

Х.С. Хаертынов¹, В.А. Анохин¹, Г.Р. Хасанова¹, А.А. Ризванов², Ю.Н. Давидюк²,
С.А. Любин³, Л.Л. Панкратьева⁴, В.Е. Мухин⁴, Н.Н. Володин⁴

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С НЕОНАТАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ

¹Казанский государственный медицинский университет, ²Казанский Федеральный (Приволжский) университет, ³Городская детская больница № 1, г. Казань, ⁴НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва, РФ



Цель работы – выявление полиморфизма генов, кодирующих молекулы врожденного иммунитета, у детей с неонатальным сепсисом (НС). Материалы и методы исследования: обследованы 70 новорожденных детей, которые были разделены на 2 группы. 1-ю составили 44 ребенка с НС, 17 из которых (39%) родились недоношенными. Основными очагами НС были пневмония (13 случаев, 29%), менингит (12 детей, 27%), энтероколит (10 случаев, 23%), пневмония в сочетании с энтероколитом (2 детей, 5%) и пузырчатка (2 ребенка, 5%). У 5 детей (10%) заболевание протекало в форме септицемии. 2-ю, контрольную, группу составили 26 детей, не имевших признаков инфекционного заболевания, 11 из которых родились недоношенными. Результаты: риск развития НС ассоциируется с мутантным генотипом G/A по полиморфизму *TLR4 Asp299Gly* (OR=9,4; p=0,03) и мутациями в кодирующей и регулирующей частях гена *ИЛ1β*, в частности с генотипами СТ и ТТ полиморфизма *С3953Т* гена *ИЛ1β* (OR=3,6; p=0,03). Для полиморфизма гена *TLR4 Asp299Gly* частота мутантного аллеля Gly в контрольной группе составила 1,9%, в группе детей с НС – 13,6% (p=0,03). Для гена *ИЛ1β С3953Т* частота мутаций аллеля Т в контрольной группе составила 11,5%, у детей с НС – 28,4% (p=0,02). Доля гетеро- и гомозигот по данному аллелю в группе детей с НС составила 48 и 4% соответственно. Заключение: мутантные генотипы гена *TLR4* по полиморфизму *Asp299Gly* и провоспалительного цитокина *ИЛ1β* по полиморфизму *С3953Т* ассоциируются с высоким риском развития НС.

Ключевые слова: неонатальный сепсис, врожденный иммунитет, генетический полиморфизм.
Цит.: Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин, Г.Р. Хасанова, А.А. Ризванов, Ю.Н. Давидюк, С.А. Любин, Л.Л. Панкратьева, В.Е. Мухин, Н.Н. Володин. Полиморфизм генов врожденного иммунитета у детей с неонатальным сепсисом. *Педиатрия*. 2019; 98 (2): 69–74.

H.S. Khaertynov¹, V.A. Anokhin¹, G.R. Khasanova¹, A.A. Rizvanov², Yu.N. Davidyuk²,
S.A. Lyubin³, L.L. Pankratyeva⁴, V.E. Mukhin⁴, N.N. Volodin⁴

GENES POLYMORPHISM OF INNATE IMMUNITY IN CHILDREN WITH NEONATAL SEPSIS

¹Kazan State Medical University; ²Kazan (Volga region) Federal University; ³City Children's Hospital № 1, Kazan; ⁴National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Objective of the research – to identify polymorphism of genes encoding innate immunity molecules in children with neonatal sepsis (NS). Materials and methods: 70 newborns were examined. They were divided into 2 groups. The first group consisted of 44 children with NS, 17 of which (39%) were born prematurely. The main foci of NS were: pneumonia (13 cases, 29%), meningitis (12 children, 27%), enterocolitis (10 cases, 23%), pneumonia in combination with enterocolitis (2 children, 5%) and pemphigus (2 children, 5%). In 5 children (10%) the disease was in the form of septicemia. 2nd, the control group consisted of 26 children who had no signs of an infectious disease, 11 of whom were born prematurely. Results: the risk of NS developing is associated with the mutant genotype G/A in *TLR4 Asp299Gly* polymorphism (OR=9,4; p=0,03) and mutations in the coding

Контактная информация:

Хаертынов Халит Саубанович – к.м.н., доц. каф. детских инфекций Казанского государственного медицинского университета
Адрес: Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49
Тел.: (843) 555-04-95, E-mail: khalit65@rambler.ru
Статья поступила 6.02.18,
принята к печати 20.06.18.

