

Возрастные аспекты цитокинового профиля иммунного ответа при коклюше у детей

О.П. Попова^{1,2}, М.С. Бляхер¹, И.М. Федорова¹, С.И. Котелева¹, И.В. Капустин¹¹ФБУН «Московский научно-исследовательский институт микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия;²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России, Москва, Россия

Age-related aspects of cytokine profile of immune response in children with pertussis

O.P. Popova^{1,2}, M.S. Blyakher¹, I.M. Fedorova¹, S.I. Koteleva¹, I.V. Kapustin¹¹Gabrichevsky Moscow Research Institute for Microbiology and Epidemiology, Moscow, Russia;²Russian Medical Academy of Continuing Medical Education, Moscow, Russia

В статье представлен сравнительный анализ функционирования цитокиновой сети у 161 больного коклюшем младше 1 года и 180 больных старше 1 года. Результаты исследований выявили более низкую продукцию иммунорегуляторных цитокинов (интерферон- γ и интерлейкин-2) у больных младше 1 года на всех сроках заболевания и при всех вариантах течения коклюша (как моно- или микст-инфекции). Установлена взаимосвязь уровня продукции интерферона- γ и тяжести течения коклюшной инфекции. Выявлены возрастные отличия в характере продукции интерлейкина-8 при микст-инфекции, которые могут определить клинические особенности, обуславливая развитие бронхолегочных осложнений. Показаны особенности динамики спонтанной и индуцированной продукции интерлейкина-6 и противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-4, интерлейкин-10) у детей младше 1 года; эти особенности могут рассматриваться как иммунологические маркеры, определяющие несовершенство гуморального ответа при коклюше в этой возрастной группе.

Ключевые слова: дети, коклюш, ИФН γ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10.

Для цитирования: Попова О.П., Бляхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В. Возрастные аспекты цитокинового профиля иммунного ответа при коклюше у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(3): 84–90. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-84-90

The article presents a comparative analysis of the cytokine network in 161 patients with pertussis under the age of 1 year and in 180 patients over the age of 1 year. The studies revealed lower production of immunoregulatory cytokines (interferon- γ and interleukin-2) in patients under the age of 1 year at all stages of the disease and with all variants of pertussis (both mono- and mixed infections). The researchers revealed the relationship between the level of interferon- γ production and the severity of pertussis. They revealed age differences in the interferon-8 production in patients with mixed infection, which can determine clinical features and cause bronchopulmonary complications. The authors demonstrated the features of the dynamics of spontaneous and induced production of interleukin-6 and anti-inflammatory cytokines (interleukin-4, interleukin-10) in children under the age of 1 year; these features can be considered as immunological markers determining the imperfection of the humoral response in patients with pertussis in this age group.

Key words: children, pertussis, IFN γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10.

For citation: Popova O.P., Blyakher M.S., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Kapustin I.V. Age-related aspects of cytokine profile of immune response in children with pertussis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(3): 84–90 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-84-90

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Попова Ольга Петровна – д.м.н., вед. науч. сотр. клинического отдела Московского НИИ микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, проф. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, ORCID: 0000-0002-1772-5978
e-mail: doctorpopova@yandex.ru

Бляхер Мария Сергеевна – д.м.н., проф., рук. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского НИИ микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, ORCID: 0000-0003-3480-6873

Федорова Ирина Михайловна – к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского НИИ микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, ORCID: 0000-0002-0335-2752

Котелева Светлана Игоревна – к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского НИИ микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, ORCID: 0000-0003-1878-2234,

Капустин Иван Всеволодович – к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского НИИ микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, ORCID: 0000-0001-6191-260X

125212 Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10

Сохранение высокой значимости коклюшной инфекции в современных условиях определяется как периодическими эпидемическими подъемами с вовлечением всех возрастных групп, так и ростом заболеваемости в последние годы [1–3]. Многолетние наблюдения за больными коклюшем показывают, что по-прежнему возраст детей остается одним из основных факторов, определяющих особенности течения заболевания. Коклюш до сих пор является тяжелой инфекцией для детей младше 1 года, среди которых продолжают регистрироваться летальные исходы, в последние годы – в единичных случаях [2, 4–6]. В связи с этим большое значение имеют исследования, направленные на изучение патофизиологических механизмов, определяющих особенности, тяжесть течения инфекционного процесса. По мере развития теоретической иммунологии и разработки новых иммунологических методов и реагентов взгляды на нарушение иммунорегуляторных про-

цессов значительно изменились, благодаря расширяющимся исследованиям цитокиновой системы [3, 7–11]. Особый интерес вызывает анализ цитокиновой сети с целью изучения особенностей иммунного реагирования на коклюшную инфекцию у детей различного возраста.

