиновой сети у детей с комбинированным поражением респираторного и желудочно-кишечного тракта вирусной этиологии обусловлено не столько возрастом пациентов, сколько исходным состоянием функциональной активности иммунной системы.

Заключение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о значимом влиянии вирусного агента в развитии гастроинтестинального синдрома у детей с признаками острых вирусных инфекций как в изолированном варианте, так и в комбинации с поражением респираторной системы. Наиболее уязвимы в плане поражения желудочно-кишечного тракта группы детей грудного, раннего и дошкольного возраста. Наименьшее количество проявлений гастроэнтерита отмечается в подростковом возрасте. При исследовании уровней содержания цитокинов (IFN- γ , IL-8, IL-17) у пациентов с признаками поражения желудочно-кишечного тракта в сравнении с изолированными респираторными проявлениями, достоверности различия выявлено не было. Однако при анализе уровней исследуемых показателей у пациентов с диарейным синдромом в различных возрастных группах выявля-

ны достоверные различия в уровне содержания IFN-γ и IL-8.

Полученные нами результаты показывают, что уровни исследованных цитокинов IFN-γ, IL-8 и IL-17 в сыворотке крови у детей с острыми вирусными инфекциями с комбинированным поражением респираторного и желудочно-кишечного тракта в разных возрастных группах отражают текущее состояние иммунной системы. Такой изолированный показатель, как клинические признаки локализации поражения при острой вирусной инфекции не являлись определяющим фактором для активности иммунологических реакций. Возраст обследованных пациентов также нельзя считать определяющим фактором для состояния активности цитокиновой сети и эффективности развития иммунологических реакций.

Литература/References:

