

УДК 616.23/.24-007.271-092-097-053.32

БАТМАН Ю.А., НАТРУС Л.В., ПАВЛЮЧЕНКО В.В., МЕЛЬНИК А.В.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Университетская клиника
Донецкий региональный центр охраны материнства и детства

ИЗУЧЕНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

Резюме. Цель исследования: изучить уровень интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, иммуноглобулина А у недоношенных детей с различной степенью бронхолегочной дисплазии для определения патогенетического механизма дисбаланса их синтеза.

Материалы и методы. Все исследуемые были условно разделены на 3 группы: 1) 17 новорожденных с респираторными расстройствами и клинически и лабораторно подтвержденными признаками БЛД (1-я основная группа); 2) 20 новорожденных с респираторными расстройствами без клинических признаков БЛД (2-я основная группа); 3) 43 недоношенных ребенка без респираторных расстройств, без клинических признаков БЛД (группа контроля). Уровень цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4 и уровня сывороточного IgA в пуповинной крови определялся методом иммуноферментного анализа на спектрофотометре «Санofi-Диагностик-Пастер» (Франция) с помощью реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Результаты и обсуждение. Учитывая референсные значения измерений, которые, согласно характеристике набора реагентов, составляли 1,69–5,47 мг/л, только у детей 3-й (контрольной) группы выявлены значения, приближающиеся к указанному диапазону. У недоношенных детей 1-й группы уровень IgA был крайне низким, практически в 2 раза ниже, чем в контрольной группе. Однако, как мы уже указывали, синтез ИЛ-1 β и ИЛ-4 у детей 1-й группы был пропорционально выше, чем в контрольной группе. Вероятно, иммунная система детей 1-й группы характеризуется незрелостью звена В-лимфоцитов.

Выводы. В ходе проведенного исследования у недоношенных детей выявлено, что в пуповинной крови детей с БЛД по сравнению с другими недоношенными отмечается повышение уровня ИЛ-1 β в 1,3 раза, при этом значение ИЛ-4 практически не повышается. Сывороточный IgA выявлен в крайне малых количествах (до 1 мг/л), при этом в группе с БЛД его уровень на 25 % ниже, чем у остальных новорожденных. Таким образом, в основе иммунологического дефицита у недоношенных новорожденных с БЛД лежит несостоятельность системы цитокиновой регуляции, которая не индуцирует активность пула Т-лимфоцитов для продукции ИЛ-4 и синтеза специфических антител. Недостаточный синтез в крови IgA, а также незрелость эпителия ротовой полости и плазматических клеток миндалин не обеспечивают должного уровня защиты респираторного эпителия слизистой. Указанные факторы определяют у недоношенных новорожденных детей иммунологический дефицит на системном и местном уровнях как условие развития бронхолегочной дисплазии.

Ключевые слова: цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-4, сывороточный IgA, бронхолегочная дисплазия.

Среди патологических состояний в раннем неонатальном периоде у недоношенных детей особое место занимает респираторный дистресс-синдром (РДС), частота которого достигает 80 %, причем в обратной зависимости от гестационного возраста. Одним из тяжелых осложнений РДС, особенно у недоношенных детей с низкой массой тела, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и высоких концентрациях кислорода, является бронхолегочная дисплазия (БЛД). Данная патология — вариант тяжелого хронического необратимого нарушения проходимости дыхательных

путей — диагностируется у 15–38 % детей раннего возраста и представляет серьезную проблему для современной неонатологии и педиатрии, поскольку считается вторым по частоте хроническим бронхолегочным заболеванием детского возраста после бронхиальной астмы [1].

© Батман Ю.А., Натрус Л.В., Павлюченко В.В., Мельник А.В., 2013

© «Медико-социальные проблемы семьи», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

С внедрением перинатальных технологий выхаживания глубоко недоношенных детей и современных методов респираторной терапии отмечается повышение показателя выживаемости детей данной группы, с одновременным ростом заболеваемости и поражением жизненно важных органов и систем. К одному из таких грозных осложнений относится БЛД, т.к. у 16–20 % детей, выписанных из отделений для недоношенных, длительное время сохраняются патологические изменения со стороны легких. Также БЛД может способствовать развитию таких заболеваний дыхательной системы, как рецидивирующий бронхообструктивный синдром, острые бронхоолиты, особенно связанные с респираторно-синцициальной вирусной инфекцией, хроническая дыхательная недостаточность, ателектазы и т.д., а у 4 % больных БЛД в дальнейшем приводит к инвалидности [1, 2].