Представляется также очень важным, что результаты этих исследований могут позволить обосновать необходимость и оптимизировать иммунонаправленную терапию при коклюше. Наряду с этим в последние годы убедительно доказано, что профиль цитокинов может служить прогностическим маркером особенностей течения при ряде инфекционных заболеваний [2, 9, 10, 12]. Все перечисленное определяет актуальность проведения наших исследований.

Цель исследования: анализ возрастных особенностей цитокинового профиля иммунного ответа при коклюше у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 161 больной младше 1 года и 180 больных старше 1 года, госпитализированные на стационарное лечение в ГБУЗ «Инфекционная больница № 1 ДЗМ» Москвы. Среди детей первого года жизни больных в возрасте 1–3 мес было 44 (27,3%), 4–6 мес – 76 (47,2%), 7–12 мес – 41 (25,4%). Распределение по возрасту среди детей старше 1 года выглядело следующим образом: пациентов в возрасте 1–3 лет было 67 (37,2%), 4–6 лет – 51 (28,3%), 7–12 лет – 62 (34,4%). В зависимости от вариантов течения дети распределились так: коклюш как моноинфекцию переносили 79 (49,1%) больных младше 1 года и 85 (47,2%) старше 1 года. В сочетании с острыми респираторными вирусными инфекциями коклюш протекал у 33 (20,4%) и 67 (37,2%), в сочетании с респираторным микоплазмозом у 49 (30,4%) и 28 (15,5%) больных соответственно.

Группы детей младше 1 года и старше были сопоставимы по срокам заболевания. Так, на 2-й неделе болезни обследованы 18,4±3,6 и 17,6±3,0%, на 3-й – 44,7±4,7 и 35,2±3,7%, на 4-й – 28,7±4,2 и 30,0±3,6% детей соответственно.

При анализе прививочного анамнеза установлено, что среди детей младше 1 года 87,7% не были привиты против коклюша. В старшей возрастной группе, наоборот, преобладали привитые дети, доля которых составляла 72,7%.

Диагноз коклюша был установлен на основании клинико-эпидемиологических данных, результатов лабораторных исследований (бактериологических, молекулярно-генетических и серологических). Для верификации микоплазменной инфекции были использованы иммуноферментный анализ (ИФА), а также исследование слизи из носоглотки по реакции иммунофлуоресценции (РИФ).

Диагностика острых респираторных вирусных инфекций основывалась на клинических данных и результатах исследования слизи из носоглотки методом РИФ.

Оценка функционирования цитокиновой сети у больных в нашей работе основывалась на изучении способности клеток крови пациентов продуцировать *in vitro* следующие цитокины: провоспалительные – интерферон-гамма (ИФН γ), интерлейкины -2, -6, -8 (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8), фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) и противовоспалительные интерлейкины 4, 10 (ИЛ-4, ИЛ-10). Культивирование клеток цельной крови с индукторами проводили при температуре 37 °С в атмосфере с 5% содержанием CO $_2$ в круглодонном 96-луночном планшете для культуральной работы. Для стимуляции продукции ИФН γ , ИЛ-10 использовали фитогемагглютинин (ФГА, 72 ч инкубации), для ИЛ-6, ИЛ-8 – липополисахарид (24 ч инкубации), а для ИЛ-2 и ИЛ-4 – форболмиристейтацетат с иономицином (48 ч инкубации). Определение концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН γ , ФНО α в культуральных супернатантах проводили методом ИФА с использованием тест-систем и по инструкциям фирм «Цитокин» (Россия) и «Вектор-Бест» (Россия). Параметры функционирования цитокиновой сети больных коклюшем сравнивали с показателями здоровых детей.

Для определения статистической достоверности полученных результатов был использован *t*-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия между параметрами считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Для определения статистических параметров использовали программы MS Excel и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Изучение возрастных особенностей цитокинового профиля иммунного ответа проводили с учетом сроков болезни и варианта течения коклюша.

