

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВ ПРИ СИНДРОМЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Ш. Т. Мухамедова, Ш. А. Гайбиева

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Ключевые слова: цитокиновый профиль, новорожденные, инфекционные заболевания, адаптационный период.

Таянч сўзлар: цитокинлиги профиль, янги туғилган чақалоқлар, инфекция касалликлари, адаптация даври.

Key words: cytokine profile, newborns, infectious diseases, adaptation period.

Авторами выявлено содержание цитокинов в крови при различных инфекционных и неинфекционных патологиях перинатального периода новорожденных. Исследования показали повышение уровня IL-6, IL-8 TNF в крови младенцев с внутриутробной инфекцией. У младенцев с перинатальной патологией неинфекционного происхождения IFN-γ и IL-6 являются многообещающими маркерами. Одновременное повышение уровня этих цитокинов в крови является критерием тяжести патологии.

ЧАҚАЛОҚЛАР ТИЗИМЛИ ЯЛЛИҒЛАНИШ ЖАВОБ СИНДРОМИДА ЦИТОКИНЛАР КЎРСАТКИЧИНИНГ ТАШҲИСИЙ АҲАМИЯТИ

Ш. Т. Мухамедова, Ш. А. Гайбиева

Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон

Муаллифлар томонидан янги туғилган чақалоқларнинг турли инфекция ва ноинфекцион перинатал давр патологияларида қонда цитокинлар кўрсаткичлари аниқланган. Текширишлар натижасида ҳомила ичи инфирцираниш ҳолати аниқланган чақалоқлар қонида IL-6, IL-8 TNF-α ортганлиги аниқланган. Ноинфекцион генезли перинатал патологияли чақалоқларда эса IFN-γ и IL-6 истикболни белгиловчи маркерлар ҳисобланади. Бу цитокинлар кўрсаткичларининг қонда бир вақтда кўтарилиши патологиянинг оғирлик меъзони ҳисобланади.

DIAGNOSTIC VALUE OF CYTOKINE PARAMETERS IN SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME IN NEWBORNS

Sh. T. Mukhamedova, Sh. A. Gaybieva

Bukhara state medical institute, Bukhara, Uzbekistan

The authors conducted a study on the cytokine status of newborns with perinatal infections and non infectious disease in newborns. It was found that newborns with intrauterine infections are characterized by high levels of IL-6, IL-8 TNF-α in venous blood. IFN-γ and IL-6 are prognostic markers for newborns with perinatal pathology of non-infectious origin. Simultaneous increase in their concentration indicates an unfavorable outcome.

Актуальность. Проблема охраны здоровья матери и ребенка находится в центре внимания ученых всего мира. Первые 28 дней жизни - период новорожденности, является наиболее уязвимым временем для выживания ребенка [8]. Дети сталкиваются с наивысшим риском смерти в первый месяц жизни при среднем общем показателе 18 смертей на 1000 живорождений в 2017 году [6, 9].

Причиной большинства случаев смерти среди новорожденных выступают преждевременные роды, осложнения интранатального периода (родовая асфиксия или отсутствие дыхания при рождении), инфекции и врожденные пороки в патогенезе которых лежит синдром системного воспалительного ответа [1,2].

Материалы и методы исследования. Проведено клинико-иммунологическое обследование 60 детей с инфекциями и неинфекционными патологиями. Контрольную группу составили 30 здоровых новорожденных с физиологическим течением раннего периода адаптации. Все дети родились доношенными в сроке гестации 38-40 недель. Всего было 2 случая рождения двоен, которые отнесены к 1-й группе. В период ранней и поздней адаптации проведен анализ крови и мочи на цитокины. Иммунологические исследования крови больных детей проводились в лаборатории иммуноморфологии института иммунологии и геномики человека АН РУз. Изучены показатели цитокинового (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, ИНФγ) статуса в

крови. Анализы крови взяты в раннем (до 7-х суток жизни) и позднем (с 8-го по 28 –го дня жизни) неонатальном периоде адаптации. Определение уровня цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИНФ γ) в сыворотке крови и моче проведено методом ИФА согласно прилагаемой инструкции. Использовались тест наборы «Цитокин» (СПб, Россия). Критериями исключения явились врожденные пороки развития, недоношенность, травматические поражения ЦНС.

Обсуждение: Результаты иммунологического обследования детей 1-й группы (неинфицированных) новорожденных показали достоверное повышение в крови уровня TNF- α в 1,5 раза, IFN- γ в 1,8 раза и IL-6 в 2,5 раза ($P<0,05$) (табл. 1).

Таблица 1.