Contact Information:

Khaertynov Halit Saubanovich – Ph.D., associate prof. of Children's Infections Department, Kazan State Medical University
Address: Russia, 420012, Kazan, Butlerova str., 49
Tel.: (843) 555-04-95, E-mail: khalit65@rambler.ru
Received on Feb. 6, 2018,
submitted for publication on Jun. 20, 2018.

and regulatory parts of the *IL1β* gene, in particular with the CT and TT genotypes of the *IL3β* gene polymorphism (OR=3,6; p=0,03). For the *TLR4 Asp299Gly* gene polymorphism, the frequency of the mutant Gly allele in the control group was 1,9%, in the group of children with NS — 13,6% (p=0,03). For the *IL1β C3953T* gene, the mutation frequency of the T allele in the control group was 11,5%, in children with sepsis — 28,4% (p=0,02). The proportion of hetero- and homozygotes for this allele in the group of children with NA was 48 and 4%, respectively. Conclusion: mutant genotypes of the *TLR4* gene for *Asp299Gly* polymorphism and proinflammatory cytokine *IL1β* for *C3953T* polymorphism are associated with a high risk of developing NS.

Keywords: neonatal sepsis, innate immunity, genetic polymorphism.

Quote: H.S. Khaertynov, V.A. Anokhin, G.R. Khasanova, A.A. Rizvanov, Yu.N. Davidyuk, S.A. Lyubin, L.L. Pankratyeva, V.E. Mukhin, N.N. Volodin. Genes polymorphism of innate immunity in children with neonatal sepsis. *Pediatrics*. 2019; 98 (2): 69–74.

Несмотря на расширение диагностических и терапевтических возможностей современных служб неотложной помощи, сепсис в спектре причин неонатальной смертности по-прежнему занимает одно из первых мест [1, 2]. Связано это, в первую очередь, с особенностями реакций организма новорожденного на инфекционный агент. В отсутствие адаптивного иммунитета основная роль в реализации противoinфекционной защиты принадлежит ее врожденному звену [3, 4]. И потому не удивительно, что его низкая активность ассоциирована с высоким риском развития сепсиса и летального исхода [5, 6]. Было показано, что сниженный синтез фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 1 β (ИЛ1 β) и интерлейкина 6 (ИЛ6) в ответ на стимуляцию иммунных клеток липополисахаридом повышает риск развития у новорожденных тяжелых форм инфекций, обусловленных грамотрицательными бактериями [7, 8]. В основе столь необычных реакций, безусловно, лежат малый возраст ребенка и его незрелость. Однако в большей степени это определяется особенностями гено- и фенотипа пациента [9]. Так, развитие сепсиса у взрослых ассоциировано с мутациями генов, кодирующих молекулы Толл-подобных рецепторов (TLR), CD14, ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8 [10, 11, 12]. Риск этот выше у лиц с полиморфизмами *TLR4-896G* и *CD14-159T* [13], а вероятность тяжелого сепсиса — при наличии гаплотипа AT rs4073 гена *ИЛ8* [14]. Поэтому в прогнозе инфекционного процесса у новорожденных оценка этого феномена может иметь принципиальное значение.

Цель работы — выявление возможного полиморфизма генов, кодирующих молекулы врожденного иммунитета у детей с неонатальным сепсисом (НС).

Материалы и методы исследования

Обследованы 70 новорожденных детей, которые были разделены на 2 группы.