В Украине данная проблема остается актуальной, т.к. ей посвящены лишь отдельные работы. Частота БЛД у детей, которые родились с массой тела менее 1500 г, колеблется от 6 до 15 % (Д.А. Добрянский, 2007). Однако частота ранней диагностики, профилактики и прогнозирования БЛД остается низкой, что обусловлено недостаточной осведомленностью практических врачей относительно данного заболевания. Диагноз БЛД недоношенным детям часто выставляется поздно, что приводит к тяжелому течению заболевания и в дальнейшем — к инвалидизации [3, 4].

В основе многофакторной этиологии БЛД прежде всего нужно отметить анатомическую и физиологическую незрелость легких недоношенного ребенка в совокупности с баротравмой и токсическим действием кислорода при ИВЛ. Незрелые легкие сразу после рождения у недоношенного ребенка характеризуются дефицитом сурфактанта, респираторным ацидозом, снижением комплайенса, альвеолярным коллапсом, а также угнетением синтеза сурфактанта вследствие сопутствующей патологии, гипоксии, инфекции.

Развитию БЛД способствует тяжелый инвазивный ятрогенный фактор — ИВЛ. Респираторная терапия, сопряженная с баротравмой бронхиальной и легочной тканей, и токсическое действие высоких концентраций кислорода вдыхаемой смеси также приводят к повреждению эпителия, развитию отека легочной ткани [1, 5].

Вначале развитие БЛД характеризуется деструкцией клеток альвеолярного эпителия и эндотелия капилляров, развитием отека интерстициального и периваскулярного пространств, некрозом бронхоол, гипертрофией гладкой мускулатуры, исчезновением клеток мерцательного эпителия. Через 2–3 недели увеличивается число макрофагов, плазмочитов и фибробластов, повреждаются бронхоолы различного порядка, что в тяжелых случаях приводит к облитерирующему бронхоолиту [6].

Таким образом, очевидно, что возникновение первичной воспалительной реакции легочной ткани у недоношенных детей практически всегда неизбежно. Однако развитие БЛД как хронического варианта легочной деструкции, течение этого заболевания с дальнейшими осложнениями, вероятно, зависит от ряда факторов. Одной из ведущих позиций является состояние локальных и системных механизмов защиты организма.

Как известно, отражением согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной систем в ответ на стресс можно считать активацию различных типов цитокинов и их соотношение. Благодаря способности связываться с рецепторами клеток подобно гормонам цитокины обеспечивают межклеточное и межсистемное взаимодействие, что в итоге определяет выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз.

Одним из наиболее изученных сегодня является провоспалительный цитокин — интерлейкин 1 (ИЛ-1), синтезируемый макрофагами. Причем покоящиеся макрофаги не продуцируют ИЛ-1 и не содержат его мРНК. Экспрессия гена ИЛ-1 с образованием биологически активного белка начинается только после активации клеток различными индукторами. У человека доминирующая форма ИЛ-1 β выполняет много важных функций: воздействуя на гипоталамус, вызывает лихорадку, стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга, активирует лимфоциты и нейтрофилы. Таким образом, помимо участия в специфическом иммунном реагировании ИЛ-1 выступает в качестве одного из главных медиаторов, ответственных за развитие неспецифических форм защиты — формирование местной воспалительной реакции и острофазного ответа на уровне организма при инфекционном поражении.

Повышение уровня ИЛ-1 при воспалительной реакции организма понятно и объяснимо, поэтому может быть количественным критерием тяжести процесса. Но, на наш взгляд, крайне важным для понимания патогенеза заболевания является рассмотрение клеточной кооперации при воздействии различных факторов. Поэтому необходимо отметить, что важная роль ИЛ-1 состоит в том, что он инициирует активацию Т-лимфоцита (Т-хелпера-индуктора). В свою очередь, Т-хелпер-индуктор передает В-лимфоцитам информацию о начале синтеза антител (рис. 1) для агрегации чужеродных агентов, опсонизации и поглощения их фагоцитирующими клетками с последующей элиминацией из организма. Сигналами Т-лимфоцита в этом случае выступают другие интерлейкины — 2, 4, 5, 6-го типов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6) [7].

