

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЦИТОКИНОВАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПНЕВМОНИЕЙ И РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

МАСТАЛИЕВ Я.К.¹, НАДИРЛИ З.О.¹, БАБАЕВА А.А.¹, МЕХТИЕВА А.А.¹,
МУСТАФАЕВА С.Ю.²

¹Научно-Исследовательский Институт Педиатрии им. К.Я. Фараджевой,

²Кафедра детских болезней АМУ (Баку, Азербайджан)

Ключевые слова: новорожденные, пневмония, респираторный дистресс синдром (РДС), цитокины, иммунная система.

Респираторный дистресс синдром у недоношенных и пневмония новорожденных является наиболее частыми причинами развития критических состояний. [1,2,3,4,5].

Применение метода искусственной вентиляции легких является, несомненно, эффективным способом спасения новорожденных, но с другой стороны является фактором риска по развитию инфекционно-воспалительных осложнений [6]. Бактериальные осложнения носят, как правило, нозокомиальный характер, то есть, обусловлены госпитальным инфицированием новорожденных.

Рядом исследователей установлено, что высокая степень частоты развития бактериальных осложнений у новорожденных с РДС находящихся на ИВЛ, связана с действием неинфекционных перинатальных факторов, влиянием интенсивной терапии и особенностями иммунного статуса [1,2,3,4,5].

Представляется важным ответить на вопрос, имеются ли различия в цитокиновом статусе и иммунных нарушениях у новорожденных с пневмонией и РДС с целью дальнейшей разработки принципиально

новых концептуальных подходов к профилактике и терапии бактериальных осложнений.

В связи с этим, представляется актуальным выявление особенностей функционирования цитокиновой и иммунной системы у доношенных новорожденных с пневмонией и недоношенных с РДС и для уточнения характера и тяжести нарушений, так и с целью решения вопроса о целесообразности определенного подхода для проведения комплекса реабилитации [8, 9, 10, 11,12].

В исследовании включены дети с гестационным возрастом от 27 до 35 недель.

Обследованию подвергались 35 больных детей – недоношенных новорожденных.

В 90% случаев признаки тяжелой дыхательной недостаточности появились сразу после рождения, у 10 % детей в ближайшие часы после рождения, что являлись показаниями к проведению ИВЛ.

Цель: оценить полученные цитокиновые и иммунологические показатели для выявления характера тяжести патологического процесса позволяющего провести необходимую корреляцию и оптимизировать базисную терапию у этой группы пациентов.

Всем новорожденным с респираторной патологией проводилась стандартная терапия в условиях отделения реанимации.

Решая поставленные задачи, нами были проведены сравнительный анализ среднестатистических параметров цитокинового и иммунного статуса при первичном обследовании этих детей. Выявленные особенности цитокинового статуса представлены в таблице 1.

Не безинтересно, что у новорожденных с пневмонией определялось достоверно высокое содержание ИЛ-6 по сравнению с недоношенными новорожденными с РДС (29.63 ± 0.48 пг/мл против 21.31 ± 0.66 пг/мл) ($p_1 < 0.001$).

Другой по значимости провоспалительный показатель ФНО- α у недоношенных новорожденных с РДС по сравнению с контрольной группой хоть был значительно достоверно завышенным, а у детей новорожденных с пневмонией оказался хоть меньшим (34.00 ± 0.81 пг/мл против 40.62 ± 1.46 пг/мл, соответственно) отмечаемые статистические цифры диктует о достоверности полученных данных ($p_1 < 0.001$).

Противовоспалительный интерлейкин: ИЛ-4 определялся у новорожденных с пневмонией. Установлено, что он отличается от показателей новорожденных с РДС-ом (1.35 ± 0.02 пг/мл против 1.90 ± 0.06 пг/мл) ($p_1 < 0.001$).

Сравнивая другой показатель из противовоспалительных интерлейкинов- ИЛ-10 обнаружили,

что у новорожденных с пневмонией он повышен 13.49 пг/мл, а у детей недоношенных новорожденных с РДС-ом равнялся 14.03 ± 0.66 пг/мл ($p_1 > 0.05$), то есть достоверных различий не обнаружено.