1-ю составили 44 ребенка с НС, которые были госпитализированы в отделение реанимации новорожденных детской больницы № 1 г. Казани. 17 детей (39%) родились недоношенными, в т.ч. 6 (14%) с очень низкой массой тела (ОНМТ). Большинство в этой группе составили мальчики (73%). Диагноз «Сепсис» был

установлен на основании развившегося синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), наличия очагов инфекции и выделения микро-организма из венозной крови и, в ряде случаев, развития клиники септического шока. Выявлялись следующие локальные очаги НС: пневмония (13 детей, 29%), менингит (12 детей, 27%), язвенно-некротический энтероколит (10 детей, 23%), пневмония в сочетании с энтероколитом (2 ребенка, 5%) и пузырчатка (2 ребенка, 5%). У 5 детей (10%) заболевание протекало в форме септицемии. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Этиология сепсиса была установлена у 14 детей (32%): в 8 случаях была выделена *Klebsiella pneumoniae*, у 3 детей — *Staphylococcus epidermidis*, по одному случаю *Staphylococcus piscifermentas*, *Staphylococcus haemolyticus* и *Streptococcus agalactiae*. У 4 детей заболевание завершилось летальным исходом, причем только один погибший ребенок среди них был недоношенным. В 3 случаях причиной летального исхода стало развитие гнойного менингита с отеком головного мозга и смещением срединных структур, в одном случае — полиорганная недостаточность.

2-я, контрольная, группа состояла из 26 детей, не имевших признаков инфекционного заболевания, 11 из которых родились недоношенными. Число мальчиков и девочек было практически равным.

Детекция ДНК. ДНК выделяли из цельной крови детей с использованием набора для выделения ДНК/РНК (НПФ «Литех», РФ) в соответствии с рекомендациями производителя. Концентрацию ДНК определяли по результатам измерения оптической плотности на спектрофотометре Thermo Scientific Nano Drop 2000 UV-Vis Spectrophotometer (USA).

ПЦР-детекция генов врожденного иммунитета. Полиморфизм генов определяли методом ПЦР с помощью наборов реагентов для определения олигонуклеотидного полиморфизма «ИЛ1 β G-1473C», «ИЛ1 β C3953T», «ИЛ1 β T-511C», «ИЛ1 β T-31C», «ИЛ-6 C-174G», «TLR2 Arg753Gln», «TLR4 Asp299G; I κ =у», «TLR4 Thr399I κ » (НПФ «Литех», РФ) в соответствии с инструкциями производителя.

Статистический анализ. Полученные результаты обработаны с применением пакета программ Statistica for Windows 6,1 (Statsoft Inc., США) и программного обеспечения Statistica 10, Epiinfo, MSExcel

Характеристика групп пациентов

Параметры	Дети с НС (n=44)	Контрольная группа (n=26)
Гестационный возраст, нед (Me, МКР)	38; 34–39	38; 36–38
Недоношенные	17 (39%)	11 (42%)
МТ при рождении, г (Me, МКР)	2910; 1880–3400	3014; 2490–3450
Пол (абс. число, %):		
мальчики	33 (75%)	12 (46%)
девочки	11 (25%)	14 (54%)
Способ родоразрешения:		
вагинальные	30 (68%)	21 (81%)
кесарево сечение	14 (32%)	5 (19%)
С-реактивный белок, мг/дл	3,1; 1,2–9,6	0,1; 0,1–0,5
Очаги инфекции (абс. число, %):		
гнойный менингит	12 (27%)	
пузырчатка	2 (5%)	
пневмония	13 (29%)	
энтероколит	10 (23%)	
пневмония и энтероколит	2 (5%)	
септицемия	5 (11%)	

(Microsoft). Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Для определения частоты развития НС высчитывали показатели «отношение шансов» (OR), 95% доверительные интервалы и р-значение.

Результаты

Было установлено, что больший риск развития НС ассоциируется с мутантным генотипом G/A по полиморфизму *TLR4 Asp299Gly* (OR=9,4; $p=0,03$ ДИ 1,1–77) и мутациями в кодирующей и регулирующей частях гена *ИЛ1 β* , в частности с генотипами СТ и ТТ полиморфизма С3953Т гена *ИЛ1 β* С3953Т (OR=3,6; ДИ 1,2–10,8, $p=0,03$). Для полиморфизма гена *TLR4 Asp299Gly* частота мутантного аллеля Gly в контрольной группе составила 1,9%, в группе детей с НС – 13,6% ($p=0,03$). Причем, наиболее высокая частота мутантного аллеля Gly (21,4%) наблюдалась у детей с бактериемией. Все случаи таких мутаций в группе детей с НС были представлены гетерозиготами. Риск сепсиса у этих пациентов был наибольшим, и в 21,4% он сопровождался выделением возбудителя из крови (OR=18,7; $p=0,003$).

