

УДК 618.3-06:616.9-022+616-053.31-078.33

Особенности цитокинового статуса у новорожденных в период ранней адаптации в зависимости от влияния повреждающих факторов

Наврузова Ш.И., Мухаммедова Ш.Т., Сафарова Ш.У.
Бухарский Государственный медицинский институт

Резюме. Авторами проведено исследование цитокинового статуса новорожденных в зависимости от частоты воздействия повреждающих факторов. Установлено, что для новорожденных с внутриутробными инфекциями характерно высокое содержание уровня IL-6, IL-8 TNF- α в венозной крови в результате вакцинации, инвазивных манипуляций и фототерапии.

Для новорожденных с перинатальной патологией неинфекционного генеза прогностическими маркерами являются IFN- γ и IL-6. Одновременное повышение их концентрации свидетельствует о неблагоприятном исходе.

У новорожденных- двоен после перенесенной умеренной асфиксии в ответ на вакцинацию повышается уровень TNF- α в 2,8-3,5 раза, IFN- γ в 1,7-1,8 раза, IL-6 в 1,8-2,3 раза и IL-8 в 2,3-2,5 раза по сравнению группы контроля на 3-е сутки жизни.

Summary. The authors conducted a study of the cytokine status of newborns, depending on the frequency of exposure to damaging factors. It was found that infants with intrauterine infections characterized by a high level of IL-6, IL-8 TNF- α in venous blood as a result of vaccination, invasive manipulation and phototherapy.

For newborns with a perinatal pathology of non-infectious genesis, prognostic markers are IFN- γ and IL-6. A simultaneous increase in their concentration indicates an unfavorable outcome.

In newborns, after a mild heavy breathing, in response to vaccination, the level of TNF- α increases 2.8-3.5 times, IFN- γ 1.7-1.8 times, IL-6 1.8-2.3 times and IL-8 in 2,3-2,5 times compared to the control group on the 3rd day of life.

Известно, что иммунная система играет ведущую роль в патогенезе, клиническом течении и исходе гипоксических и инфекционных заболеваний у новорождённых детей. Важным информативным показателем состояния иммунной системы ребенка в периоде адаптации служит уровень продукции цитокинов — полипептидных медиаторов, обеспечивающих взаимосвязь различных систем организма [3].

Выброс про- и противовоспалительных цитокинов, а также белков острой фазы является неспецифической реакцией иммунокомпетентных клеток на антигенный стимул любой природы. При запуске системы цитокинов организм новорожденного постепенно приобретает информацию об окружающем мире, вследствие чего формируется нормэргический иммунный ответ [1].

Одним из факторов приводящих к генерализации инфекционного процесса вследствие дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, к развитию системного воспалительного ответа плода и новорожденного является хроническая инфекция матери. Основная роль в прогрессировании патологических процессов принадлежит нарушению иммунного гомеостаза в системе мать — плацента — плод. На фоне беременности происходит изменения системного и локального цитокинового профилей [2].

Цель исследования: определение цитокинового профиля у новорожденных в раннем периоде адаптации

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено клинико-лабораторное обследование 40 новорожденных: 11 детей с внутриутробными инфекциями (1-я группа), 14 новорожденных с перинатальным поражением ЦНС (2-я группа) и 15 новорожденных перенесших умеренную асфиксию без инфекций и перинатальных поражений ЦНС (3-я группа). Контрольную группу составили 30 здоровых новорожденных с физиологическим течением раннего периода адаптации.

Критериями исключения явились врожденные пороки развития, недоношенность, травматические поражения ЦНС.

Определение уровня медиаторов межклеточного взаимодействия (про- и противовоспалительных цитокинов) в периферической крови (на 3- и 8-е сутки жизни) проводили методом «сэндвич»- вариант твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Использованы тест системы, разработанные в ГосНИИ ОЧБ (С.-Петербург) и производимые фирмой «Цитокин».