Нами проведен сравнительный анализ цитокиновых показателей у новорожденных детей с пневмонией и РДС-ом при поступлении и выписке больных со стационара.

Как видно из выше проведенной таблицы хоть показатели ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10 уменьшается при улучшении состояния больных пневмонией (18.24 ± 1.14 пг/мл, 29.95 ± 1.0 пг/мл, 5.80 ± 0.47 пг/мл против 29.63 ± 0.48 пг/мл; 34.00 ± 0.81 пг/мл; 13.49 ± 0.51 пг/мл, соответственно) ($p_0 < 0.001$; $p_0 < 0.01$ $p_0 < 0.001$). Кроме одного противовоспалительного интерлейкина (ИЛ-4) с нерезким повышением концентрации (2.31 ± 0.18 пг/мл против 1.35 ± 0.02 пг/мл, $p_0 < 0.001$).

А у недоношенных детей с РДС-ом получили следующие результаты: (ИЛ-6 $14,21 \pm 0,94$ пг/мл, ФНО- α $23,10 \pm 1,03$ пг/мл, ИЛ-10 $9,29 \pm 0,43$ пг/мл против $21,31 \pm 0,66$ пг/мл, $40,62 \pm 1,46$ пг/мл, $14,03 \pm 0,66$ пг/мл соответственно) ($p_0 < 0,001$; $p_0 < 0,001$; $p_0 < 0,001$).

Здесь противовоспалительный интерлейкин (ИЛ-4) отличился от выше перечисленных интерлейкинов, содержанием в крови оказался $2,98 \pm 0,19$ пг/мл против $1,90 \pm 0,06$ пг/мл, $p_0 < 0,001$.

Резюмируя выше изложенное, можно заключить что полная нормализация не происходит.

Таблица 1

Содержание интерлейкинов у новорожденных детей с пневмонией и недоношенных детей с РДС-ом.

Заболевания	Периоды болезни	İL-6, пг/мл	İL-4, пг/мл	ФНО-α, пг/мл	İL-10, пг/мл
		n=15		n=20	
Пневмония	Начало болезни	29,63±0,48 (27-33,2)	1,35±0,02 (1,2-1,48)	34,00±0,81 (28,5-40,3)	13,49±0,51 (10,7-16,7)
	Выздоровление	18,24±1,14 (10-26,5) p<0,001 p ₀ <0,001	2,31±0,18 (1,5-4) p<0,001 p ₀ <0,001	29,95±1,0 (23,4-39,3) p<0,001 p ₀ <0,01	5,80±0,47 (2,95-10,9) p<0,001 p ₀ <0,001
РДС	Начало болезни	21,31±0,66 (16,8-25)	1,90±0,06 (1,6-2,38)	40,62±1,46 (27,6-50,5)	14,03±0,66 (8,65-17,7)
	Выздоровление	14,21±0,94 (9,73-19,3) p<0,001 p ₀ <0,001 p ₁ <0,001	2,98±0,19 (2,07-4) p<0,001 p ₀ <0,001 p ₁ <0,001	23,10±1,03 (16,8-30,7) p<0,001 p ₀ <0,001 p ₁ <0,001	9,29±0,43 (6,52-12,9) p<0,001 p ₀ <0,001 p ₁ >0,05
Контрольная группа		n=23		n=20	
n=43		5,05±0,16 (3,51-6,47)	2,19±0,08 (1,22-2,56)	4,51±0,28 (2,25-6,49)	5,51±0,30 (3,28-7,91)

Примечание:

p- статистическая значимость разницы с показателями контрольной группы

p₀- статистическая значимость разницы с показателями до лечения

p₁- статистическая значимость разницы с показателями группы 1

Используя динамику содержания ИЛ-6, ФНО-α можно контролировать течение пневмонии и РДС у детей новорожденных.

Уровень ИЛ-10 все время остается высоким, что свидетельст-

вует о благоприятном течении заболевания.