Для гена *ИЛ1 β* С3953Т частота мутаций аллеля Т в контрольной группе составила 11,5%, а у детей с НС – 28,4% ($p=0,02$). Доля гетеро- и гомозигот по данному аллелю в группе детей с НС была 48 и 4% соответственно.

Гендерных различий в частоте встречаемости мутантных аллелей по генам *TLR4 Asp299Gly* и *ИЛ1 β* С3953Т ни в контрольной группе, ни среди детей с НС установлено не было ($p>0,05$). Частота мутантных аллелей полиморфизмов генов других факторов врожденного иммунитета была одинакова в обеих группах (табл. 2).

Сравнительная оценка показателей новорожденных с грамотрицательной и грамположительной этиологией НС выявила большую частоту

мутаций гена *ИЛ1 β* Т-31С у первых. Частота регистрации мутантного аллеля С у детей с грамотрицательным и грамположительным НС в сравниваемых группах составила 56,2 и 8,3% соответственно ($p=0,01$). При этом статистически значимых различий частоты встречаемости мутантного аллеля С гена *ИЛ1 β* Т-31С у детей с НС, вызванным грамотрицательной бактериальной микрофлорой, и «здоровым» контролем выявлено не было ($p=0,2$).

Расчеты возможной ассоциации самого факта недоношенности с полиморфизмом изучаемых генов при НС показали различия в частоте мутаций гена *TLR2 Arg753Gln* у доношенных и недоношенных детей. Частота мутантного аллеля Gln гена *TLR2 Arg753Gln* у недоношенных детей составила 4,5%, у доношенных – 3,3% ($p=1$), в группе детей с НС – 17,6 и 1,8% соответственно ($p=0,01$).

Обсуждение

Эффективность иммунного ответа на бактериальный инфекционный агент определяет как саму возможность развития, так и вариант клинической манифестации заболевания. Сепсис в этом отношении не является исключением. Врожденный иммунитет – основная или главная «линия» защиты новорожденного ребенка. С учетом того, что созревание органов иммуногенеза происходит достаточно поздно, на последних неделях беременности матери, преждевременное рождение ребенка становится одним из ведущих факторов риска неэффективной антибактериальной защиты. Это хорошо известный, давно установленный факт, не требующий специальных комментариев. Однако лишь в последнее время появилась возможность оценить это явление с позиций иммуногенетики. Опираясь в такой оценке на количественные показатели биологически активных молекул врожденно-

Частота генотипов факторов врожденного иммунитета новорожденных с НС и в контрольной группе

