

## ИММУННЫЙ ОТВЕТ ЦИТОКИНОВ ПРИ РАЗЛИЧНОМ ТЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ

*Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Е.Ю. Скрипченко, Г.Ф. Железникова*

ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России»,  
Санкт-Петербург

## IMMUNE RESPONSES OF CYTOKINES IN DIFFERENT COURSE OF VIRAL ENCEPHALITIS IN CHILDREN

*N.V. Skripchenko, G.P. Ivanova, E.Yu. Skripchenko, G.F. Zheleznikova*

Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases  
of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia

Обследовано 105 детей 1–17 лет с вирусными энцефалитами (ЭФ). Определяли цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-10, ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ ) в сыворотке крови и ЦСЖ. При остром течении ( $n = 50$ ) доминировал (74 %) Th1 тип иммунного ответа (ИО) с высоким средним показателем ИФН- $\gamma$  в крови и ЦСЖ и индексами ИФН- $\gamma$  / ИЛ-4 = 8,3 и 11,9. При затяжном течении ( $n = 25$ ) — Th2 с индексами ИФН- $\gamma$  / ИЛ-4 = 0,75 и 0,79. При хроническом ( $n = 30$ ) — супрессивный тип ИО, при котором в крови цитокины не превышали норму, а в ЦСЖ были ниже, чем при остром и затяжном течении. Цитокины при остром и затяжном течении ЭФ были выше в сыворотке, а при хроническом ~ в 1,3–1,7 раз выше в ЦСЖ, чем в крови, что свидетельствовало об их интратекальном синтезе при длительном течении нейроинфекции. Типы ИО и интенсивность синтеза цитокинов были взаимосвязаны с характером течения ЭФ у детей и выраженностью общеинфекционной и общемозговой симптоматики.

**Ключевые слова:** вирусные энцефалиты; цитокины; дети.

105 children aged 1-17 years with viral encephalitis (EF) were examined. Determined cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-10, IFN- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ ) in serum and CSF. In acute course ( $n = 50$ ) dominated (74%) Th1 type of immune response (IR) with a high average IFN- $\gamma$  in the blood and CSF and IFN- $\gamma$  / IL-4 = 8.3 and 11.9. With a prolonged flow ( $n = 25$ ) — Th2 with indices IFN- $\gamma$  / IL-4 = 0.75 and 0.79. In chronic ( $n = 30$ ) — suppressive type of IR, in which the blood cytokines did not exceed the norm, and CSF were lower than in acute and prolonged course. Cytokines in acute and prolonged course of EF were higher in serum, and in chronic ~ 1.3–1.7 times higher in CSF than in blood, indicating their intrathecal synthesis in the long-term course of neuroinfection. Types of IR and the intensity of cytokine synthesis were interrelated with the nature of the course of EF in children and the severity of infectious and cerebral symptoms.

**Keywords:** virus encephalitis; cytokines; children.

**Цель исследования:** выявить варианты иммунного ответа цитокинов при различном характере течения вирусных энцефалитов (ЭФ) у детей.

**Материалы и методы.** Под наблюдение находилось 105 детей ЭФ от 1 года до 17 лет. Проводилась стандартная клиническая и этиологическая диагностика. Цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-10, ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ ) определяли в сыворотке крови и ЦСЖ при поступлении методом ИФА с использованием тест-систем «Цитокин» (СПб). Анализ данных проводили с помощью Microsoft Office Excel 2003–2007 и Statistica7 для Windows.

**Результаты и обсуждение.** Средний возраст детей с ЭФ составил  $6,2 \pm 1,1$  лет. В 57,1 % ЭФ были вызваны вирусами семейства Herpesviridae 1–6 типов, в 17,1 % — энтеровирусами, 15,2 % — вирусом клещевого энцефалита и в 10,5 % — прочими агентами. Острое течение ( $n = 50$ ) характеризовалось быстрым (1–5 суток) прогрессированием общеинфек-

ционных, общемозговых (головная боль, рвота, нарушение сознания) симптомов в сочетании с очаговыми (парезами, атаксией, эпилепсией и др.) При затяжном течении ( $n = 25$ ) период нарастания симптомов составил 4–6 недель. У 80 % ( $n = 20$ ) детей симптомы нарастали постепенно, в 20 % ( $n = 5$ ) — волнообразно. При хроническом течении ( $n = 30$ ) в 73,3 % случаев отмечалось подострое начало и медленное прогрессирование. У 26,7 % ( $n = 8$ ) в анамнезе наблюдался эпизод острого развития симптомов, с последующим прогрессированием через 3–4 месяца от дебюта болезни. При хроническом течении в 36,7 % случаев общеинфекционные симптомы были выражены минимально, а у 63,3 % — отсутствовали, а общемозговая симптоматика наблюдалась только у 40 % детей.

Средние показатели ИФН- $\gamma$  — основного цитокина Th1 имели максимальные значения при остром течении ЭФ, а индексы ИФН- $\gamma$  / ИЛ-4 составили 8,3 и 11,9 (табл. 1).

