



Маркеры Инфекционно- Воспалительных Заболеваний У Новорожденных

1. Шахноза Толибовна Мухамедова

2. Юлдашева Гулноз Гиасовна

Received 27th Aug 2021,

Accepted 29th Sep 2021,

Online 28th Oct 2021

^{1,2} Бухарский государственный
медицинский институт

Резюме: Авторами работы проведено исследование по изучению цитокинового статуса новорожденных с перинатальными инфекциями в неонатальный период адаптации. ИЛ-8 выступает как один из критериев тяжести системного воспалительного ответа у новорожденных. Авторы утверждают что, по уровню ИЛ-8 в моче можно прогнозировать исход как раннего и так и позднего неонатального периода у новорожденных с инфекциями. Критерием тяжести течения как раннего и так и позднего неонатального периода у новорожденных с инфекциями является концентрация ИЛ-8 в моче.

Ключевые слова: новорожденные, перинатальная патология, цитокины, инфекция, ИЛ-8.

Введение.

В последние годы возросла выявляемость внутриутробных инфекций, в частности вирусной этиологии. Частота встречаемости внутриутробных инфекции колеблется от 6 до 53% и около 70% среди недоношенных детей [4]. Микробная инвазия плода вследствие интраамниотической инфекции может привести к системному воспалительному ответу, характеризующемуся повышенными концентрациями цитокинов в плазме / сыворотке пуповины [3].

В настоящее время предполагается, что каждый сильно агрессивный патогенный агент, такой как бактерии, вирусы, токсины, травмы, ожоги, тяжелая асфиксия, аллергические агенты и т. д., может вызвать серьезную и неконтролируемую воспалительную реакцию. Это связано с чрезмерной реакцией иммунной системы субъекта через нарушение регуляции высвобождения провоспалительных цитокинов. Первоначальное физиопатологическое событие воспалительного ответа заключается в продукции "первичных цитокинов", TNF-альфа, IL-1 и IL-6 макрофагами. Эти и другие цитокины запускают развитие и усиление воспалительного процесса с участием вторичных медиаторов и клеток воспаления (цитокины типа Th1 / Th2). Когда усиление воспалительного процесса является чрезмерным («шторм цитокинов»), может возникнуть «патология провоспалительных цитокинов», которая может определять: 1) синдром системного воспалительного ответа (S.I.R.S.); 2) воспалительное повреждение ограниченных зон (патология органов)[5].

Цель исследования. Изучить цитокиновый профиль у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями в динамике в периодах адаптации.

Материал и методы. Проведено клинико-иммунологическое обследование 30 новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями. Контрольную группу составили 30 здоровых новорожденных с физиологическим течением раннего периода адаптации. Все дети родились доношенными в сроке гестации 38-40 недель. 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 , ИНФ γ) статуса в крови и мочи. Анализы крови и мочи 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.

Результаты: результаты иммунологического обследования детей показали, что характерным признаком для новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями (ИВЗ) явилось достоверное повышение уровня ИЛ-6 в раннем неонатальном периоде- $77,5 \pm 4,1$ пкг/л ($p < 0,05$) против контроля- $56,9 \pm 1,2$ пкг/л, что в 1,4 раза больше, и ИНФ γ в 1,7 раза (до $65,5 \pm 2,6$ против контроля- $38,7 \pm 2,3$ ($p < 0,05$)). ИЛ-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- $39,0 \pm 2,8$ ($p < 0,05$) (табл. 1).

Известно, что ИЛ-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 ИЛ-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.

Таблица 1: Содержание цитокинов в крови новорожденных с инфекциями

Цитокины	Здоровые новорожденные		Ранний неонатальный период (n=30) Ср. показатель дня жизни ($4,9 \pm 0,31$)		Поздний неонатальный период (n=30) Ср. показатель дня жизни ($17,4 \pm 1,17$)	
	Min-max	Среднее	Min-max	Среднее	Min-max	Среднее
α -ФНО	21,1-61,1	$39,0 \pm 2,8$	21,7- 38,06	$31,1 \pm 0,7^*$	9,97-32,6	$18,4 \pm 1,5^*$
ИНФ γ	20,6-53,3	$38,7 \pm 2,3$	50,3- 86,6	$65,5 \pm 2,6^*$	20,87-59,6	$38,8 \pm 2,2$
ИЛ-6	42,6-64,9	$56,9 \pm 1,2$	50,06-108,6	$77,5 \pm 4,1^*$	32,09-68,3	$52,2 \pm 2,0$
ИЛ-8	10,2-114,6	$60,7 \pm 6,7$	50,09-65,7	$59,4 \pm 0,9$	0,21-68,7	$35,8 \pm 4,4^*$

Примечание:*-достоверно по отношению к группе здоровых ($p < 0,05$)

Современная литература гласит о том, что ИЛ-8 продуцируется под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, главным образом под действием ФНО. 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 [6].