Ген и его аллели	Дети с НС (n=44)	Контрольная группа (n=26)	HWE	HWE	OR 95% ДИ	p
			p; χ^2 ; df	p; χ^2 ; df		
			дети с НС	контрольная группа		
TLR2 Arg753Gln						
Arg/Arg	36 (82%)	24 (92%)	0,78; 0,48; 2	0,77; 0,51; 2	2,7; 0,5–13,6	0,3
Arg/Gln	8 (18%)	2 (8%)				
Gln/Gln	0	0				
TLR4 Asp299Gly						
Asp/Asp	32 (73%)	25 (96%)	0,54; 1,22; 2	0,85; 0,3; 2	9,4; 1,1–77	0,03
Asp/Gly	12 (27%)	1 (4%)				
Gly/Gly	0	0				
TLR4 Thr399Ile						
Thr/Thr	39 (89%)	25 (96%)	0,45; 1,6; 2	0,85; 0,3; 2	3,2; 0,3–2,9	0,5
Thr/Ile	5 (11%)	1 (4%)				
Ile/Ile	0	0				
IL1β G-1473C						
G/G	29 (66%)	13 (50%)	0,67; 0,77; 2	0,95; 0,09; 2	0,5; 0,2–1,4	0,29
G/C	12 (27%)	11 (42%)				
C/C	3 (7%)	2 (8%)				
IL1β C3953T						
C/C	21 (48%)	20 (77%)	0,58; 1,0; 2	0,82; 0,39; 2	3,6; 1,2–10,8	0,03
C/T	21 (48%)	6 (23%)				
T/T	2 (4%)	0				
IL1β T-511C						
T/T	5 (11%)	3 (12%)	0,75; 0,57; 2	0,92; 0,14; 2	1,0; 0,2–4,6	0,7
T/C	15 (34%)	13 (50%)				
C/C	24 (55%)	10 (38%)				
IL1β T-31C						
T/T	24 (55%)	9 (35%)	0,71; 0,66; 2	0,53; 1,24; 2	0,4; 0,2–1,2	0,1
T/C	15 (34%)	15 (57%)				
C/C	5 (11%)	2 (8%)				
IL6 C-174G						
C/C	5 (11%)	4 (15%)	0,56; 1,12; 2	0,64; 0,89; 2	1,4; 0,3–5,8	0,9
C/G	25 (57%)	9 (35%)				
G/G	14 (32%)	13 (50%)				

HWE – равновесие Харди–Вайнберга.

го иммунитета, мы можем сегодня попытаться объяснить такое природное явление, как неоднозначный (а в ряде случаев неэффективный) их синтез в ответ на антигенную стимуляцию. Очевидно, что это позволит включить в спектр факторов риска развития сепсиса варианты генотипа, ассоциированные с данной патологией.

Очевидно, что генетический полиморфизм факторов врожденного иммунитета может стать причиной их неодинаковой реактивности. Толл-подобные рецепторы клеток иммунной системы (TLR), являясь первой линией взаимодействия с микроорганизмом, запускают весь последующий синтез провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8), направленных на локализацию инфекционного процесса [15, 16]. По данным литературы, результаты исследований возможной ассоциации полиморфизма TLR с риском развития сепсиса достаточно противоречивы, что, по-видимому, объясняется различиями в подборе пациентов, их числом, выбранными критериями диагностики сепсиса, влиянием

этнических факторов. Мета-анализ возможного влияния полиморфизмов гена *TLR4* (*Asp299Gly* и *Thr399Ile*) на риск развития сепсиса в европейской популяции такой зависимости не выявил [17]. В то же время у китайских пациентов установлена ассоциация между мутацией гена *TLR4* с повышенным риском развития сепсиса [18]. В нашем исследовании было установлено, что вероятность НС ассоциирована с мутацией гена *TLR4 Asp299Gly*: мутантный аллель в группе детей с НС регистрировался в 9,4 раза чаще, чем в контроле ($p=0,03$).

Результаты исследований, выполненных Н. Long и соавт., показали, что полиморфизм *TLR4 Asp299Gly* играет ключевую роль в нарушении передачи сигнала от *TLR4* к ядерному фактору (NF- κ B) [19]. В отношении полиморфизма *TLR4 Thr399Ile* такой ассоциации установлено не было [19]. Поэтому именно мутации *TLR4 Asp299Gly* способны влиять на синтез медиаторов воспаления, эффективность иммунного ответа и соответственно на риск развития сепсиса.

Как известно, мутации генов *TLR4* ассоциированы с граммотрицательным сепсисом [11, 20], а мутации *TLR2* – с риском развития сепсиса, вызванного грамположительными бактериями [21, 22]. В нашем исследовании более половины всех случаев НС (57%), подтвержденного выделением возбудителя из крови, были вызваны *K. pneumoniae*. Однако статистически значимых различий в частоте регистрации мутантных аллелей генов *TLR2 Arg753Gln*, *TLR4 Asp299Gly* и *TLR4 Thr399Ile* у пациентов с различной этиологией инфекции выявлено не было. Мы не исключаем, что на результаты наших расчетов могла повлиять малая выборка пациентов.