Показатели содержания цитокинов в сыворотке крови и ЦСЖ при различном характере течения вирусных энцефалитов у детей (пг/мл)

Цитокины	острое течение n = 50		затяжное течение n = 25		хроническое n = 30		норма n = 14
	сыв-ка <sup>1</sup>	ЦСЖ	сыв-ка	ЦСЖ	сыв-ка	ЦСЖ	сыворотка
ФНО- $\alpha$	249 $\pm$ 91*	96 $\pm$ 60	107 $\pm$ 65 $\square$	84 $\pm$ 21 $\square$	59 $\pm$ 18**	40 $\pm$ 20**	26 $\pm$ 5
ИЛ-4	69 $\pm$ 44*	23 $\pm$ 15*	239 $\pm$ 90 $\square$	109 $\pm$ 25	58 $\pm$ 27	80 $\pm$ 26**	51 $\pm$ 6
ИЛ-10	22 $\pm$ 12	16 $\pm$ 7	40 $\pm$ 23	35 $\pm$ 9 $\square$	53 $\pm$ 34**	67 $\pm$ 18**	4,8 $\pm$ 2,8
ИФН- $\alpha$	98 $\pm$ 35	42 $\pm$ 19	79 $\pm$ 31 $\square$	34 $\pm$ 12	15 $\pm$ 9**	19 $\pm$ 6	20 $\pm$ 6
ИФН- $\gamma$	570 $\pm$ 189*	275 $\pm$ 69*	181 $\pm$ 78 $\square$	97 $\pm$ 36 $\square$	36 $\pm$ 10**	61 $\pm$ 19**	26 $\pm$ 8
ИНФ- $\gamma$ / ИЛ4	8,3	11,9	0,75	0,89	0,62	0,76	

Примечание. \* достоверные различия между острым и затяжным течением,  $p < 0,05$ ; \*\* между острым и хроническим течением,  $p < 0,05$ ;  $\square$  между затяжным и хроническим течением,  $p < 0,05$ ; <sup>1</sup> сыв-ка — сыворотка крови.

ФНО- $\alpha$  также повышался и его уровень прямо коррелировал с тяжестью общемозговых симптомов ( $r = 0,58$ ). Все цитокины при остром течении были в 1,4–2,5 раза выше в сыворотке, чем в ЦСЖ. Вероятно, что их синтез в ЦСЖ был связан с клетками, рекрутируемыми с периферии в интратекальное пространство. У 16 % детей показатели ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4 достоверно не различались, а индекс колебался от 1 до 2, что свидетельствовало о смешанном варианте иммунного ответа (ИО) (рис. 1). У 15 % детей индекс ИФН- $\gamma$  / ИЛ-4 оказался  $< 1$ . При Th2 и смешанном типе ИО пациенты имели достоверно более продолжительное воспаление в ЦСЖ и частоту осложнений, по сравнению с пациентами с Th1 ИО. При затяжном течении ЭФ в 76 % наблюдался Th2 ИО, только у 8 % — Th1, а у 16 % — смешанный тип [1–3].

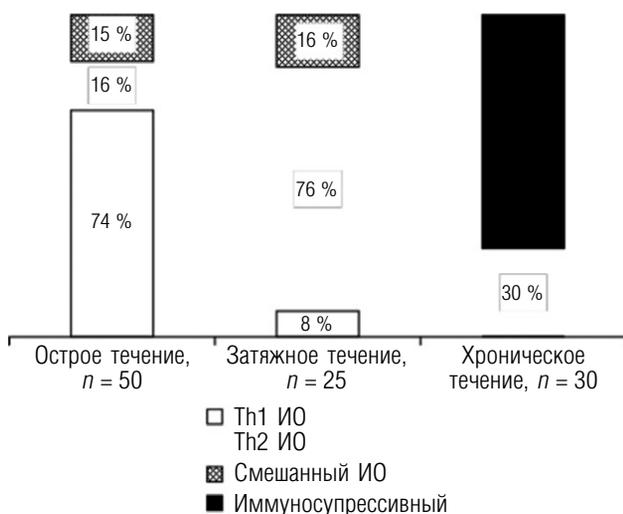


Рис. 1. Частота вариантов иммунного ответа при различном течении энцефалитов у детей

При хроническом течении ЭФ все цитокины имели более высокие средние показатели в ЦСЖ, чем в крови, что говорило об их интратекальном синтезе. Средние показатели пяти цитокинов в сыворотке не отличались от нормы. В ЦСЖ ИФН- $\gamma$  был в 4,5 раза ниже, чем при остром, и в 1,6 раз, чем при затяжном течении, что позволило сделать вывод о супрессивном типе ИО. Только ИЛ-10 — цитокин Treg клеток был выше, чем в других группах, вероятно, в связи с активацией иммунопатологических реакций при хроническом течении нейроинфекции.

Ранее сотрудниками центра была показана роль Th1 при благоприятном течении вирусных инфекций у детей и иммуносупрессии продукции цитокинов — при хроническом [1]. Известно, что первой линией защиты от инфекций являются клетки врожденного иммунитета, инициирующие адаптивный ИО. CD4<sup>+</sup> клетки играют главную роль в адаптивном ИО, подразделяются на Th1, Th2, Treg, Th17 группы на основании продуцируемых цитокинов и эффекторных функций [4]. Th1 ИО является ведущим в борьбе с вирусными инфекциями и тесно взаимосвязан с особенностями вирусов, способных индуцировать или подавлять синтез цитокинов, а также состоянием врожденного иммунитета.

Таким образом, между характером течения вирусных энцефалитов и вариантами иммунного ответа у детей имеет место причинно-следственная связь, особенности которой определяются спектром вирусных агентов, что обосновывает необходимость уточнения этиологии патологического процесса и обязательного адресного проведения этиотропной терапии.

### Литература

1. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова В.В., и др. Иммунология вирусных инфекций у детей // Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей: Научные труды. – СПб., 2012. – Т. 2. – С. 71–102.
2. Скрипченко Е.Ю., Лобзин Ю.В., Пальчик А.Б., и др. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95. – № 2. – С. 14–21.
3. Скрипченко Е.Ю., Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В. Сравнительная характеристика лабораторных показателей при энцефалите, диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей // Русский журнал детской неврологии. – 2018. – Т. 13. – № 3. – С. 25–35.
4. Melissa Noacke, Pierre Miossec Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory disease. *Autoimmune reviews*. 2014;13:668-677.