Выявленные нарушения (ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-4, ИЛ-10) свидетельствует о важной роли их в патогенезе дыхательных расстройств у недоно-

шенных новорожденных РДС-ом и пневмонии доношенных детей.

Функциональные особенности иммунного статуса у новорожденных доношенных с пневмонией и недоношенных детей с РДС-ом представлены в таблице №2,3

Как следует из таблицы 3 у новорожденных недоношенных с

РДС-ом регистрировались более достоверные снижения процентного содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов по сравнению у новорожденных с пневмонией ($41.8 \pm 0.8\%$, $30.1 \pm 0.8\%$, $7.53 \pm 0.57\%$ против $43.7\% \pm 0.6\%$, $34.5 \pm 0.7\%$, $7.69 \pm 0.64\%$, соответственно) ($p_1 > 0.05$; $p_1 < 0.001$; $p_1 > 0.05$) (Таб.2-3)

Таблица 2

Параметры иммунного статуса у новорожденных с пневмонией (n=15)

Показатели	Контрольная группа n=20	Периоды заболевания		P	P ₀
		Начало болезни	Выздоровление		
Т-лимфоциты, %	59,0±0,6	43,7±0,6 (40-48)	49,6±0,8 (44-54)	<0,001	<0,001
Т-хелпер, %	40,6±0,8	34,5±0,7 (31-39)	36,0±0,7 (33-42)	<0,001	>0,05
Т-супрессор, %	20,5±0,7	9,2±0,8 (3-16)	13,6±1,0 (7-20)	<0,001	<0,01
T _{хелпер/супрессор}	2,03±0,08	4,62±0,71 (2-12,33)	2,94±0,31 (1,70-6,0)	<0,001	<0,05
В-лимфоциты %	22,5±0,8	7,69±0,64 (4-12)	9,31±0,62 (6-14)	<0,001	>0,05
IgA г/л	1,46±0,073	0,346±0,079 (0,07-0,8)	0,343±0,081 (0,1-0,9)	<0,001	>0,05
Ig M г/л	1,04±0,4	0,620±0,077 (0,22-1,01)	1,351±0,074 (0,94-1,81)	<0,001	<0,001
Ig G г/л	8,42±0,15	5,60±0,39 (3,3-8)	6,10±0,39 (3,41-8,41)	<0,001	>0,05
C ₃ мг/дл	105±3,8	39,3±0,5 (36,2-41,7)	42,7±0,6 (40,2-47,2)	<0,001	<0,001
C ₄ мг/дл	18,5±1,5	19±0,1 (18-19,6)	18,7±0,7 (12-20,8)	>0,05	>0,05

При этом если у детей с РДС отмечается менее снижение Т-супрессоров, а более выраженным выглядит иммунорегуляторный индекс (Т_{хелперы}/Т_{супр}) чем новорожденные с пневмонией ($11,7 \pm 0,8\%$, $2,75 \pm 0,19$ против $9,2 \pm 0,8\%$, $4,62 \pm 0,71$) ($p_1 > 0,05$; $p_1 < 0,05$).

Таким образом, у детей РДС-ом регистрируется выраженная редукция процентного содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов-индукторов, В-лимфоцитов по сравнению у новорожденных с пневмонией.

Анализ функционального состояния клеток иммунной системы

показал, что у детей с пневмонией по сравнению с РДС-ом достоверно повышен иммунорегуляторный индекс.

Установлено, что у новорожденных недоношенных детей с РДС-ом более выражен нарушения иммунной системы.

Таблица 3

Параметры иммунного статуса у новорожденных с РДС-ом (n=15)