Представленная схема участия иммунокомпетентных клеток в ответной реакции организма на чужеродный агент очень упрощена и не охватывает всего сложного комплекса событий действия клеток и их факторов. Но она отражает принципиальные механизмы иммунной регуляции. Так, результатом активации макрофагов является увеличение количества ИЛ-1, которые, в свою очередь, посредством воздействия на Т-лимфоциты приводят к увеличению количества ИЛ-4, что обеспечивает активность В-лимфоцитов и продукцию достаточного количества специфических антител [7, 8].

В случае нарушения этого взаимодействия будет наблюдаться дисбаланс цитокинов и их функциональной направленности, что отразится на состоятельности иммунной защиты.

Многочисленными исследованиями показано, что для периода раннего детства характерна незрелость многих механизмов защиты: недостаточное образование интерферона в слизистой верхних дыхательных путей,

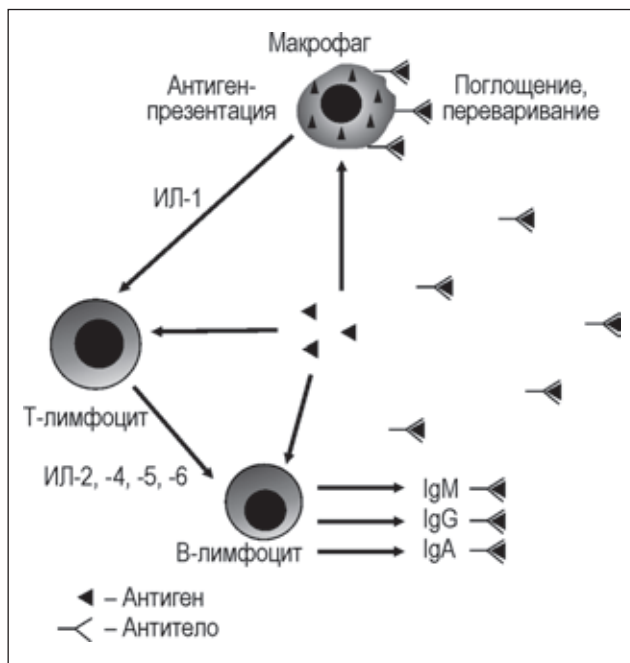


Рисунок 1. Схема клеточной кооперации в ответ на попадание антигена в организм

низкий уровень сывороточного иммуноглобулина А (к концу первого года жизни он составляет 28 % от уровня взрослых), а также секреторного иммуноглобулина А (максимальные значения определяются лишь к 10–11 годам), снижена функциональная активность Т-системы иммунитета, что обуславливает более частую заболеваемость детей ОРВИ [8].

Поэтому мы поставили цель — исследовать уровень интерлейкинов ИЛ-1-β, ИЛ-4, иммуноглобулина А у недоношенных детей с различной степенью бронхолегочной дисплазии для определения патогенетического механизма дисбаланса их синтеза.

Материалы и методы

Исследование иммунологических показателей было проведено у 80 недоношенных новорожденных детей с массой тела менее 2500 граммов, которые находились в клинике ДРЦОМД (г. Донецк) в период 2011–2012 год. Все исследуемые родились в ходе преждевременных родов в сроке менее 37 недель гестации, со стабильной гемодинамикой, без пороков развития, несовместимых с жизнью, врожденных пороков сердца и легких. Все они были условно разделены на 3 группы: 1) 17 новорожденных с респираторными расстройствами и клинически и лабораторно подтвержденными признаками БЛД (1-я основная группа); 2) 20 новорожденных с респираторными расстройствами без клинических признаков БЛД (2-я основная группа); 3) 43 недоношенных ребенка без респираторных расстройств, без клинических признаков БЛД (группа контроля).