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 α -ФНО.

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 ИВЗ 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 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 период поздней адаптации у новорожденных при благоприятном прогнозе перинатальной патологии инфекционного генеза (табл.1), что доказывает ответную реакцию организма новорожденных не только на инфекции, но и на другие повреждающие факторы, как манипуляционные процедуры.

С целью максимального уменьшения инвазивных манипуляций и травматизации новорожденных, а также для сравнительного анализа показателей крови и мочи проведено исследование цитокинов в моче.

Было установлено достоверное повышение показателей α -ФНО и IL-6 в моче у новорожденных с инфекциями уже в период ранней адаптации (табл.2).

Концентрация ФНО- α в раннем периоде адаптации новорожденных с инфекциями в моче достоверно была повышена до $23,3 \pm 0,6$ пг/мл по отношению контролю- $20,3 \pm 0,3$ пг/мл ($p < 0,05$). Такой достоверный темп к нарастанию сохраняется и в поздний период адаптации у новорожденных с инфекциями ($p < 0,05$).

Таблица 2: Содержание цитокинов в моче новорожденных с инфекциями

Цитокины	Здоровые новорожденные		Ранний неонатальный период (n=30) Ср. показатель дня жизни ($4,9 \pm 0,31$)		Поздний неонатальный период (n=30) Ср. показатель дня жизни ($17,4 \pm 1,17$)	
	Min-max	Среднее	Min-max	Среднее	Min-max	Среднее
α -ФНО	17,42-22,17	$20,3 \pm 0,3$	29,6-18,04	$23,3 \pm 0,6^*$	18,01-39,5	$22,7 \pm 0,9^*$
ИНФ γ	8,44-10,03	$9,2 \pm 0,07$	12,2-7,6	$9,5 \pm 0,3$	7,07-12,4	$9,5 \pm 0,26$

ИЛ-6	8,69-26,03	13,5±0,8	653,6-8,9	140,6±35,5*	1,4-665,6	116,3±35,4*
ИЛ-8	0,35-1,92	1,1±0,1	65,3-0,29	4,6±2,12	-0,01-4,9	1,5±0,3

Примечание:*-достоверно по отношению к группе здоровых ($p<0,05$)

При оценке состояния новорожденных с ИВЗ с благоприятным клиническим исходом было установлено достоверное снижение уровня ФНО- α в крови до - $31,1\pm0,7$ пг/мл в ранний неонатальный период при достоверном нарастании его в моче до- $23,3\pm0,6$ пг/мл по отношению контролю- $20,3\pm0,3$ пг/мл ($p<0,05$).

Достоверных сдвигов в концентрации IFN- γ в моче у новорожденных 1-й группы не отмечалось.

ИЛ-6 как показатель активного воспалительного процесса у новорожденных 1-й группы превышает верхнюю границу диапазона его концентрации группы здоровых новорожденных как в период ранней, так и поздней адаптации ($p<0,05$). Отмечается 10-кратное повышение его в моче у новорожденных с ИВЗ в период ранней адаптации до $140,6\pm35,5$ пг/мл против контроля- $13,5\pm0,8$ пг/мл.

Начиная периода поздней адаптации он сохраняет нарастание до 8,6 раза ($p<0,05$). Различия между средними значениями концентрации ИЛ-6 в 1-й и здоровых группах на протяжении периода наблюдения были достоверными.

Аналогичные данные получены при исследовании указанного цитокина в крови у новорожденных с ИВЗ в ранний неонатальный период (табл.1). Хотя в поздний неонатальный период ИЛ-6 в крови у новорожденных с ИВЗ снижается до контрольных значений, в моче отмечается его достоверное повышение в 8,6 раза больше чем в контроле ($p<0,05$).

В ранний неонатальный период жизни у новорожденных с ИВЗ установлено одновременное повышение уровня ИЛ-6 в крови (в 1,4 раза) и в моче (в 10,4 раза), чем в группе здоровых ($p<0,05$).

При сопоставлении полученных результатов цитокинового статуса с клинико-биохимическими данными у больных новорожденных с ИВЗ параллельно отмечаются симптомы системного воспаления: повышение температуры тела, лейкоцитоз, тахикардия, повышение С реактивного белка и изменение протромбинового индекса.

В динамике антибактериальной и инфузионной терапии на фоне клинического улучшения и стабилизации состояния новорожденных, в поздний неонатальный период жизни отмечается стабильная высокая концентрация ИЛ-6 в моче в 8,6 раза по отношению группы здоровых новорожденных.

Полученные данные доказывают накопление цитокинов в очаге воспаления и свидетельствуют об активности воспалительного процесса, требующие корректную противовоспалительную терапию.