Показатели	Контрольная группа n=20	Периоды заболевания		P	P ₀	P ₁
		Начало болезни	Выздоровление			
Т-лимфоциты, %	59,0±0,6	41,8±0,8 (38-48)	45,1±0,8 (41-51)	<0,001	<0,01	>0,05
Т-хелпер, %	40,6±0,8	30,1±0,8 (25-35)	33,3±0,8 (29-38)	<0,001	<0,05	<0,001
Т-супрессор, %	20,5±0,7	11,7±0,8 (9-20)	11,8±0,8 (8-20)	<0,001	>0,05	>0,05
T _{хелп/супр.}	2,03±0,08	2,75±0,19 (1,40-3,70)	3,02±0,22 (1,55-4,13)	<0,01	>0,05	<0,05
В-лимфоциты, %	22,5±0,8	7,53±0,57 (5-12)	6,93±0,50 (4-10)	<0,001	>0,05	>0,05
IgA, г/л	1,46±0,073	0,207±0,076 (0,05-0,95)	0,343±0,081 (0,1-0,9)	<0,001	>0,05	>0,05
Ig M, г/л	1,04±0,04	0,820±0,08 (0,35-1,05)	1,351±0,074 (0,94-1,81)	<0,05	<0,001	>0,05
Ig G, г/л	8,42±0,15	4,88±0,25 (3,45-6,01)	6,10±0,39 (3,41-8,41)	<0,001	<0,01	>0,05
C ₃ мг/дл	105±3,8	31±2,5 (15,2-39,2)	42,7±0,6 (40,2-47,2)	<0,001	<0,001	<0,01
C ₄ мг/дл	18,5±1,5	17,3±0,9 (10,4-19,8)	18,7±0,7 (12-20,8)	>0,05	>0,05	>0,05

У новорожденных с РДС-ом отмечалось более снижение содержания IgA и IgG, чем IgM (0,207 ± 0,076 г/л, 4,88±0,25г/л, 0,820±0,08 г/л против 0,346±0,079 г/л, 5,60±0,39 г/л, 0,620±0,077 г/л соответственно) у

детей новорожденных с пневмонией (p₁>0,05; p₁>0,05; p₁>0,05).

Интерпретируя данные, полученные при изучении класса иммуноглобулинов, нами не было выявлено статистически достоверных различий между группами детей

новорожденных с пневмонией и детей недоношенных новорожденных с РДС-ом.

Как известно, показатели неспецифического иммунитета у детей имеют важное значение, в системе адаптации.

С этой целью изучалось содержание C_3 , C_4 – компонентов компонента. Выявлены, что один из этих показателей претерпевает значительные изменения (C_3), по сравнению с другим компонентом (C_4).

Установлено что у новорожденных с РДС-ом более достоверно снижено абсолютное содержание C_3 , чем C_4 ($31 \pm 2,5$ мг/дл, $17,3 \pm 0,9$ мг/дл, против $39,3 \pm 0,5$ мг/дл, $19 \pm 0,1$ мг/дл) ($p_1 < 0,01$, $p_1 > 0,05$).

Выявленные нарушения свидетельствуют о значительных изменениях показателей неспецифической защиты организма.

Таким образом, полученные данные выявили неспособность адекватного ответа макроорганизма на патологические процессы бронхолегочной системы.

Своевременное выявление нарушений свидетельствуют в большей степени о важной роли цитокиновых и иммунологических изменений в патогенезе дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и доношенных новорожденных с пневмонией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н.Н. Перинатология. Исторические вехи, перспективы развития /Н.Н.Володин// Вопросы практической педиатрии-2006, №3 (1) -с.5-24.

3. Володин Н.Н., Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. Современная концепция организации перинатальной

помощи в России // Рос.вест. перинатологии и педиатрии -2006-Т.51,№6-с.19-22.

4. Дементьева Г.М. и др. Выживание глубокого недоношенных детей. "Современное состояние проблемы" Педиатрия, 2004,3, 60-66.

5. Тунелл Р., Укса Ф., Рюмина И.И. Базовая помощь новорожденному международный опыт-М: ГЭОТАР- медиа,2008-203 ст. цифры РНБ: 2008-5/10403;ур 733. 2/Б-177.

6. Carrie K. Shapiro-Mendoza et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk- Pediatrics-2008-V.121-№2.-p.e 223-e 232.

7. Антонов А.Г. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: метод. Рекомендации /А.Г.Антонов, Н. Н. Володин, В.А.Гребенников и др.-М:Б.И.,2002 –с.14-18.

8. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Рындин А.Ю., Ионов О.В. Новый метод респираторной поддержки недоношенных детей // Рос.Вестн. перинатологии и педиатрии-2006-№4-с.12.