Уровень цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-4 и уровня сывороточного IgA в пуповинной крови определялся методом иммуноферментного анализа на спектрофотометре «Санофи-Диагностик-Пастер» (Франция) с помощью реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Взятие биоматериала

для исследования производилось в родильном зале или операционной на первой минуте после рождения ребенка до момента пережатия пуповинного остатка. Объем пуповинной крови для исследования составлял 2 мл. После взятия материал транспортировался в течение первых 12 часов при температуре +4 °С в отделение лабораторных исследований университетской клиники ДонНМУ.

Результаты и обсуждение

Динамика цитокинов в сыворотке новорожденных представлена на рис. 2. Как видно из рис. 2, в группе детей, не имеющих БЛД, уровень цитокина ИЛ-1β практически такой же, как и в контрольной. Очень схожи в этих группах и уровни ИЛ-4. Это говорит о том, что воспалительный процесс в респираторной ткани отсутствует. А в первой группе, у детей, имеющих осложнение в виде БЛД, уровень провоспалительного цитокина в 1,3 раза выше, чем у других новорожденных. Подобная динамика провоспалительных цитокинов обусловлена их активацией в очаге воспаления. Данные показатели иммунологического статуса следует рассматривать как фактор повреждения эндотелиоцитов легочной ткани и легкого в целом в антенатальном периоде.

Более того, значительное повышение уровня интерлейкина 1β в пуповинной крови недоношенных детей с подтвержденным диагнозом БЛД на момент рождения может быть использовано как диагностический маркер данной патологии на этапе прогнозирования.

Обращает на себя внимание низкий уровень ИЛ-4 у детей первой группы. Такое подавление синтеза данного цитокина описано многими авторами (Ярова С.П. и соавт., 2012) и подчеркивает дисбаланс иммунной системы на уровне цитокиновой регуляции. Таким образом, у недоношенных детей с тяжелой степенью БЛД мы наблюдаем активацию макрофагов поврежденной ткани на фоне подавления функциональной активности Т-системы.

Следующим этапом оценки иммунного статуса недоношенных детей с БЛД стало исследование уровня иммуноглобулина А (IgA) как показателя гуморального иммунитета.

Имуноглобулины класса А представлены в организме двумя разновидностями — сывороточным и секреторным. Есть мнение о том, что выработка сывороточного и секреторного IgA контролируется разными генами, но практически у всех пациентов с недостаточностью сывороточного IgA отмечается и недостаточность секреторного, поэтому, определив уровень сывороточного IgA, можно предположительно судить о его наличии в секрете. Только в исключительных случаях встречается состояние, когда имеет место дефицит сывороточного IgA при наличии нормального количества Ig-содержащих клеток собственной пластинки слизистой — Lamina propria (Swanson et al., 1968; Crabbe et al., 1969; Ammann, Hong, 1970). Данных, свидетельствующих об отсутствии на слизистых оболочках секреторного IgA при наличии нормального уровня сывороточного IgA, в литературе не найдено [9].

Секреторный иммуноглобулин А (sIgA) — основной компонент секретов (слезной жидкости, слюны, слизистой носа, слизистых кишечника и дыхательных путей,

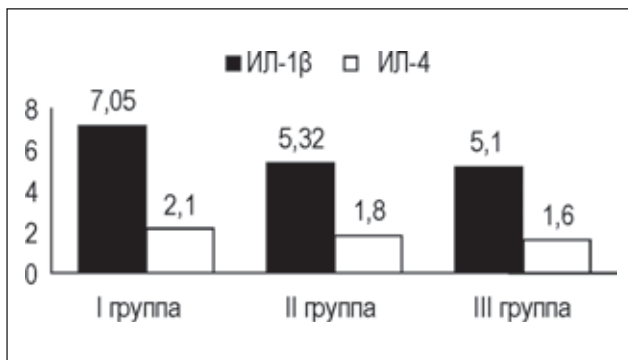


Рисунок 2. Динамика интерлейкинов в сыворотке исследуемых недоношенных детей (пг/мл)