Как известно, одним из признанных и значимых факторов риска септического процесса является недоношенность [23, 24]. Малый гестационный возраст может объяснить и низкий уровень экспрессии рецепторов врожденного иммунитета [24]. Мы оценили частоту мутации генов *TLR2* и *TLR4* у больных с разным сроком гестации. Различия были установлены только в отношении гена *TLR2 Arg753Gln*: у недоношенных детей с НС частота мутантного аллеля Gln составила 17,6%, у доношенных – 1,8% ($p=0,01$).

Помимо полиморфизма генов *TLR*, риск сепсиса и его исход могут определяться полиморфизмом генов провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8). Вариации в структуре этих генов могут привести к изменению их экспрессии и повлиять на выраженность иммунного ответа. Известно, что в одних случаях сепсис сопровождается повышением концентрации в крови провоспалительных цитокинов («цитокиновый шторм») [25, 26] и является причиной полиорганной недостаточности. В других – синтез этих цитокинов подавляется с неизбежным развитием иммуносупрессии [27, 28]. Очевидно, что в разных ситуациях необходимы и различные подходы к лечению: в первом случае – это проведение активной противовоспалительной терапии, во втором – иммуностимулирующей. Одним из ключевых медиаторов воспаления, концентрация которого быстро повышается при сепсисе, является ИЛ1 β [25, 26]. В исследованиях S. Esposito и соавт. показано, что генотипы СТ и ТТ *rs1143643 ИЛ1 β* ассоциированы с риском НС [14]. В то же время в аналогичных исследованиях, выполненных А. Abu-Maziad и соавт., такой связи установлено не было [29]. Проведенный в 2014 г. мета-анализ по оценке возможной ассоциации полиморфизма гена *ИЛ1 β* с риском сепсиса выявил таковую по ИЛ1 β -889 и ИЛ1 β 3954 [30]. В нашем исследовании риск НС при генотипах СТ и ТТ *ИЛ1 β C3953T* был значи-

мым ($OR=3,6$; $p=0,03$). При этом, частота встречаемости мутантного аллеля С в группе детей с НС была почти в 3 раза выше по сравнению с контролем ($p=0,02$). ИЛ1 β , как известно, играет ключевую роль в развитии воспалительного процесса. Поэтому мутации в гене *ИЛ1 β* могут стать причиной формирования неэффективного иммунного ответа и снижения способности организма к элиминации возбудителя. Особенно это актуально для недоношенных детей. Однако в нашем исследовании изучение частоты мутаций генов *ИЛ1 β* с учетом срока гестации пациентов у детей с НС различий не выявило ($p>0,05$).

ИЛ6 – другой значимый провоспалительный цитокин. Мутации гена *ИЛ6* могут повлиять на синтез ИЛ6 и выраженность иммунного ответа при сепсисе [31], что может стать причиной поздней диагностики заболевания. В ряде исследований сообщается, что мутации гена *ИЛ6* ассоциируются с риском развития НС [33]. Однако в нашем исследовании связи между мутацией гена *ИЛ6 C-174G* и риском развития НС установлено не было ($OR=1,4$; $p=0,9$). Мета-анализ по изучению генетического полиморфизма *ИЛ6 C-174G* также не выявил связи между мутациями этого гена и риском развития сепсиса [34].

Заключение

Таким образом, нами было показано, что выявление полиморфизмов *TLR4 Asp299Gly* и провоспалительного цитокина *ИЛ1 β C3953T* ассоциировано с высоким риском развития НС. Мутации в генах, экспрессируемых в самом начале внутриутробного периода, могут привести к точечным нарушениям в механизмах реализации иммунного ответа. Белки с нарушенной в результате мутаций генов вторичной и третичной структурой меняют свойства межклеточных контактов на молекулярном уровне. Идентификация генетических полиморфизмов становится важным инструментом в арсенале клинициста, помогая повысить точность диагностики, провести адекватное лечение и обеспечить возможность реализации превентивных стратегий в отношении неонатального сепсиса.