9. Baumann P., Romero R., Berry S., et al. TNF- α and pregnancy: the paradigm of a complex interaction // Am.J.Reproh. Immunol.1993-V.30-p.184-192.

10. Heyborne K.D., Witkins S.S., McGregor J.A., Tumor necrosis factor- α in mid trimester amniotic fluid is associated with impaired intrauterine fetal growth //Am.J.Obstet. Gynecol/-1992 V.167,№4.pt.1.-p920-925.

11. Meduri G.U. Cytokines ИЛ-1 beta, ИЛ-6 and TNF- α enhance in vitro growth of bacteria /G.U.Meduri., S.Kanangat, J Stefan et al.// Amer.J. of Respirat. And Crit.Care Medicine-1999.-Vol.160, №3-p.961-967.

12. Rocha G. Cord blood Levels of ИЛ-6, ИЛ-8 and ИЛ-10 may be early predictors of bronchopulmonary dysplasia in oreterm newborns small for gestational age. *Disease Markers* 2012;33 (1)p.51-60.

13. Romero R. Tumor necrotic factor in preterm and term labor./ R.Romore, M.Mazor,W.Sepulveda et.al//*Am.J.Obster. Gynecol.*-1992-Vol.166,№5-p.1576-1587.

14. Володин Н.Н. Перинатология. Исторические вехи, перспективы развития /Н.Н.Володин// *Вопросы практической педиатрии*-2006, №3 (1)-с.5-24.

15. Володин Н.Н., Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. Современная концепция организации перинатальной помощи в России // *Рос.вест. перинатологии и педиатрии* -2006-Т.51,№6-с.19-22.

16. Дементьева Г.М. и др. Выхаживание глубокого недоношенных детей. "Современное состояние проблемы" *Педиатрия*,2004,3, 60-66.

17. Тунелл Р., Укса Ф.,Рюмина И.И. Базовая помощь новорожденному международный опыт-М: ГЭОТАР- медиа,2008-203 ст. цифры РНБ: 2008-5/10403;ур 733. 2/Б-177.

18. Carrie K. Shapiro-Mendoza et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk- *Pediatrics*-2008-V.121-№2.-p.e 223-e 232.

19. Антонов А.Г. Принципы ведения новорожденных с респиратор-

ным дистресс-синдромом: метод. Рекомендации /А.Г.Антонов, Н. Н. Володин, В.А.Гребенников и др.- М:Б.И.,2002 –с.14-18.

20. Антонов А.Г.,Байбарина Е.Н., Рындин А.Ю.,Ионов О.В. Новый метод респираторной поддержки недоношенных детей // *Рос.Вестн. перинатологии и педиатрии*-2006-№4-с.12.

21. Baumann P., Romero R., Berry S., et al. TNF- α and pregnancy: the paradigm of a complex interaction // *Am.J.Reproх. Immunol.*1993-V.30-p.184-192.

22. Heyborne K.D., Witkins S.S., McGregor J.A., Tumor necrosis factor- α in mid trimester amniotic fluid is associated with impaired intrauterine fetal growth //*Am.J.Obster. Gynecol.*-1992 V.167,№4.pt.1.-p920-925.

23. Meduri G.U. Cytokines ИЛ-1 beta, ИЛ-6 and TNF- α enhance in vitro growth of bacteria /G.U.Meduri., S.Kanangat, J Stefan et al.// *Amer.J. of Respirat. And Crit.Care Medicine*-1999.-Vol.160, №3-p.961-967.

24. Rocha G. Cord blood Levels of ИЛ-6, ИЛ-8 and ИЛ-10 may be early predictors of bronchopulmonary dysplasia in oreterm newborns small for gestational age. *Disease Markers* 2012;33 (1),51-60.

25. Romero R. Tumor necrotic factor in preterm and term labor./ R.Romore, M.Mazor,W.Sepulveda et.al//*Am.J.Obster. Gynecol.*-1992-Vol.166,№5-p.1576-158.