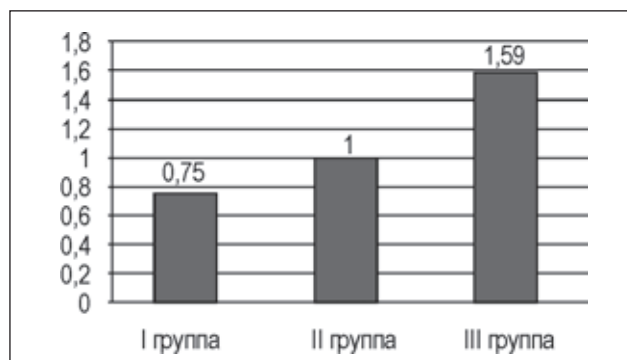


Рисунок 3. Динамика уровня сывороточного иммуноглобулина А в сыворотке исследуемых недоношенных детей (мг/л)

секрета цервикального канала и др.). Связываясь с бактериями и вирусами, sIgA предотвращает их адгезию к поверхности слизистой, поэтому он является принципиальным медиатором нейтрализации вирусов, а также стимулирует фагоцитоз, обеспечивая тем самым местную резистентность к инфекции.

Уровень sIgA является показателем физиологического состояния организма и определяет степень отклонения естественной резистентности организма от индивидуальной физиологической нормы.

Известно, что изменения иммунных показателей предшествуют клиническим последствиям действия неблагоприятных факторов. Поэтому определение sIgA позволяет контролировать переходное состояние организма, реакцию системы регуляции — местный иммунитет до наступления болезни. По данным литературы, повышенное содержание sIgA наблюдается в сыворотке крови пациентов с инфекционными и соматическими заболеваниями (острые кишечные и респираторные инфекции, опухоли кишечника и молочной железы) [10].

Иммуноглобулин А в крови новорожденных либо отсутствует, либо присутствует в незначительном количестве (0,01 г/л) и лишь после 10–12 лет достигает уровня взрослых. Секреторный иммуноглобулин А отсутствует у новорожденных и появляется в секретах после 3-го месяца жизни. До этого местная защита слизистых у детей остается резко ослабленной. При грудном вскармливании недостаточность местного иммунитета слизистых частично компенсируется поступлением sIgA с молоком матери.

Механизм синтеза IgA и присутствия в крови новорожденного ребенка можно представить следующим образом. Поскольку данный иммуноглобулин живет всего 5 дней, для его постоянного пополнения в организме ежедневно происходит дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки (ПК), которые и синтезируют мономеры IgA, соединяющиеся в димер. Для обеспечения перехода В-лимфоцитов в ПК окружающие клетки продуцируют цитокины. Затем для образования секреторного IgA из сывороточного к имеющемуся димеру белка присоединяется гликопротеин, который формирует стабильность полипептида. Продукция данного гликопротеида осуществляется эпителиальными клетками респираторного тракта, в частности клетками подслизистого слоя

миндалин и клетками Lamina propria. Этот механизм и определяет значительное превалирование концентрации секреторного sIgA по сравнению с сывороточным [11].

Более того, мы обнаружили литературные данные (Salvis S. et al., 1999; Рабсон Л. с соавт., 2006), свидетельствующие о том, что эпителиальные клетки также могут обладать способностью к антигенной презентации. Таким образом, дендритные клетки, находящиеся в эпителии воздушных путей, могут непосредственно представлять антигены В-лимфоцитам и при помощи цитокинов стимулировать их к дифференцировке в ПК и синтезу IgA.

Уровень sIgA, безусловно, может иметь прогностическую значимость в оценке состояния здоровья населения [13]. Установлено, что снижение sIgA может указывать на недостаточность функции местного иммунитета, а его повышение — на дисбаланс в иммунной системе [14]. Например, выявленное повышение sIgA при загрязнении окружающей среды некоторыми авторами рассматривается как компенсаторная реакция, т.к. в результате повреждающего воздействия атмосферного воздуха наблюдается нарушение структуры слизистой оболочки ротовой полости, что определяет угрозу низкой местной защиты организма (Handzel Z.T., 2000).