Конфликт интересов: авторы декларируют об отсутствии конфликта интересов.

Khaertynov H.S.  0000-0002-9013-4402

Anokhin V.A.  0000-0003-1050-9081

Rizvanov A.A.  0000-0002-9427-5739

Lyubin S.A.  0000-0002-1322-2601

Pankratyeva L.L.  0000-0002-1339-4155

Mukhin V.E.  0000-0001-8973-7890

Volodin N.N.  0000-0002-8837-5055

Литература

1. Verma P, Berwal PK, Nagaraj N, Swami S, Jivaji P, Narayan S. Neonatal sepsis: epidemiology, clinical spectrum, recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern. *Int. J. Contemp. Pediatr.* 2015; 2 (3): 176–180.
2. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black RE. Global, regional, and national

causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016; 388 (10063): 3027–3035.

3. Cuenca AG, Wynn JL, Moldawer LL, Levy O. Role of Innate Immunity in Neonatal Infection. *Am. J. Perinatol.* 2013; 30 (2): 105–112.

4. Futata EA, Fusaro AE, de Brito CA, Sato MN. The neonatal immune system: immunomodulation of infections in early life. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 2012; 10 (3): 289–298.
5. Landelle C, Lepape A, Voirin N, Tognet E, Venet F, Bohé J, Vanhems P, Monneret G. Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 1859–1866.
6. Umlauf VN, Dreschers S, Orlikowsky TW. Flow Cytometry in the Detection of Neonatal Sepsis. *International Journal of Pediatrics.* 2013; Article ID 763191.
7. Forster-Waldi EK, Sadeghi D, Tamandl B, Gerhold B, Hallwirth U, Rohrmeister K, Hayde M, Prusa AR, Herkner K, Boltz-Nitulescu G, Pollak A, Spittler A. Monocyte TLR4 expression and LPS-induced cytokine production increase during gestational aging. *J. Pediatr. Res.* 2005; 58: 121–124.
8. Sadeghi K, Berger A, Langgartner M, Prusa AR, Hayde M, Herkner K, Pollak A, Spittler A, Forster-Waldl E. Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signaling. *J. Infect. Dis.* 2007; 195 (2): 296–302.
9. Jabandziew P, Smerek M, Michalek J, Fedora M, Kosinova L, Hubacek JA, Michalek J. Multiple gene-to-gene interactions in children with sepsis: a combination of five gene variants predicts outcome of life-threatening sepsis. *Critical Care.* 2014; 18: R1.
10. Kothari N, Bogra J, Abbas H, Kohli M, Malik A, Kothari D, Srivastava S, Singh PK. Tumor necrosis factor gene polymorphism results in high TNF level in sepsis and septic shock. *Cytokine.* 2013; 61: 676–681.
11. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DA. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1028–1032.
12. Dhas BB, Ashmi H, Bhat BV. Sepsis genomics: Stepping forward toward sepsis prevention? *Int. J. Adv. Med. Res.* 2014; 1 (1): 8–15.
13. Ahrens P, Kattner E, Kohler B, Hartel C, Seidenberg J, Segerer H, Moller J, Gopel W. Mutation of genes involved in the innate immune system as predictors of sepsis in very low birth weight infants. *J. Pediatr. Res.* 2004; 55: 652–656.
14. Esposito S, Zampiero A, Pagni L, Tabano S, Pelucchi C, Ghirardi B, Terranova L, Miozzo M, Mosca F, Principi N. Genetic polymorphisms and sepsis in premature neonates. *Plos. One.* 2014; 9 (7): e101248.
15. Chang ZL. Important aspects of Toll-like receptors, ligands and their signaling pathways. *Inflamm. Res.* 2010; 59 (10): 791–808.
16. Савельев В.А., Гельфанд Б.Р., ред. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2013.
17. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in Sepsis: Potent Immunoregulators and Potential Therapeutic Targets—An Updated View. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 165974.