XÜLASƏ

VAXTINDA DOĞULAN PNEVMONİYALI VƏ VAXTINDANQABAQ DOĞULAN RESPIRATOR DİSTRESS-SINDROMLU YENİDOĞULANLARDA SİTOKİN SPEKTRİ VƏ İMMUN SİSTEMİN GÖSTƏRİCİLƏRİNİN MÜQAYİSƏLİ TƏHLİLİ.

**Məstəliyev Y.Q.¹, Nadirli Z.Ö.¹, Babayeva Ə.Ə.¹, Mehtiyeva A.Ə.¹,
Mustafayeva S.U².**

¹*K.Y. Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu,*

²*Azərbaycan Tibb Universiteti, müalicə-profilaktika fakültəsinin uşaq xəstəlikləri
kafedrası (Bakı, Azərbaycan).*

Açar sözlər: *yenidoğulanlar, pnevmoniya, respirator-distres sindrom, sitokinlər, immun sistem*

Məqalədə qeyd olunanları yekunlaşdıraraq belə nəticəyə gəlmək olar ki, hər iki patologiyada tam normallaşma baş vermir. İL-6 və ŞNF- α tərkibinin dinamikasından istifadə edərək yenidoğulanlarda pnevmoniya və respirator-distres sindromun (RDS) gedişatına nəzarət etmək mümkündür. İL-10 –nun səviyyəsi hər zaman yüksək olaraq qalır ki, bu da xəstəliyin əlverişli gedişatını göstərir.

Aşkar edilən pozuntular onların RDS və pnevmoniyalı vaxtında doğulanların tənəffüs pozuntularının patogenezinə vacib rolunu göstərir.

İmmun statusun tədqiqi göstərdi ki, RDS olan uşaqlarda pnevmoniyalı yenidoğulanlar ilə müqayisədə T-limfositlər, T-helperlərin-induktorların, B-limfositlərin faiz tərkibinin qabarıq reduksiyası müşahidə olunur. Pnevmoniyalı uşaqlarda RDS olan yenidoğulanlara nisbətən immun tənzimləyici indeks dürüst yüksək olur.

İmmunoqlobulin sinfinin öyrənilməsi (İg A,M,G) alınan dəyişikliklərdə dürüst fərqin olmadığını göstərdi.

Qeyri-spesifik immunitet göstəricilərinin tədqiqi (C₃,C₄- komponentlər) C₃-komponentin daha çox dəyişikliklərə məruz qaldığını göstərdi. Əldə olunan nəzərə çarpan dəyişikliklər bu patoloji proseslərdə makroorqanizmin adekvat cavab vermək qabiliyyətinin olmadığını göstərir.

COMPARATIVE ANALYSIS OF CYTOKINE PROFILES AND INDICATORS OF IMMUNE SYSTEM IN TERM BABIES WITH PNEUMONIA AND PREMATURE INFANTS WITH RESPIRATOR DİSTRES SİNDROMS

**Mastaliyev Y.K.¹, Nadirli Z.O.¹, Babayeva A.A.¹, Mehtiyeva A.A.¹,
Mustafayeva S.U².**

Scientific Research Pediatric University named after K.Y.Farajova¹

Azerbaijan Medical University, Department of Children Diseases²

(Baku, Azerbaijan).

Key words: *newborns, pneumonia, RDS, cytokines, immune system*

According to the article normalization of state is not observed in both pathologies. It is possible to control of pneumonia and respiratory distress syndrome (RDS) course

by use IL-6 and TNF-a dynamic in newborn. High level of IL-10 justified the positive course of the disease.

Observed disturbances make main role in breath disorders pathogenesis in term babies with RDS and pneumonia.

The study of immune status showed that T- lymphocytes, T-helper-inducer, B-lymphocytes percent quantities reduction were high in babies with RDS compared to newborns with pneumonia. The regulator of immune index in babies with pneumonia is higher than in babies with RDS.

Related to the resulting changes after immune globulin class study (Ig A, M, G), significant difference was not shown. Research of non-specific immunity indicators (C3, C4 components) showed that C3-component's great changes. So that according to the received changes macro organisms have not ability to adequate response in pathological processes.