При оценке способности лимфоцитов к продукции ИФН γ – основного цитокина, обеспечивающего регуляцию иммунного ответа Т-хелперами 1-го типа (Th1-ответ), возрастные различия были выявлены, начиная со 2-й недели заболевания, при всех вариантах течения коклюша. При коклюше-моноинфекции уровень продукции ИФН γ , как представлено в табл. 1, был ниже, чем при микст-инфекциях, что свидетельствовало о способности сопутствующих инфекций стимулировать продукцию этого цитокина. Результаты сравнительной оценки продукции ИФН γ у больных коклюшем при сочетании с респираторным микоплазмозом свидетельствуют, что статистически значимые возрастные различия имеются уже на ранних сроках болезни. Так, на 2-й неделе эти показатели составляли 2522,6±796,2 и 1037,1±232,1 пг/мл у детей младше

1 года и старше соответственно (у здоровых детей – $2312,0 \pm 1314,0$ пг/мл; $p < 0,05$). На 3–4-й неделях болезни уровень продукции ИФН γ у детей младше 1 года также был меньше, чем у детей старшего возраста. При ассоциации коклюшной инфекции с острыми респираторными инфекциями наиболее достоверные различия в результатах получены на 4-й неделе обследования: $3757,0 \pm 1434,0$ и $798,0 \pm 383,4$ пг/мл у детей младше 1 года и старше соответственно. Обращает внимание, что на более поздних сроках исследования у больных с микст-инфекциями показатели сравниваемых групп выравнивались, а при коклюше-моноинфекции у детей младше 1 года уровень продукции ИФН γ по-прежнему оставался низким в отличие от такового у больных старшего возраста.

Ранее нами было показано, что удельный вес детей с низкими уровнями ИФН γ был значительно выше при тяжелых и среднетяжелых формах коклюша [7]. В связи с преобладанием этих форм среди детей первого года жизни, особенно в последнее время, мы провели дополнительные исследования именно в этой возрастной группе. Анализ касался больных, переносивших коклюш как моноинфекцию. Низкие уровни ИФН γ значительно чаще наблюдались при тяжелых и среднетяжелых формах коклюша, составивших $96,9 \pm 7,9$ и $87,8 \pm 5,9\%$ соответственно против $48,5 \pm 9,6\%$ при легких ($p < 0,05$). Следовательно, выявленная зависимость позволяет утверждать, что низкий уровень такого цитокина, как ИФН γ может служить иммунологическим предиктором тяжелого течения коклюша у детей младше 1 года. В то же время это может способствовать частому присоединению других заболеваний и реактивации персистирующих инфекций.

Активная продукция ИЛ-2, цитокина, являющегося также одним из ключевых в цитокиновой сети, необходима на ранних этапах взаимодействия иммунной системы и инфекции. Сравнительный анализ уровня индуцированной продукции ИЛ-2 выявил существенно более низкие показатели у детей младше 1 года на всех сроках заболевания при течении коклюша как моноинфекции, так и при сочетании с другими инфекциями (табл. 2). Отчетливая разница получена при сравнении продукции этого цитокина в зависимости от возраста при обследовании на 3–4-й неделях болезни. Так, средняя концентрация ИЛ-2 у детей младше 1 года составляла $69,7 \pm 57,0$ пг/мл против $1396,7 \pm 785,0$ пг/мл у больных старше 1 года при течении коклюша как моноинфекция ($p < 0,001$), а также $940,8 \pm 390,8$ против $1880,0 \pm 409,6$ пг/мл соответственно при сочетании с респираторным микоплазмозом ($p < 0,05$).

Напротив, у детей младше 1 года при течении коклюша как моноинфекции концентрация других провоспалительных цитокинов, ИЛ-8 и ФНО α , в продукции которых участвуют не только лимфоциты, но и другие клетки крови, характеризовалась более высоким уровнем, чем у больных старше 1 года. Продукция обоих цитокинов при данном варианте инфекции постепенно возрастает за период от 2 до 3–4 нед, а затем вновь снижается (табл. 3). Анализ особенностей продукции ИЛ-8 у детей с микст-инфекциями в наших исследованиях показал, что у больных коклюшем старше 1 года наблюдалось ожидаемое повышение уровня индуцированной продукции этого цитокина по сравнению с показателями при коклюше-моноинфекции [7]. У больных младше 1 года эта тенденция была выражена только на 2-й неделе заболевания. Ввиду того, что ИЛ-8 относится к хемокинам, обеспечивающим