Нами проводилось определение концентрации сывороточного IgA в крови недоношенных новорожденных детей трех описанных групп. Мы выявили, что в сыворотке новорожденных детей всех трех групп определялся крайне низкий уровень IgA (рис. 3). Учитывая референсные значения измерений, которые, согласно характеристике набора реагентов, составляли 1,69–5,47 мг/л, только у детей 3-й контрольной группы выявлены значения, приближающиеся к указанному диапазону. У недоношенных детей 1-й группы уровень IgA был крайне низким, практически в 2 раза ниже, чем в контрольной группе. Однако, как мы уже указывали, синтез ИЛ-1β и ИЛ-4 у детей 1-й группы был пропорционально выше, чем в контрольной. То есть сигнал о необходимости дифференцировки лимфоцитов в плазматические клетки подается пулу иммунокомпетентных В-лимфоцитов. В то же время дозревание в антителообразующие ПК не происходит, и мы наблюдаем крайне низкую концентрацию IgA. Вероятно, иммунная система детей 1-й группы характеризуется незрелостью звена В-лимфоцитов.

Попытка объяснить низкий уровень IgA у недоношенных новорожденных с тяжелой степенью БЛД приводит нас к анализу вирусной нагрузки этих детей. В ходе наших предыдущих исследований (Багман Ю.А. и соавт., 2012) мы выявили, что у недоношенных детей 1-й группы распространенность ЦМВ составила 25 %. Таким образом, высокий уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1, синтезированный макрофагами ткани, вызывает активацию Т-лимфоцитов, но низкий уровень ИЛ-4 не приводит к продуктивному синтезу плазматическими клетками специфических противовирусных IgM, IgG, в том числе и IgA.

Подобные нарушения в этом звене иммунного ответа описаны у лиц с аллергическими заболеваниями. Показано, что Т-хелперы могут преобразовываться в клетки 2-го типа, которые, в отличие от Т-хелперов 1-го типа выделяют иной спектр интерлейкинов. У больных с бронхиальной астмой под влиянием ИЛ-4 наблюдается синтез иммуноглобулина класса Е, а не IgM, IgG. В то же время действие ИЛ-3 и ИЛ-5 не влияет на выход нейтрофилов из депо костного мозга, а стимулирует образование эозинофилов, повышение их активности и увеличение их в периферическом кровотоке. Следовательно, вместо стимуляции синтеза защитных классов иммуноглобулинов (М, G, А) у пациентов с аллергическими заболеваниями Т-хелперы определяют синтез иммуноглобулина Е и стимулируют эозинофилы [7, 9].

Таким образом, можно сделать вывод, что в основе иммунологического дефицита у недоношенных новорожденных с БЛД лежит прежде всего несостоятельность системы цитокиновой регуляции, которая в норме обеспечивает активность пула Т-лимфоцитов для достаточной и согласованной продукции ИЛ-4. Более того, в норме ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 выступают в роли противовоспалительных цитокинов, т.к. по принципу обратной связи подавляют продукцию провоспалительного цитокина ИЛ-1. В данном случае мы наблюдаем повышение ИЛ-1 на фоне неэффективного механизма обратной связи.

Также тяжелая степень БЛД, определяющаяся на фоне персистенции в организме плода вирусов, в большей степени ЦМВ, не сопровождается достаточной выработкой специфических антител для борьбы с вирусом. Недостаточный синтез в крови IgA, а также незрелость эпителия ротовой полости и ПК миндалин не обеспечивают должного уровня защиты организма плода от вирусной атаки.

В ходе данной работы мы на основании изучения цитокинового статуса выявили разную степень иммунодефицита у детей с респираторной дисфункцией. Безусловно, для описания иммунологических механизмов необходимы дальнейшие исследования, и их актуальность не вызывает сомнения. Получаемые данные позволяют в дальнейшем воздействовать на конкретные патогенетические звенья, что определит эффективность терапии и ведения недоношенных детей с низкой массой тела. Оптимизация терапии позволит снизить количество осложнений, вызванных данной патологией новорожденного, будет способствовать формированию более легкой формы компенсации легочных деструкций в постнатальном периоде, что в целом приведет к снижению уровня заболеваний респираторной системы с поражением бронхов у детей раннего возраста.

Выводы

В ходе проведенного исследования у недоношенных детей выявлено, что в пуповинной крови детей с БЛД по сравнению с другими недоношенными отмечается повышение уровня ИЛ-1 в 1,3 раза, при этом значение ИЛ-4 практически не повышается. Уровень сывороточного IgA выявлен в крайне малых количествах (до 1 мг/л), при этом в группе с БЛД — на 25 % ниже, чем у остальных новорожденных. Таким образом, в основе иммунологического дефицита у недоношенных новорожденных с БЛД лежит несостоятельность системы цитокиновой регуляции, которая не индуцирует активность пула Т-лимфоцитов для продукции ИЛ-4 и синтеза специфических антител. Недостаточный синтез в крови IgA, а также незрелость эпителия ротовой полости и плазматических клеток миндалин не обеспечивают должного уровня защиты респираторного эпителия слизистой. Указанные факторы определяют у недоношенных новорожденных детей иммунологический дефицит на системном и местном уровне как условия развития БЛД.