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ Statistica for Windows. Цифровые данные обработали на персональном компьютере IBM PC с использованием памяти прикладных программ Microsoft Excell-97. Сведения считали достоверными при условии, когда $t \geq 2$, а $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все дети родились были доношенными, родились в сроке гестации 38-40 недель. Всего было 2 случая рождения двоен, которые отнесены к 3-й группе. На второй этап выхаживания в отделение ранней реабилитации новорожденных были переведены практически все дети 1-й и 2-й группы и 4 новорожденных из 3-й группы. Количество койко-дней, проведенных в стационаре, у детей 1-й и 2-й групп составляло 14 дней. Дети 3-й группы и группы контроля были выписаны домой на 7-8-е сутки жизни. Изучена частота влияния повреждающих факторов. По времени их воздействия на организм плода и новорожденных разделили на внутриутробные и внеутробные (постнатальные) повреждающие факторы. Указанные факторы изучены во всех группах обследования. При клинической оценке состояния новорожденных было установлено, что из 14 внутриутробных факторов повреждения во всех группах преобладают не инвазивные процедуры матерей во время беременности-100% (УЗИ, ЭКГ).

Из последующих других повреждающих факторов для 1-й группы новорожденных установлены наличие инфекций передаваемых половым путем (ИППП), экстрагенитальные заболевания (ЭГЗ) матерей и хроническая внутриутробная гипоксия плода, которые встречаются с одинаковой частотой до 91%.

Новорожденные 2-й группы больше подвергаются воздействию таких повреждающих факторов как, хроническая внутриутробная гипоксия плода (71,5%), обвитие пуповины (64,3%), ЭГЗ матерей (50,0%) и раннее излитие околоплодных вод (42,8%).

Новорожденные после умеренной асфиксии (3-группа) в 36,7% случаев подвержены были воздействию ИППП и ЭГЗ матерей (26,7%), а также длительного периода безводия вследствие раннего излития околоплодных вод (26,7%).

Изучение частоты влияния постнатальных повреждающих факторов на организм новорожденных показал преобладание процедуры вакцинации и фототерапии детей 1-й и 3-й группы с частотой 90,9%, 81,8% и 100%, 30% соответственно. А у новорожденных 2-й группы ведущее место занимают и с одинаковой частотой (71,5%) встречаются такие факторы как, острая тяжелая асфиксия при рождении, реанимационные и инвазивные процедуры.

С учетом влияния вышеуказанных повреждающих факторов на организм новорожденных в период ранней адаптации проведен анализ их цитокинового статуса. Результаты иммунологического обследования детей показали, что характерным признаком для новорожденных первой группы (инфицированные) явилось достоверное повышение уровня IL-6 в 2,2 раза, IL-8 в 2,6 раза и TNF- α в 1,62 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) на 3-е сутки жизни.

Известно, что IL-6 - один из белков межклеточного взаимодействия (цитокинов), секретируемых при воспалении. Он оказывает разнообразное и очень существенное влияние на многие органы и системы организма: кровь, печень, иммунную и эндокринную системы, а также на обмен веществ. Учитывая то, что повышение уровня IL-6 в крови наблюдается при синдроме отмены кортикостероидов, а также при тяжелых воспалительных процессах, инфекциях, травмах, т.е. состояниях, когда может нарушаться секреция вазопрессина (антидиуретического гормона), по его концентрации в крови можно прогнозировать состояние новорожденных в период адаптации.

Высокая концентрация IL-8 при этом свидетельствует об отравлении организма новорожденных этой группы продуктами жизнедеятельности патогенных микроорганизмов, а также нарастания уровня фактора некроза опухоли. В то же время концентрация IFN- γ у этих новорожденных имела тенденцию к нарастанию по сравнению с группой контроля. Это явление свидетельствует об активации функциональной активности клеток моноцитарно-макрофагального звена, относящегося к системе врожденного иммунитета.

