

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ СЕПСИСА У МЛАДЕНЦЕВ

А.М. ШАМСИЕВ, Д.Т. РАББИМОВА, А.В. АЛИМОВ

Самаркандский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ЧАҚАЛОҚЛАРДА СЕПСИС КАСАЛЛИГИНИ ШАҚЛЛАНТИРИШДА ЦИТОКИНЛАР АҲАМИЯТИНИ ЎРГАНИШ

А.М. ШАМСИЕВ, Д.Т. РАББИМОВА, А.В. АЛИМОВ

Самарканд Давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд

THE ROLE OF CYTOKINES IN THE FORMATION OF SEPSIS IN INFANTS

A.M. SHAMSIEV, D.T. RABBIMOVA, A.V. ALIMOV

Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand

Сепсис билан беморларда цитокинлар миқдори таҳлил қилинди. Сепсис билан беморларда TNF α цитокин қиймати маҳаллий инфекция билан беморлардаги натижалар билан солиштириши мумкин, лекин цитокин IL-1Ra миқдори органлар сонига қараб ошади: шикастланган 3-4 ва 4дан кўпроқ органлари зарарланганда кескин ортади. Патологик жараёнда IL-1Ra/TNF α нисбати ўрганиб чиқилганда 2-орган зарарланган сепсис билан беморларда ва маҳаллий инфекцияда бу кўрсаткич фарқ қилмайди, лекин патологик жараёнида жалб қилинган органлар ортиб бориши билан, тез ортади.

Калим сўзлар: чақалоқлар, сепсис, цитокинлар иммун тизими.

Analysis of cytokine content depending on the amount organs involved in the pathological process - Authority 2, 3-4 body 4 more bodies cytokine TNF α level in sepsis increases regardless of the number of affected organs, and its values are comparable with results in local infection, whereas anti-inflammatory cytokine IL-1Ra differences between groups of organ dysfunction: significantly increases as organ involvement in the pathological process. The ratio of IL-1Ra / TNF α with a 2-organ damage is not distinguishable from this figure at local infection, whereas the further involvement of authorities in the pathological process, rapidly increases.

Key words: babies, sepsis, cytokines, immune system.

Актуальность исследования. С момента рождения человек сталкивается с многочисленными и разнообразными микроорганизмами, которые присутствуют во вдыхаемом воздухе, воде и пище, а также населяют кожу, слизистые оболочки ЖКТ, респираторного тракта, мочеполовой системы и образуют внутреннюю микрофлору организма [3, 6]. Однако формирование инфекционного процесса ограничивают комплексные механизмы противоинфекционного иммунитета, полноценная функциональная активность которых минимизирует развитие заболевания. Кроме того, необходимы определенные условия для трансформации банальной инфекции в сепсис, когда вследствие системного воспаления запускаются многочисленные каскады иммунных реакций, происходит дисрегуляция свертывающей-противосвертывающей систем, возникает дисфункция сердечно-сосудистой системы, формируются различные варианты метаболических нарушений [1, 4]. Конечной стадией всех реакций является гибель клеток либо вследствие некроза (деструкция клеточной мембраны, органелл, ядра), либо в результате апоптоза (запрограммированной гибели клетки, происходящей с энергетическими затратами) [2].

На макроорганизменном уровне такие изменения проявляются функциональной органной недостаточностью, шоком и, в конечном итоге, гибелью организма [2, 5]. В последние годы удалось выявить многие биологически активные ве-

щества, принимающие участие в развитии сепсиса, одним из них являются цитокины, представляющие собой гетерогенную группу полипептидов или гликопептидов, которые принимают участие в воспалительных и аллергических процессах, пролиферации, дифференцировке и росте клеток, гемопоэзе [6]. Секретция цитокинов происходит в ответ на экзогенный стимул им принадлежит центральная роль в каскаде реакций, возникающих в рамках сепсиса и ССВО [5, 7].