Известно, что ИЛ-8 как провоспалительный цитокин стимулирует секрецию гистамина базофилами и является одним из стимуляторов ангиогенеза [2]. Естественным стимулом к ангиогенезу при физиологических и патологических состояниях становится недостаток кислорода (гипоксия или ишемия), как в эмбриональном, так и в постнатальном периоде развития организма [1].

В наших исследованиях концентрация ИЛ-8 в крови у новорожденных с ИВЗ в ранний неонатальный период не превышала контрольных значений с последующим достоверным снижением до $35,8 \pm 4,4$ пг/мл против контроля- $60,7 \pm 6,7$ пг/мл ($p < 0,05$). А в моче его концентрация имела недостоверную тенденцию к нарастанию до $4,6 \pm 2,12$ пг/мл против контроля- $1,1 \pm 0,1$ пг/мл.

Выводы: ИЛ-8 выступает как один из критериев тяжести ССВО у новорожденных, по его уровню в моче можно прогнозировать исход как раннего и так и позднего неонатального периода у новорожденных с ИВЗ. Для новорожденных с ИВЗ 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.

Критерием тяжести течения как раннего и так и позднего неонатального периода у новорожденных с ИВЗ является концентрация ИЛ-8 в моче.

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.

Литература:

1. Burtis C., Ashwood E., Bruns D/ Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics/ 2006/ Elsevir Inc,/ pp. 702 — 708].al.pone.0165229
2. Clinical chorioamnionitis at term V: umbilical cord plasma cytokine profile in the context of a systemic maternal inflammatory response. Romero R, Chaemsaihong P., Docheva N., Korzeniewski Sj at. all. J Perinat Med. 2016 Nov 9;11(11):e0165229. doi: 0.1371/journ
3. Mean Platelet Volume and Uric Acid Levels in Neonatal Sepsis: Correspondence I. Ömer Kartal & Ayşe Tuğba Kartal Indian J Pediatr (January 2015) 82(1):99
4. Severe inflammatory diseases in children. Justification of immunomodulatory therapy with corticosteroids: pathogenic therapy Moggi C¹, Memmini G, Turini M, Ciulli L. Pediatr Med Chir. 1996 Jul-Aug;18(4):395-401. PMID: 9064673
5. Reduced TNF- α response in preterm neonates is associated with impaired nonclassic monocyte function Lukas Wisgrill,*¹ 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.
6. Angiogenez i vaskuloendotelialniy faktor rosta, rol v patologii jeludochnokishechnogo trakta. Zavyalova O.V., Spivakovskiy Yu.M., Zaxarova N.B. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. Vipusk № 10 2014.c.77-82.
7. Eshmolov S.N., Sitnikov I.G., Melnikova I.M. FNO- α , IFN- γ , IL-1, IL-4, IL-8e SNS u detey. Detskie infektsii 2018. Том 17,№1, с.17-22
8. Sindrom sistemnoy vospalitelnoy reaktsii pri gerpeticheskix infektsiyax u novorojdennix s maloy massa tela pri rojdenii. B.T. Tupuskaliev., A. K.Jumalina., B.A.Jakeeva. Vestnik . KazNMU №4,2015.-с.72-75.
9. Chernevskaya E.A., Beloborodova N.V. Biomarkeri kriticheskix sostoyaniy u detey. Rossiyskiy vestnik №2,2011.c. 90-94.

10. O.G. Kruchkova., E.A.Velikanova., E.O.Grigoreva. Diagnosticheskie aspekti sistemnoy vospalitelnoy reaktsii pri rannem neonatalnom sepsise. Vestnik anestizologii i reanimatologii 2015.T 12.№6. C 68-78.
11. Abdullayevich, B. E., & Uchqun o'g'li, B. S. (2021). TRANSITIONAL FEATURES OF ACUTE HERPETIC STOMATITIS IN CHILDREN AND MODERN APPROACHES TO TREATMENT. World Bulletin of Public Health, 1(1), 1-3.
12. Madiyev Rustam Zoirovich, Boboyorov Sardor Uchqun o'g'li, & Abdullaeva Dilnoza Ergashevna. (2021). EFFECTIVENESS OF ENDOVIDEOLAPAROSCOPIC TECHNOLOGY IN THE TREATMENT AND EARLY PREVENTION OF INTESTINAL OBSTRUCTION IN CHILDREN. European Journal of Research Development and Sustainability, 2(7), 68-73. Retrieved from <https://www.scholarzest.com/index.php/ejrd/article/view/1067>
13. Sultonov, R. K., Sodiqova, Z. S., & o'g'li, B. S. U. (2021). Dynamics of Fat Cells of the Bronchial Tree Mucosa in Postnatal Ontogenesis. CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES, 2(4), 182-184. <https://doi.org/10.47494/cajmns.v2i4.271>

CENTRAL ASIAN
STUDIES