Таблица 1. Уровень продукции ИФН γ в зависимости от возраста детей в различные сроки заболевания при разных вариантах течения коклюша (пг/мл, $M \pm m$)

Table 1. The level of production of IFN γ depending on the age of children in different periods of the disease in different variants of the course of pertussis (pg/ml, $M \pm m$)

Срок заболевания, нед	Возраст	Коклюш-моноинфекция	Продукция ИФН γ	
			Микст-инфекция	
			Коклюш и респираторный микоплазмоз	Коклюш и ОРВИ
2-я	>1 года	1030	$2522,6 \pm 796,2$	$2934,1 \pm 1696,1$
	<1 года	$482,3 \pm 120,8$	$1037,1 \pm 232,1^*$	$1802,0 \pm 676,5$
3-я	>1 года	$693,3 \pm 187,0$	$2654,9 \pm 1258,6$	$3596,3 \pm 1895,2$
	<1 года	$371,8 \pm 139,6$	$1677,6 \pm 716,4$	$1190,8 \pm 617,4$
4-я	>1 года	805,8	$3487,7 \pm 1277,0$	$3757,0 \pm 1454,0$
	<1 года	$642,5 \pm 192,5$	$1200,5 \pm 548,4$	$798,0 \pm 383,4^*$
5-я	>1 года	$3983,0 \pm 451,4$	$2596,0 \pm 1789,0$	$2177,8 \pm 771,9$
	<1 года	$1352,0 \pm 534,8^*$	$2654,0 \pm 1270,0$	$3522,3 \pm 1763,2$

Примечание. * – статистически значимые различия между возрастными ($p < 0,05$).

миграцию нейтрофилов в очаг воспаления, выявленные особенности у больных младше 1 года могут объяснять как высокую частоту бронхолегочных осложнений, так и тенденцию к их затягиванию. Установленные иммунопатологические нарушения согласуются с результатами клинических сопоставлений. Так, среди детей младше 1 года у 28,5±12,0% развивались пневмонии, у почти 50% – бронхиты, а у остальных (21,5±9,8%) ассоциация коклюша с респираторным микоплазмозом сопровождалась лишь явлениями назофарингита. У детей 1–3 лет и 7–14 лет в 15,4±10,0 и 5,6±3,8% случаев соответственно наблюдались пневмонии, в 30,7±12,8 и 13,9±5,8% случаев – бронхиты. Следовательно, чем старше был ребенок, тем чаще воспалительный процесс ограничивался поражением верхних дыхательных путей [2].

Продукция ФНО α у больных старше 1 года также была выше при микст-инфекциях на 2, 3 и 4 неделях

заболевания, а у больных младше 1 года – только при сочетании коклюша с ОРВИ (табл. 4).

Если активность клеток иммунной системы, обеспечивающих Th1-ответ, регулируемый провоспалительными цитокинами, является определяющей для тяжести заболевания, предрасположенности к затяжному течению и развитию бронхолегочных осложнений, то Th2-тип регуляции важен для формирования последующего длительного гуморального иммунитета против коклюшной инфекции. Как показывают приведенные ниже данные нашего исследования, у больных младше 1 года и в этом процессе имеются особенности.

ИЛ-6 также принадлежит к числу провоспалительных цитокинов, но в данной работе изучение характера его продукции мы провели в основном с целью оценки свойств этого цитокина как кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созре-

Таблица 2. Уровень продукции ИЛ-2 в зависимости от сроков заболевания при разных вариантах течения коклюша у детей (пг/мл, $M\pm m$)

Table 2. The level of production of IL-2 depending on the timing of the disease in different versions of the course of pertussis in children (pg/ml, $M\pm m$)

Срок заболевания, нед	Возраст	Продукция интерлейкина-2		
		Коклюш-моноинфекция	Микст-инфекция	
			Коклюш с респираторным микоплазмозом	Коклюш и ОРВИ
2-я	>1 года	158±9,7	47,5±23,9	54,5±53,1
	<1 года	35,7±6,6	26,0±11,8	55,5±23,8
3–4-я	>1 года	1396,7±765,0	1880,0±409,6	1847,2±163,9
	<1 года	69,7±57,0*	940,8±390,8*	1257,0±473,1
5–6-я	>1 года	12,8	1269,7±792,1	155,3±75,9
	<1 года	16,0	19,7	54,0

Примечание. * – статистически значимые различия между возрастными ($p<0,05$).