**Содержание цитокинов в крови новорожденных
с неинфекционными перинатальными патологиями**

Цитокины	Здоровые новорожденные		Ранний неонатальный период (n=30)		Поздний неонатальный период (n=32)	
	Min-max	Среднее	Min-max	Среднее	Min-max	Среднее
TNF- α	21,1-61,11	39,0 $\pm$ 2,78	46,3-73,74	60,4 $\pm$ 1,6***	5,39-76,32	27,6 $\pm$ 3,8*
INF- γ	20,62-53,31	38,7 $\pm$ 2,26	58,3-79,78	71 $\pm$ 1,01***	20,21-208,43	65,7 $\pm$ 9,8**
IL-6	42,61-64,98	56,9 $\pm$ 1,20	82,3-1122,1	136,9 $\pm$ 34,1*	35,42-88,68	61,9 $\pm$ 2,9
IL-8	10,2-114,61	60,7 $\pm$ 6,74	43,02-62,21	53,9 $\pm$ 0,89	6,01-165,19	45,6 $\pm$ 10,4

Примечания: * - различия относительно данных группы здоровых значимые (* - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$)

А концентрация IL-8 имела незначимую тенденцию к снижению по отношению контролю в ранний неонатальный период жизни.

Известно, что TNF- α как многофункциональный провоспалительный цитокин стимулирует продукцию IL-6, IL-8, INF- γ , активирует лейкоциты и является одним из важных факторов защиты от внутриклеточных паразитов и вирусов. Избыточная его продукция вызывает расстройства гемодинамики (снижает сократимость миокарда, минутный объем крови, диффузно увеличивает проницаемость капилляров), цитотоксический эффект на клетки организма. Он основной стимулятор для нейтрофилов и эндотелиальных клеток, для их адгезии и дальнейшей миграции лейкоцитов, пролиферации фибробластов и эндотелия при заживлении раны [7].

Установленное достоверное повышение концентрации TNF- α в крови в ранний неонатальный период у новорожденных неинфекционной группы доказывает его корреляцию с тяжестью проявления основного заболевания.

Важной его особенностью является генерация активных форм кислорода и окиси азота. TNF- α может ликвидировать не только клетки опухоли, но и клетки, поражённые вирусом, а также тормозит эритро-, миело- и лимфопоэз, но оказывает радиозащитный эффект [3, 5].

Клинически у новорожденных данной группы в ранний неонатальный период преобладали симптомы дыхательной недостаточности, а также церебрального и сердечно-сосудистого нарушения кровообращения.

Индикатором благоприятного течения ССВО у неинфицированных новорожденных в наших исследованиях выступает TNF- α в крови. С достоверным снижением уровня TNF- α в крови в позднем неонатальном периоде до 27,6 $\pm$ 3,8 пг/мл против группы здоровых - 39,0 $\pm$ 2,78 пг/мл ($P<0,05$) отмечается нормализация уровня IL-6 до контрольных значений, и тенденция к снижению концентрации IL-8 по отношению к контролю.

Однако, концентрации INF- γ в крови достоверно была повышена как в раннем, так и в позднем периоде адаптации новорожденных неинфицированной группы, соответственно - 71,1 $\pm$ 1,01 пг/мл и 65,7 $\pm$ 9,8 пг/мл против контрольных значений - 38,7 $\pm$ 2,26 пг/мл ($P<0,001$).

Повышенная концентрация INF- γ в крови новорожденных неинфицированной группы в наших исследованиях свидетельствует об ответной реакции организма новорожденных на

бактерии, вирусы, низкомолекулярные химические и/или лекарственные средства.

Вполне вероятно развитие вторичной инфекции у новорожденных с перинатальной патологией неинфекционного генеза которые больше подвергаются воздействию повреждающих медицинских факторов- проведению реанимационных процедур с инвазивными манипуляциями.

Таким образом, прогностическими маркерами ССВО у новорожденных являются TNF- α , IFN- γ и IL-6 в крови. Одновременное повышение их концентрации в крови свидетельствует о неблагоприятном исходе.

С учетом влияния инфекционных повреждающих факторов на организм новорожденных в период ранней адаптации проведен анализ крови на цитокины.

Результаты иммунологического обследования детей 2 группы показали, что характерным признаком для новорожденных этой группы (инфицированные) явилось достоверное повышение уровня IL-6 в раннем неонатальном периоде - $77,5 \pm 4,1$ пкг/л ($p < 0,001$) против контроля - $56,9 \pm 1,2$ пкг/л, что в 1,4 раза больше, и INF- γ в 1,7 раза (до $65,5 \pm 2,6$ против контроля - $38,7 \pm 2,3$). IL-8 в этом периоде был на уровне значений здоровой группы, а TNF- α имеет достоверную тенденцию к снижению до $31,1 \pm 0,7$ по отношению контроля- $39,0 \pm 2,8$ ($p < 0,01$) (табл. 2).

Таблица 2.