17. Zhu L, Li X, Miao C. Lack of association between TLR4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms and sepsis susceptibility: A metaanalysis. *Gene.* 2012; 501: 213–218.
18. Wang H, Wei Y, Zeng Y, Qin Y, Xiong B, Qin G, Li J, Hu D, Qiu X, Sooranna SR, Pinhu L. The association of polymorphisms of TLR4 and CD14 genes with susceptibility to sepsis in a Chinese population. *BMC. Med. Genet.* 2014; 15: 123.
19. Long H, O'Connor BP, Zemans RL, Zhou X, Yang IV, Schwartz DA. The Toll-Like Receptor 4 Polymorphism Asp299Gly but Not Thr399Ile Influences TLR4 Signaling and Function. *Plos One.* 2014; 9: e93550.
20. Sampath V, Mulrooney NP, Garland JS, He J, Patel AL, Cohen JD, Simpson PM, Hines RN. Toll-like receptor genetic variants are associated with Gram-negative infections in VLBW infants. *J. Perinatol.* 2013; 33: 772–777.
21. Lorenz E, Mira JP, Cornish KL, Arbour NC, Schwartz DA. A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. *Infect. Immun.* 2000; 68: 6398–6401.
22. Sutherland AM, Walley KR, Russell JA. Polymorphism in CD14, mannose binding lectin and Toll-like receptor 2 are associated with increased prevalence of infection in critically ill adults. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 638–644.
23. Самсыгина Г.А. Неонатальный сепсис. М.: ПедиатрЪ, 2014: 173.
23. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatrics and Neonatology.* 2016; 57: 265–273.
24. Sadeghi K, Berger A, Langgartner M, Prusa A-R, Hayde M, Herkner K. Immaturity of Infection Control in Preterm and Term Newborns Is Associated with Impaired Toll-Like Receptor Signaling. *The Journal of Infectious Diseases.* 2007; 195: 296–302.
24. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *The New England journal of medicine.* 2003; 348 (2): 138–150.
25. Kurt AN, Aygun AD, Gogekmerdan A. Serum IL-1beta, IL-6, IL-8 and TNF-alpha levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis. *Mediators Inflamm.* 2007; 2007: 31397.
27. Santana Reyes C, Garcia-Munoz F, Reyes D. Role of cytokines (interleukin-1beta, 6, 8, tumor necrosis factor-alpha and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Pediatr.* 2003; 92: 221–227.
28. Perez A, Bellon JM, Gurbindo MD, Muñoz-Fernández MA. Impairment of stimulation ability of very-preterm neonatal monocytes in response to lipopolysaccharide. *Hum. Immunol.* 2010; 71: 151–157.
26. Abu-Maziad, Schaa K, Bell EF, Dagle JM, Cooper M, Marazita ML, Murray JC. Role of polymorphic variants as genetic modulators of infection in neonatal sepsis. *Pediatr. Res.* 2010; 68 (4): 323–329.
27. Zhang A, Pan W, Gao J, Yue C, Zeng L, Gu W, Jiang J. Associations between interleukin-1 gene polymorphisms and sepsis risk: a meta-analysis. *BMC. Medical Genetics.* 2014; 15: 8.
28. Shahin WA, Abdel Meguid IE, Elhamamsy K, Shaker OG. IL6-174 G/C Gene Polymorphism in Children with Septicemia: Single Center Study. *J. Pediatr. Neonatal. Care.* 2016; 4 (5): 00150.
29. Michalek J, Svetlikova P, Fedora M, Klimovic M, Klapacova L, Bartosova D, Hrtskova H, Hubacek J. Interleukin-6 gene variants and the risk of sepsis development in children. *Hum. Immunol.* 2007; 68: 756–760.
30. Tischendorf JJ, Yagmur E, Scholten D, Vidacek D, Koch A, Winograd R. The interleukin-6 (IL6)-174 G/C promoter genotype is associated with the presence of septic shock and the ex vivo secretion of IL6. *Int. J. Immunogenet.* 2007; 34: 413–418.
34. Gao JW, Zhang AQ, Pan W, Yue C, Zeng L, Gu W, Jianq J. Association between IL-6-174G/C polymorphism and the risk of sepsis and mortality: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10: e0118843.