Таблица 3. Средние показатели (пг/мл, $M\pm m$) продукции ИЛ-8 и ФНО α в зависимости от возраста детей в различные сроки заболевания при коклюше-моноинфекции

Table 3. Average values (pg/ml, $M\pm m$) of IL-8 and TNF α production depending on the age of children in different periods of the disease in pertussis-mono-infection

Срок заболевания, нед	Возраст	Продукция цитокинов при коклюше-моноинфекции	
		ИЛ-8	ФНО α
2-я	>1 года	2092,4±1013,2	212,0±131,0
	<1 года	6611,5±1250,4*	1096,3±354,0*
3-я	>1 года	8085,0±1062,0	541,0±217,5
	<1 года	9860,9±1292,7	1306,9±378,0*
4-я	>1 года	6774,7±2390,2	470,0±270,0
	<1 года	11742,0±2675,0*	1989,0±586,7*
5-я	>1 года	5512	1130
	<1 года	2093,2±1931,4	387,0±154,6

Примечание. * – статистически значимые различия между возрастными ($p<0,05$).

вании и преобразовании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины. Для выявления возрастных особенностей индуцированной и спонтанной продукции ИЛ-6 этот анализ проведен в различные сроки болезни среди непривитых больных коклюшем, протекавшим как моноинфекция (табл. 5). При оценке спонтанной продукции ИЛ-6 в динамике на 2-й неделе заболевания возрастных различий не обнаружено, но затем его продукция, характеризующая текущую (фоновую) активность созревания В-лимфоцитов, у детей старше 1 года становится значительно выше. Обращало внимание, что динамика как индуцированной, так и спонтанной продукции ИЛ-6 у детей младше 1 года отличалась от таковой у пациентов старшего возраста. Так, у больных старшей возрастной группы на 3–4-й неделе одновременно со спонтанной продукцией резко усиливалась и индуцированная продукция ИЛ-6, а у детей младше 1 года этот пик не регистрировался, динамика продукции ИЛ-6 была сглажена, характеризовалась более медленными темпами. Так, при обследовании на 3–4-й неделе болезни, когда начинается активация гуморального ответа, у детей

младше 1 года отмечались более низкие показатели спонтанной продукции, чем в сравниваемой группе, составляя $12,6 \pm 2,3$ и $48,8 \pm 16,3$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). При обследовании на более поздних сроках, на 5–6-й неделе болезни, достоверные различия сохранялись. Следовательно, низкий уровень продукции ИЛ-6 можно рассматривать, в частности, как один из иммунологических показателей, определяющих особенности специфического гуморального ответа у детей младше 1 года.

Цитокины ИЛ-4 и ИЛ-10 играют важную роль в переходе от преимущественно клеточного иммунного ответа на ранних стадиях коклюша в гуморальный. С целью исключения влияния вакцинального статуса и сопутствующих инфекций анализ продукции этих цитокинов также был проведен у непривитых против коклюша больных, у которых заболевание протекало как моноинфекция. Установлено, что подъем продукции ИЛ-4 выражен наиболее отчетливо у обеих групп больных на 3-й неделе заболевания. Увеличение продукции ИЛ-10 также начинается на 3-й неделе, но достоверное отличие от показателей на ранних сроках заболевания реги-

Таблица 4. Уровень продукции ИЛ-8 и ФНО α в зависимости от возраста детей в различные сроки заболевания при микст-инфекциях (пг/мл, $M \pm m$)

Table 4. The level of production of IL-8 and TNF α depending on the age of children at different times of the disease in mixed infections (pg/ml, $M \pm m$)

Срок заболевания, нед	Возраст	Продукция цитокинов при микст-инфекции			
		Коклюш с респираторным микоплазмозом		Коклюш и ОРВИ	
		ИЛ-8	ФНО α	ИЛ-8	ФНО α
2-я	>1 года	7516,2 \pm 1190,3	990,2 \pm 134,7	12114,4 \pm 2438,5	1100,1 \pm 240,5
	<1 года	9357,2 \pm 2998,2	863,0 \pm 162,5	11047,2 \pm 2384,0	1271,5 \pm 398,4
3-я	>1 года	9156,0 \pm 1584,3	899,1 \pm 202,7	9969,3 \pm 4135,7	1128,5 \pm 239,0
	<1 года	8034,8 \pm 1965,4	841,5 \pm 277,6	9443,3 \pm 1729,1	1131,6 \pm 194,7
4-я	>1 года	10691,0 \pm 1285,7	698,1 \pm 371,7	10326,5 \pm 8735,0	547,0 \pm 338,0
	<1 года	10035,1 \pm 3744,6	945,3 \pm 270,3	11038,6 \pm 2184,6	2616,6 \pm 968,1
5-я	>1 года	10,08	344,0	4435,3 \pm 1846,6	460,3 \pm 112,3
	<1 года	8460,0 \pm 2111,0	1481,5 \pm 301,5	12707,3 \pm 2344,5	969,8 \pm 215,6