Одновременное повышение уровня TNF- α при этом позволяет рассматривать IL-6 и как провоспалительный, и как противовоспалительный цитокин. Это подтверждается в наших исследованиях несколько снижением уровня TNF- α в крови на 8-е дни жизни новорожденных с благоприятным прогнозом к выживанию, что свидетельствует об активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Результаты иммунологического обследования детей 2-й группы (неинфицированных) новорожденных показали

достоверное снижение уровня IL-6 в 1,3 раза, повышение уровня IFN- γ в 1,5 раза. А концентрация IL-8 и TNF- α не отличались от показателей группы контроля на 3-е сутки жизни. На 8-е сутки жизни у новорожденных этой группы с неблагоприятным исходом наблюдалось нарастание уровня IL-6 в 1,3 раза и IFN- γ в 4,2 раза по сравнению группы контроля, и соответственно в 2,0 и 2,7 раза больше чем на 3-е сутки жизни. Клинически у новорожденных данной группы на 8-е сутки развивалась желтуха и лихорадка. Это явление можно рассматривать как результат вторичного вирусного заселения детского организма на фоне компенсаторной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, о чем свидетельствуют нормальные концентрации TNF- α и тенденция к снижению концентрации IL-8 по сравнению группы контроля. А у новорожденных данной группы с благоприятным течением на 8-е сутки наблюдалось повышение концентрации IL-6 в 1,36 раза на фоне снижения IFN- γ в 1,6 раза, что свидетельствует о становлении активной нейро-гуморальной регуляции в организме.

Результаты иммунологического обследования детей 3-й группы (перенесенные умеренную асфиксию) новорожденных показали особенности цитокинового профиля. Так у новорожденных данной группы на 3-е сутки наблюдалось снижение TNF- α и IL-8 в 2 раза по сравнению группы контроля, а концентрации IFN- γ и IL-6 были на уровне контрольных значений. А у новорожденных-двоен этой группы на 3-е сутки повышение уровня TNF- α в 2,8-3,5 раза, IFN- γ в 1,7-1,8 раза, IL-6 в 1,8-2,3 раза и IL-8 в 2,3-2,5 раза по сравнению группы контроля. Уже на 8-е сутки жизни выявлено нормализация изученных параметров крови до контрольных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют заключить, что цитокиновый статус новорожденных зависит от частоты влияния повреждающих факторов. Для новорожденных с внутриутробными инфекциями под влиянием вакцинации, инвазивных манипуляций и фототерапии в период ранней адаптации наблюдается высокое содержание уровня IL-6, IL-8 TNF- α в венозной крови. Нормализация уровня TNF- α и IL-8 на фоне повышенного содержания IL-6 на 8-е сутки жизни свидетельствует о благоприятном прогнозе перинатальной патологии инфекционного генеза.

Для новорожденных с перинатальной патологией неинфекционного генеза (перинатальное поражение ЦНС при острой тяжелой асфиксии, с показаниями к проведению реанимационных и инвазивных процедур), прогностическими маркерами являются IFN- γ и IL-6. Одновременное повышение их концентрации свидетельствует о неблагоприятном исходе. Благоприятным прогностическим критерием для новорожденных с перинатальным поражением ЦНС является достоверное снижение IFN- γ на фоне повышенной концентрации IL-6 на 8-е сутки жизни, что свидетельствует об активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и начала формирования адаптивного иммунитета.

Для новорожденных-двоен в ответ на вакцинацию характерно повышение уровня TNF- α в 2,8-3,5 раза, IFN- γ в 1,7-1,8 раза, IL-6 в 1,8-2,3 раза и IL-8 в 2,3-2,5 раза по сравнению группы контроля на 3-е сутки жизни и нормализация изученных параметров крови до контрольных значений на 8-е сутки жизни.

Литература:

1. Межирова Н.М., Данилова В.В., Овчаренко С.С. Патофизиологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа// журнал «медицина неотложных состояний» 1-2(32-33) 2011.
2. Про- и противовоспалительные медиаторы у новорожденных с перинатальной патологией Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, И.А. Газиева, С.В. Бычкова, Е.В. Занина, Б.Т. Чарипова// Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:66–70.
3. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление 2004; 3: 2: 16—23.