Основным источником цитокинов при инфекционном процессе становятся клетки «первичного очага инфекции». При нетяжелом течении инфекционного процесса воспалительная реакция ограничивается только пораженным органом, то есть защитная роль противовоспалительных цитокинов проявляется тогда, когда эти медиаторы работают локально, в очаге воспаления. При генерализации процесса возрастает концентрация цитокинов в системном кровотоке, усугубляющая «иммунный диссонанс» и приводящая к формированию полиорганной недостаточности.

Появились новые данные об участии цитокин-опосредованных механизмов формирования иммунной недостаточности при инфекционно-воспалительном процессе. Указывается, что баланс между про- и противовоспалительными цитокинами определяет характер течения и исход гнойно-септических заболеваний, а также предопределяет развитие системной воспалительной реакции. В то же время, в литературе имеются

единичные клинические наблюдения и прямые доказательства взаимосвязи между характером иммунных нарушений и изменениями цитокинового баланса при сепсисе у детей.

Целью исследования явилось определение роли цитокинов в формировании сепсиса у младенцев.

Материал и методы исследования. Под нашим наблюдением находились 246 детей в возрасте от 1 мес до 1 года с инфекционно-воспалительными заболеваниями. Из них 163 младенца с сепсисом, и 83 больных с локальной инфекцией. Концентрацию рецепторного антагониста интерлейкина 1 (IL1Ra) и фактора некроза опухоли TNFα в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментных тест-систем производства «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Результаты и их обсуждение. Сравнительная оценка содержания цитокинов в сыворотке крови больных в сформированных группах показала, что концентрация TNFα достоверно повышена и в группе детей с локальной инфекцией и при сепсисе ($p < 0,001$ в обоих случаях). Достоверно увеличена в этих группах и концентрация рецепторного антагониста IL-1Ra, представляющая группу медиаторов с противовоспалительными свойствами. Было интересным проанализировать соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в развитии септического процесса, в связи, с чем рассмотрели соотношения IL-1Ra/ TNFα. Отмечалось увеличение этого показателя в более чем 2,3 раза у детей при сепсисе, по сравнению со здоровыми свидетельствующее о смещении цитокинового баланса в сторону противовоспалительных медиаторов. Выявленная прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем IL-1Ra и CD8⁺ T-

лимфоцитами ($r=0,65$) свидетельствует о преобладании иммуносупрессорных реакций у исследованных нами больных сепсисом, а это означает, что выявленный цитокиновый профиль с преобладанием провоспалительных цитокинов инициирует иммунодепрессию у детей с сепсисом.

В случаях с локальными воспалительным процессом, несмотря на то, что концентрация IL-1Ra и TNFα также были достоверно выше, чем у здоровых, их соотношение IL-1Ra/TNFα сохранялось на уровне верхней границы нормативного диапазона.

С целью определения роли цитокинов в формировании полиорганной недостаточности при сепсисе у младенцев нами проведен анализ содержания цитокинов в зависимости от количества органов вовлеченных в патологический процесс 2 –органа, 3-4 органа, более 4 органов.

Из таблицы видно, что уровень цитокина TNFα при сепсисе повышается независимо от количества пораженных органов и его значения сопоставимы с результатами при локальной инфекции, тогда как противовоспалительный цитокин IL-1Ra различим между группами органов дисфункций: достоверно повышается по мере вовлечения органов в патологический процесс. Соотношение IL-1Ra/ TNFα при 2-х органах поражении не различимо от этого показателя при локальной инфекции, тогда как при дальнейшем вовлечении органов в патологический процесс, динамично повышается.

Выводы. Таким образом, определение уровня цитокинов у детей больных сепсисом подразумевает возможность использования их в качестве индикаторов интенсивности воспаления.

Таблица 1.