- Latifi S., O'Riordan M., Levine A., Stallion A. Persistent elevation of serum IL-6 in intraabdominal sepsis identifies those with prolonged length of stay. *J. Pediatr. Surg.* 2004, 39(10):1548–52.
- Железникова Г.Ф., Иванова В.В. Значение иммунологических исследований при инфекционных болезнях у детей. *Детские инфекции.* 2007; 6(3): 7–16. [Zheleznikova G.F., Ivanova V.V. Importance of immunological studies in infectious diseases in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2007. 6(3): 7–16. (In Russ.)]
- Gao Y., Jin Y., Liu Y., Ye X. Variation and significance of serum and stool IL-18 and IFN-γ levels in children with rotavirus enteritis. *Zhongguo Dang Dai Er Le Za Zhi.* 2006; 8(4): 304–306.
- Богданова АВ., Самодова О.В., Рагушина Н.Л., Бугаева О.С. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция с поражением нижних дыхательных путей у госпитализированных пациентов 1 года жизни. *Инфектология.* 2018; 10(1): 55–61. [Bogdanova A.V., Samodova O.V., Ragushina N.L., Bugaeva O.S. Respiratory syncytial viral infection with lower respiratory tract infections in hospitalized patients 1 year of life. *Infektologiya=Infectology.* 2018; 10 (1): 55–61. (In Russ.)].
- Гладких Р.А., Молочный В.П., Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Резник В.И., Полеско И.В. Клинико-этиологическая характеристика острых респираторных вирусных инфекций у госпитализированных детей города Хабаровска в эпидемических сезонах 2014–2017 гг. *Детские инфекции.* 2018; 17(2): 7–14. [Gladikh R.A., Molochny V.P., Butakova L.V., Trotsenko O.E., Reznik V.I., Polesko I.V. Clinical and etiological characteristics of acute respiratory viral infections in hospitalized children of the city of Khabarovsk in the epidemic seasons of 2014–2017. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2018; 17(2): 7–14. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-6-14]
- Dawood F.S. Emergence of a novel swine- origin influenza A(H1N1) virus in humans. *N.Engl.J.Med.* 2009; 360(25): 2605–2615.
- Бабик Р.К. Клинико-иммунологический статус, цитокиновый ответ у детей с норовирусной инфекцией. *Вестник Южно-уральского государственного университета.* 2010; 24: 102–106. [Babik R. K. Clinical and immunological status, cytokine response in children with norovirus infection. *Vestnik Yuzhno-ural'skogo Gosudarstvennogo Universiteta=Bulletin of the South Ural State University.* 2010; 24:102–106. (In Russ.)]
- Просекова Е.В., Турянская А. И., Сабынич В. А. Оценка системы интерлейкина-17 у детей с аллергической бронхиальной астмой. *Pacific Medical Journal.* 2018. 4:34–37. [Prosekova E.V., Turyanskaya A.I., Sabynich V.A. Evaluation of the interleukin – 17 system in children with allergic bronchial asthma. *Pacific Medical Journal.* 2018; 4: 34–37. (In Russ.)]
- Рубис Л.В., Характеристика возбудителей острых респираторных вирусных инфекций и значение дезинфекционных мероприятий в предупреждении их распространения. *Детские инфекции.* 2018; 17(1): 34– 39. [Rubis L.V. Characterization of causative agents of acute respiratory viral infections and the importance of disinfection measures in preventing their spread. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2018; 17(1): 34–39. (In Russ.)]