Таблица 5. Динамика индуцированной и спонтанной продукции ИЛ-6 у непривитых больных коклюшем в зависимости от возраста (пг/мл, $M \pm m$)

Table 5. Dynamics of induced and spontaneous IL-6 production in unvaccinated patients with pertussis depending on age (pg/ml, $M \pm m$)

Срок обследования, нед	Продукция ИЛ-6	Дети младше 1 года	Дети старше 1 года
2-я	Индуцированная	6622,3 \pm 1960,0	5942,3 \pm 556,8
	Спонтанная	4,5 \pm 2,6	4,5 \pm 2,6
3–4-я	Индуцированная	6720,6 \pm 1666,8	7874,2 \pm 1611,3
	Спонтанная	12,6 \pm 2,3*	48,8 \pm 16,3
5-я	Индуцированная	7003,5 \pm 2413,3	4945,2 \pm 1463,9
	Спонтанная	4,2 \pm 1,0*	40,8 \pm 7,8*

Примечание. * – статистически значимые различия между возрастными группами ($p < 0,05$).

Таблица 6. Уровень индуцированной продукции ИЛ-4 и ИЛ-10 у непривитых больных коклюшем в зависимости от возраста (пг/мл, $M \pm m$)

Table 6. The level of induced production of IL-4 and IL-10 in unvaccinated pertussis patients depending on age (pg/ml, $M \pm m$)

Срок заболевания, нед	Концентрация цитокинов в культурах крови			
	У больных старше 1 года		У больных в возрасте до 1 года	
	ИЛ-4	ИЛ-10	ИЛ-4	ИЛ-10
2-я	62,2±15,6	291,4±32,4	29,1±6,3**	218,1±49,6
3-я	131,1±38,8*	450,9±128,3	101,8±54,5*	412,8±95,8
4-я	45,8±4,8	889,0±278,3*	59,7±16,7	547,9±150,8*, **
5-я	82,0±46,5	557,3±149,7*	43,2±21,2	652,0±178,0*

Примечание. Различия статистически значимы ($p < 0,05$) * – с соответствующим показателем в зависимости от сроков заболевания; ** – между возрастными группами.

стрируется позже: на 4-й неделе (табл. 6). Несмотря на значительное сходство в данном процессе, между двумя возрастными группами больных следует отметить существенные отличия. У больных коклюшем младше 1 года концентрация цитокинов на каждом из рассматриваемых сроков заболевания ниже, чем у больных старше 1 года. Статистически значимые возрастные отличия средней концентрации ИЛ-4 наблюдаются на 2-й неделе, а на 3-й неделе продукция этого цитокина значимо ($p < 0,05$) повышается по сравнению с уровнем, зарегистрированным на 2-й неделе, в обеих возрастных группах.

Уровень продукции ИЛ-10 достоверно был ниже у детей младше 1 года на 4-й неделе болезни, составляя $547,9 \pm 150,8$ пг/мл против $889,0 \pm 278,3$ пг/мл сопоставимой группы ($p < 0,05$). Следовательно, наши исследования показали, что у детей младше 1 года лейкоциты обладают сниженной способностью продуцировать важные для реализации гуморального иммунного ответа

противовоспалительные цитокины ИЛ-4 и ИЛ-10, что может определять несовершенство гуморального ответа, замедленную продукцию специфических антител в этой возрастной группе.