Содержание цитокинов в крови новорожденных с инфекциями

Цитокины	Здоровые новорожденные		Ранний неонатальный период (n=30)		Поздний неонатальный период (n=30)	
	Min-max	Среднее	Min-max	Среднее	Min-max	Среднее
TNF- α	21,1-61,1	$39,0 \pm 2,8$	21,7-8,1	$31,1 \pm 0,7^{**}$	9,97-32,6	$18,4 \pm 1,5^{***}$
INF- γ	20,6-53,3	$38,7 \pm 2,3$	50,3-86,6	$65,5 \pm 2,6$	20,8-59,6	$38,8 \pm 2,2$
IL-6	42,6-64,9	$56,9 \pm 1,2$	50,1-108,6	$77,5 \pm 4,1^{***}$	32,1-68,3	$52,2 \pm 2,0^*$
IL-8	10,2-114,6	$60,7 \pm 6,7$	50,1-65,7	$59,4 \pm 0,9$	0,21-68,7	$35,8 \pm 4,4^{**}$

Примечание: * - различия относительно данных группы здоровых значимые (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

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.

Современная литература гласит о том, что IL-8 продуцируется под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, главным образом под действием TNF. От концентрации TNF- α зависят биологические его эффекты. В низких концентрациях он действует в месте своего «рождения», как пара- и аутокринный регулятор иммунновоспалительной реакции против травмы или инфекции [4].

В наших исследованиях имеющееся нормальная концентрация IL-8 в крови у новорожденных с инфекциями в раннем неонатальном периоде свидетельствует об острой фазе ССВО и об отсутствии ответной реакции организма новорожденных этой группы на продукты жизнедеятельности патогенных микроорганизмов, что поддерживается достоверным снижением уровня TNF- α .

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.

Следовательно, для новорожденных с инфекциями в период ранней адаптации характерно высокое содержание уровня IL-6 и IFN- γ в венозной крови, что свидетельствует об ответной реакции организма не только на инфекционный фактор, но и на вакцинацию, инвазивных и неинвазивных манипуляций, фототерапию.

В период поздней адаптации с благоприятным исходом у новорожденных с инфекциями отмечается нормализация уровня IL-6 и IFN- γ до $52,2 \pm 2,0$ пг/мл ($P < 0,05$) и $38,8 \pm 2,2$ пг/мл соответственно, что идентично контролю.

Установлено 2-х кратное достоверное снижение уровня TNF- α и IL-8 в крови в период поздней адаптации у новорожденных при благоприятном прогнозе перинатальной патологии инфекционного генеза, что доказывает ответную реакцию организма новорожденных не только на инфекции, но и на другие повреждающие факторы, как манипуляционные процедуры.

Следовательно, цитокины способны регулировать активность воспалительного процесса. Изучение их концентрации в динамике повышает эффективность диагностики и определяет прогноз течения инфекционных заболеваний у новорожденных. Данная тактика важна и при оценке эффективности антивирусных средств.

Использованная литература:

1. Анализ корреляции между воспалительными параметрами и тяжестью сепсиса, вызванного бактериальной инфекцией кровотока у больных сепсисом. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. - 2015 jun; - Том 27, № 6. - P. 448-453. Doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.007.
2. Ешмоллов С. Н., Ситников И. Г., Мельникова И. М. Цитокины ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей // Детские инфекции 2018. том 17, № 1, с. 17-22
3. О.Г. Крючкова., Великанова Е.А., Григорьев Е.О. Диагностические аспекты системной воспалительной реакции при раннем неонатальном сепсисе. Вестник анестезиологии и реаниматологии, 2015. Т 12. № 6. С 68-78.
4. Тусупкалиев Б. Т., Жумалина А. К., Жекеева Б.А, Заваленная О.В., Байжанова Р.М. Клинический хориоамнионит в условиях V: профиль цитокинов в плазме пуповинной крови в контексте системной воспалительной реакции матери // Вестник КазНМУ № 4, 2015 с 72-75
5. Burtis C., Ashwood E., Bruns D/ Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics/ 2006/ Elsevier Inc./ pp. 702 – 708].
6. Chernevskaya E.A., Beloborodova N.V., Tsydenzhapov E.T. Biomarkers of infections in critical conditions in children. Российский вестник № 2, 2011. с. 90-94.
7. Reduced TNF- α response in preterm neonates is associated with impaired nonclassic monocyte function Lukas Wisgrill, Alina Groschopf, Elisabeth Herndl, Kambis Sadeghi, Andreas Spittler, Angelika Berger and Elisabeth Föörster-Waldl / Journal of Leukocyte Biology Volume 100, September 2016. P 607-612.
8. Romero R, Chaemsaitong P, Docheva N, Korzeniewski S J, Tarca A L, Bhatti G, Xu Z, Kusanovic J P, C haiyasit N, Dong Z, Yoon B H, Hassan S S, Chaiworapongsa T, Yeo L, Kim Y M. J Perinat Med. 2016 Nov 9;11 (11):e0165229. doi: 0.1371/journal.pone.0165229.