- Асилова М.У., Мусабаев Э.И., Убайдуллаева Г.Б. Вирусные диареи в структуре острых кишечных инфекций у детей. *Журнал инфектологии.* 2011; 3(3): 56–59. [Asilova M.U., E.I. Musabaev, G. B. Ubaidullaeva. Viral diarrhea in the structure of acute intestinal infections in children. *Zhurnal Infektologii=Journal of Infectology.* 2011; 3(3): 56– 59. (In Russ.)]
- Горелов А.В., Усенко Д.В. Ротавирусная инфекция у детей. Вопросы современной педиатрии. 2008; 6(7): 78–84. [Gorelov A.V., Usenko D.V. Rotavirus infection in children. *Voprosy` Sovremennoj Peditrii = Questions of Modern Pediatrics.* 2008; 6(7): 78–84. (In Russ.)]
- Епифанова Н.В., Новикова Н.А. Роль аденовирусов в возникновении острой кишечной инфекции у детей. *МедиАль.* 2014; (2): 45–57. [Epifanova N.V., Novikova N.A. The role of adenoviruses in the occurrence of acute intestinal infection in children. *MediAl`=MediAl.* 2014; (2): 45–57. (In Russ.)]
- Зайцева Л.Ю., Хмелевская И.Г., Калущий П.В. Клинико-иммунологические особенности течения вирусных диарей у детей. *Вестник современной клинической медицины.* 2017; 10(2): 30–33. [Zaitceva L.Y., Khmelevskaya I.G., Kalutskii P.V. Clinical and immunological features of the course of viral diarrhea in children. *Vestnik Sovremennoj Klinicheskoy Mediciny=Bulletin of Modern Clinical Medicine.* 2017; 10(2):30–33. (In Russ.) doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(2).30–33]
- Шарипова Е.В., Бабаченко И.В., Венцловайте Н.Д. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа сезонов 2016/2017 и 2017/2018 гг. *Детские инфекции.* 2019; 18(1): 6–10. [Sharipova E.V., Babachenko I.V., Wentslowait N.D. Clinical and epidemiological characteristics of influenza seasons 2016/2017 and 2017/2018. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2019; 18(1): 6–10. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-6-10]
- Ковалев О.Б., Молочкова О.В., Коняев К.С., Пылаева Е.Ю., Ануфриева П.А., Курманова В.В., Корсунский А.А., Кашченко О.А., Галева Е.В., Крылатова Н.И. Этиология и клинические проявления острых кишечных инфекций у детей, по данным стационара г. Москвы за 2016–2018 гг. *Детские инфекции.* 2019;18(2):54–57. [Kovalev O.B., Molochkova O.V., Konyayev K.S., Pylaeva E.Yu., Anufrieva P.A., Kurmanova V.V., Korsunsky A.A., Kashchenko O.A., Galeeva E.V., Krylatova N.I. The etiology and clinical manifestations of acute intestinal infections in children, according to the Moscow hospital for 2016–2018. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2019;18(2):54-57. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-2-54-57]
- Головачева Е.Г., Афанасьева В.С., Осидак Л.В., Афанасьева О.И., Образцова Е.В., Королева Е.Г., Тимченко В.Н. Особенности динамики иммунного ответа при гриппе у детей на фоне интерферотерапии. *Детские инфекции.* 2017; 16(1): 7–12. [Golovacheva E.G., Afanasyeva V.S., Osidak L.V., Afanasyeva O.I., Obratsova E.V., Koroleva E.G., Timchenko V.N. Peculiarities of the dynamics of the immune response in children with influenza on the background of interferon therapy. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2017; 16(1): 7–12 (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-1-7-12]
- Widdowson M.A., Sulka A., Bulens S.N. et al. Norovirus and food-borne disease, United States, 1991–2000. *Emerging Infect. Dis.* 2005; 11 (1): 95–102.
- Ешмолов С.Н., Ситников Е.Г., Мельникова И.М. Цитокины ФНО-α, ИФН-γ, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном от-