Заключение

Таким образом, наши исследования показали, что возраст детей – важный фактор, определяющий цитокиновый профиль иммунного ответа при течении коклюша в виде как моно-, так и микст-инфекции. Низкие уровни продукции ИФН γ , ИЛ-8 следует рассматривать как иммунологические предикторы тяжести, «негладкого» течения коклюша. Особенности продукции таких цитокинов, как ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10, определяют несовершенство гуморального ответа у больных коклюшем младше 1 года. Выявление этих иммунологических маркеров может позволить прогнозировать течение коклюша у детей первого года жизни и обосновать необходимость иммуноориентированной терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Ценева Г.Я. Эволюция коклюшной инфекции. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2005; 192. [Timchenko V.N., Babachenko I.V., Tseneva G.Y. Evolution of pertussis infection. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb, 2005; 192. (in Russ.)]
2. Попова О.П. Современные аспекты коклюша у детей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 184. [Popova O. P. Modern aspects of pertussis in children. Moscow: GEOTAR – Media, 2017; 184. (in Russ.)]
3. Бабаченко И.В. Коклюш у детей. Санкт-Петербург: Наука, 2014; 175. [Babachenko I.V. Pertussis in children. Sankt-Peterburg: Nauka, 2014; 175. (in Russ.)]
4. Васюнина А.В., Краснова Е.И., Панасенко Л.М. Коклюш у детей. Лечащий врач 2011; 10: 55–60. [Vasyunina A.V., Krasnova E.I., Panasenko L.M. Whooping cough in children. Lechashchii vrach 2011; 10: 55–60. (in Russ.)]
5. Попова О.П., Петрова М.С., Борисова О.Ю., Абрамова Е.Н., Вартамян Р.В., Келли Е.И. Коклюш у детей раннего возраста. Эпидемиология и инфекционные болезни 2012; 6:19–24. [Popova O.P., Petrova M.S., Borisova O.Yu., Abramova E.N., Vartanyan R.V., Kelly E.I. Pertussis in children of early age. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni 2012; 6:19–24. (in Russ.)]
6. Епифанцева Н.В., Витковский Ю.А. Особенности иммунного ответа при коклюшной инфекции у детей Забайкалья. Журнал инфектологии 2010; 2(3): 80. [Epifantseva N.V., Vitkovsky Yu.A. Peculiarities of immune response in pertussis infection in children of Transbaikalia. Zhurnal infekologii 2010; 2(3): 80. (in Russ.)]
7. Попова О.П., Федорова И.М., Котелева С.И. Особенности цитокинового профиля у детей, больных коклюшем. Эпидемиология и инфекционные болезни 2013; 5: 33–37. [Popova O.P., Fedorova I.M., Koteleva S.I. Features of the cytokine profile in children suffering from pertussis. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni 2013; 5: 33–37. (in Russ.)]
8. Бабаченко И.В., Ярв Н.Э., Калинина Н.М., Ценева Г.Я. Особенности клеточного звена и цитокинового профиля иммунного ответа у детей, больных коклюшем. Цитокины и воспаление 2006; 5(4): 3–9. [Babachenko I.V., Jarv N.E., Kalinina N.I., Tseneva G.Y. Peculiarities of cellular immunity and cytokine response in the children with the whooping cough. Citokiny i vospalenie 2006; 5(4): 3–9. (in Russ.)]

9. Краснова Е.И., Панасенко Л.М., Ефремов А.В. Содержание противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов в сыворотке крови больных коклюшем. Инфекционные болезни 2005; 3(1): 36–39. [Krasnova E.I., Panasenko L.M., Efremov A.V. The content of anti-inflammatory and immunoregulatory cytokines in the blood serum of patients with pertussis. Infektsionnye bolezni 2005; 3(1): 36–39. (in Russ.)]
10. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб: Фолиант, 2008; 552. [Ketlinsky S.A. Simbirtsev A.S. Citokiny. Sankt-Peterburg: Foliant Publ., 2008; 552. (in Russ.)]
11. Попова О.П., Скирда Т.А., Федорова И.М., Котелева С.И. Особенности специфического гуморального ответа и цитокиновой регуляции при коклюше у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни 2015; 20: (5): 42–48. [Popova O.P., Skirda T.A., Fedorova I.M., Koteleva S.I. Features of the specific humoral response and cytokine regulation in whooping cough in children. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni 2015; 20(5): 42–48. (in Russ.)]
12. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Волжанин В.М. Научно-исследовательская деятельность научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России в условиях модернизации здравоохранения (по итогам работы учреждения в 2014). Журнал инфектологии 2015; 7(4s): 5–36. [Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Volzhanin V.M. Research activities of the research Institute of pediatric infections of the FMBA of Russia in the conditions of modernization of health care (based on the results of the institution in 2014). Zhurnal infektologii 2015; 7(4s): 5–36. (in Russ.)] <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4s-5-36>

Поступила: 15.09.19

Received on: 2019.09.15

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.