Уровень цитокинов при системной и местной воспалительной реакции

Показатели	Здоровые $n=18$	Сепсис	Локальная инфекция.
TNFα (пкг/мл)	38,3±9,4	120,8±13 $p1 < 0,001$	96,4±12 $p1 < 0,001$
IL-1Ra (пкг/мл)	224±36	1785±164 $p1, p2 < 0,001$	814±156 $p1 < 0,001$
IL-Ra/TNFα	7±2,8	16,3±1,3 $p1 < 0,001$	8,9±1,4 $p1 < 0,01$

Таблица 2.

Уровень содержания цитокинов при сепсисе в зависимости от органной недостаточности

Органная дисфункция	TNFα (пкг/мл)	IL-1Ra(пкг/мл)	IL1Ra/TNFα
Без дисфункции органов (локальная инфекция)	96,4±12	814±156,3	8,9±1,4
2 –органа	98,9±8,2	1215±36,9 $p1 < 0,02$, $p2, p3 < 0,001$	12,8±1,2 $p1, p2 < 0,05$,
3-4 органа	126,3±14,3	1803±64,5 $p3 < 0,05$	15,7 ± 0,8 $p1 < 0,001$, $p3 < 0,05$
более 4 органов	117,2±67,0	2043±86,3 $p1 < 0,001$	17,8±2,1 $p1 < 0,05$

Примечание: $p1$ – в сравнении с локальной инфекцией,

$p2$ – в сравнении с дисфункцией 3-4 органа, $p3$ – в сравнении с дисфункцией более 4 органов

Кроме того, вытекает важный в практическом отношении вывод: невозможно восстановить адекватную функциональную активность иммунокомпетентных клеток без нормализации концентрации цитокинов с купированием генерализации воспалительного процесса. В связи с этим, одним из путей улучшения иммунного статуса больных детей с полиорганной недостаточностью при сепсисе может быть достигнуто за счет элиминации цитокинов и эндотоксинов из организма, т.е. проведением адекватной детоксикации.

Литература:

1. Володин Н.Н. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей Текст. /Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева, А.С. Симбирцев // Int. J. on Immunorehabilitation. 2000. Vol. 2, № 1.-Р.175 - 185.
2. Давлатов С. С. Гибридные технологии в лечении эндотоксикоза у больных гнойным холангитом //Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2013. – С. 19.
3. Извекова И.Я. Клинические и иммунопатогенетические закономерности генерализованных инфекций перинатального и раннего постнатального периодов. Автореф д.м.н. Новосибирск 2005 23 с.
4. Краснов М.В., Краснов В. М. Сепсис у детей раннего возраста: современные критерии диагноза и принципы лечения //Практическая медицина. – 2010. – №. 40.
5. Самсыгина Г.А. Сепсис Текст. / Г.А. Самсыгина, М.В. Дегтярева // Неонатология: национальное руководство. М., 2007. - С. 673-687.
6. Семинский И.Ж. и др. Роль цитокинов в патогенезе заболеваний (сообщение 1) //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. Т.131. № 8.

7. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого анатомическая диагностика. Текст.: практическое руководство / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. - М.: Литтерра, 2006. - 176 с.
8. Черных Е.Р., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса //Мед. Иммунология.-2001.-Т.3,№3.-С.415-429.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ СЕПСИСА У МЛАДЕНЦЕВ

А.М. ШАМСИЕВ,

Д.Т. РАББИМОВА, А.В. АЛИМОВ

Самаркандский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

Проведен анализ содержания цитокинов в зависимости от количества органов вовлеченных в патологический процесс 2 –органа, 3-4 органа, более 4 органов Уровень цитокина TNFα при сепсисе повышается независимо от количества пораженных органов и его значения сопоставимы с результатами при локальной инфекции, тогда как противовоспалительный цитокин IL-1Ra различим между группами органных дисфункций: достоверно повышается по мере вовлечения органов в патологический процесс. Соотношение IL-1Ra/ TNFα при 2-х органных поражениях не различимо от этого показателя при локальной инфекции, тогда как при дальнейшем вовлечении органов в патологический процесс, динамично повышается.

Ключевые слова: младенцы, сепсис, цитокины, иммунная система.