- вете при инфекционном поражении ЦНС у детей. Детские инфекции. 2018; 17(1): 17–22.
[Eshmolov S.N., Sitnikov E.G., Melnikova I.M. Cytokines TNF- α , IFN- γ , IL-11L-4, IL-8 and their role in the immune response in infectious lesions of the central nervous system in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2018; 17(1): 17–22 (In Russ.)
doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-17-22]
19. Смирнов И.Е., Митюшин И.Л., Кучеренко А.Г., Бакрадзе М.Д. Цитокиновый профиль при бактериальной и вирусной инфекции у детей. Российский педиатрический журнал. 2014; 4:14–19.
[Smirnov I.E., Mityushin I.G., Bakradze M.D. Cytokine profile in bacterial and viral infections in children. *Rossiiskij Pediatricheskij Zhurnal=Russian Pediatric Magazine*. 2014; 4: 4–19. (In Russ.)]
 20. Железникова Г.Ф., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Монахов Н.Е. Клиническое значение сывороточных уровней цитокинов при ветряной оспе у детей. Инфекция и иммунитет. 2015; 5(1): 79–84.
[Zheleznikova G.F., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.Yu., Monakhov N.E. The clinical significance of serum cytokine levels in chickenpox in children. *Infektsiya i Immunitet = Infection and Immunity*. 2015; 5(1): 79–84. (In Russ.)]
 21. Gando S., Sawamura A., Hayakawa M., et al. High macrophage migration inhibitory factor levels in disseminated intravascular coagulation patients with systemic inflammation. *Inflammation*. 2007; 30(3–4): 118–24.
 22. Меняйло М.Е., Малащенко В.В., Шмаров В.А., Газатова Н.Д., Мелашченко О.Б., Гончаров А.Г., Селедцова Г.В., Селедцов В.И. Роль интерлейкина-8 в непосредственной регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов. Медицинская иммунология. 2017; 19(5): 529–536.
[Menyaylo M.E., Malashchenko V.V., Shmarov V.A., Gazatova N.D., Melashchenko O.B., Goncharov A.G., Seledtsova G.V., Seledtsov V.I. The role of interleukin-8 in direct regulation of the functional activity of T-lymphocytes. *Medicinskaya Immunologiya = Medical Immunology*. 2017; 19(5): 529–536. (In Russ.)]
 23. Просекова Е.В., Турьянская А.И., Долгополов М.С. Семейство интерлейкина-17 при атопии и аллергических заболеваниях. *RMJ*. 2018; 2: 15–20.
[Prosekova E.V., Turyanskaya A.I., Dolgoplov M.S. The interleukin-17 family for atopy and allergic diseases. *RMJ*. 2018; 2:15–20. (In Russ.)]
 24. Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Майкова И.Д. и др. Цитокиновый статус и эффективность иммунобиологической терапии при ротавирусной инфекции у детей. Эффективная фармакотерапия. 2014; 24: 6–13.
[Mazankova L.N., Chebotareva T.A., Maikova I.D. Cytokine Status and Efficacy immunobiological therapy for rotavirus infections in children. *Effektivnaya Farmakoterapiya=Effective Pharmacotherapy*. 2014; 24: 6–13. (In Russ.)]
 25. Мороз В.В., Перепелица С.А., Голубев А.М., Голубев М.А. Цитокины — маркеры иммунореактивности у недоношенных новорожденных. Общая реаниматология. 2011. VIII(5): 36–40.
[Moroz V.V., Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Golubev M.A. Cytokines — markers of immunoreactivity in premature infants. *Obshchaya Reanimatologiya=General Intensive Care*. 2011; VIII(5): 36–40. (In Russ.)]
 26. Долгих О.В., Дианова Д.Г., Ланин Д.В., Лыхина Т.С. Регуляторные показатели иммунной системы у детей в условиях техногенной нагрузки. Медицинская Иммунология. 2011; 13(4–5): 468.
[Dolgikh O.V., Dianova D.G., Lanin D.V., Lykhina T.S. Regulatory indicators of the immune system in children under conditions of anthropogenic load. *Medicinskaya Immunologiya=Medical Immunology*. 2011; 13(4–5): 468. (In Russ.)]
 27. Митрофанова М.Н., Гайворонская Т.В., Землин И.А. Возрастные особенности цитокинов периферической крови у детей с врожденной расщелиной губы и неба. Кубанский научный медицинский вестник. 2015; 1(150): 91–97.
[Mitrofanova M.N., Gayvoronskaya T.V., Zemlin I.A. Age-related features of peripheral blood cytokines in children with congenital cleft lip and palate. *Kubanskij Nauchny`j Medicinskij Vestnik=Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2015; 1(150): 91–97. (In Russ.)]
 28. Останин А.А., Черных Е.Р. Сравнительная оценка уровня 17 цитокинов в сыворотке и цельной крови здоровых доноров методом проточной флуориметрии. Цитокины и воспаление. 2005; 4(2): 25–32.
[Ostanin A.A., Chernykh E.R. Comparative assessment of the level of 17 cytokines in serum and whole blood of healthy donors by flow fluorimetry. *Citokiny` i Vospalenie=ytokines and Inflammation*. 2005; 4(2): 25–32. (In Russ.)]
 29. Hagberg H., Mallard C., Jacobsson B. Expression of chemokines and their receptors at the human maternal-embryonic interface. *Reprod. Fertil. Dev*. 2004; 16(1–2): 78–83.
 30. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Дегтярев Д.Н. и соавт. Особенности иммунологической адаптации у новорожденных детей в норме, при респираторном дистресс-синдроме и при пневмонии бактериальной этиологии. Материалы 9-го Съезда педиатров России. М.; 2001:548.
[Volodin N.N., Degtyarev M.V., Degtyarev D.N. et al. The peculiarities of immunological adaptation in newborns are normal, with respiratory distress syndrome and pneumonia of bacterial etiology. *Materialy` 9-go S`ezda Pediatrov Rossii=Materials of the 9th Congress of Pediatricians of Russia*. М.; 2001:548. (In Russ.)]

Информация о соавторах:

Скосырева Г.А. (G. Skosyreva), д.м.н., Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия; skosyreva43@mail.ru; orcid.org/0000-0001-5477-3445

Обухова О.О. (O. Obukhova), д.м.н., Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия; trio188@yandex.ru; orcid.org/0000-0002-9834-1799

Митрофанов И.М. (I. Mitrofanov), д.м.н., Новосибирский государственный медицинский университет; mim07@mail.ru; orcid.org/0000-0003-2032-9738

Тимофеева Е.П. (E. Timofeeva), к.м.н., Новосибирский государственный медицинский университет; timofeevae.p@mail.ru; orcid.org/0000-0003-0657-5705

Карцева Т.В. (T. Kartseva), д.м.н., Новосибирский государственный медицинский университет, Россия; kartseva-t@mail.ru; orcid.org/0000-001-7007-1996

Курская О.Г. (O. Kurskaya), к.м.н., Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия; kurskaya09_@mail.ru; orcid.org/0000-002-1931-2026

Статья поступила 13.07.2020

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.