Список литературы

1. *Бронхолегочная дисплазия: Учебно-методическое пособие к изучению курса «Детские болезни» / Овсянников Д.Ю. — М.: Изд-во РУДН, 2009. — С. 5-15.*
2. *Богданова А.В. Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии. / А.В. Богданова, Е.В. Бойцова и др. // Пульмонология. — 2002. — № 1. — С. 28-32.*
3. *Современные подходы к ранней диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии: Учебно-методическое пособие для врачей / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович. — Мн.: БелМАПО, 2006. — С. 5-6.*
4. *Охотникова Е.Н. Бронхолегочная дисплазия: фактор риска развития хронической патологии органов дыхания у детей / Е.Н. Охотникова, Е.В. Шарикадзе, С.Я. Старенькая // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. — 2009. — № 3/7. — С. 22-23.*
5. *Давыдова И.В. Клинико-функциональные особенности течения бронхолегочной дисплазии в первом полугодии жизни / И.В. Давыдова, Г.В. Язык, О.Ф. Лукина, О.В. Тресорукова, А.Б. Сугак // Российский педиатрический журнал. — 2008. — № 6. — С. 10.*
6. *Baraldi E. Chronic lung disease after premature birth / E. Baraldi, M. Filippone // N. Engl. J. Med. — 2007. — 357. — P. 1946.*
7. *Железникова Ф.Г. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций / Железникова Ф.Г. // Цитокины и воспаление. — 2009. — № 1. — С. 10-12.*
8. *Юлиш Е.И. Бактериальные лизаты в лечении и профилактике респираторных заболеваний у детей / Е.И. Юлиш, Б.И. Кривуцев, С.Я. Ярошенко и др. // Здоровье ребенка. — 2011. — № 2(29). — С. 18-20.*
9. *Ярова С.П. Патогенетические аспекты генерализованного пародонтита на фоне сахарного диабета II типа / С.П. Ярова, В.В. Саноян // Вісник проблем біології і медицини. — 2010. — Вип. 4. — С. 57-61.*
10. *Rogosch T. IgA Response in Preterm Neonates Shows Little Evidence of Antigen-Driven Selection / T. Rogosch, S. Kerzel, K. Hob // The Journal of Immunology. — 2012. — P. 128-130.*
11. *Леонова М.В. Местная иммуномодуляция при заболеваниях верхних дыхательных путей / М.В. Леонова, О.В. Ефременкова // Качественная практическая практика. — 2002. — № 1. — С. 14-22.*

12. Namasivayam Ambalavanan. Cytokines Associated With Bronchopulmonary Dysplasia or Death in Extremely Low Birth Weight Infants / Namasivayam Ambalavanan, Waldemar A., Carlo M.D. et al. // *Pediatrics*. — Vol. 123. — № 4. — 2009. — P. 1132-1136.

13. Тананакина Т.П. Характеристика твердой фазы носового секрета у практически здоровых лиц / Т.П. Тананакина, К.Г. Селезнев, Ю.Н. Модная, И.Е. Берест // *Перспективы медицины та біології*. — 2011. — Т. 3, № 1. — С. 99-101.

14. Маковецкая А.К. Оценка местного иммунитета слизистых оболочек дыхательного тракта в диагностике донезологических состояний / А.К. Маковецкая, В.Д. Иванов, Е.А. Смагина // *Гигиена и санитария*. — 2004. — № 6. — С. 54-56

Получено 07.05.13 □

Батман Ю.А., Натрус Л.В., Павлюченко В.В., Мельник А.В.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Університетська клініка
Донецкий региональный центр охраны материнства
та дитинства

Batman Y.A., Natrus L.V., Pavlyuchenko V.V., Melnik A.V.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky
University Clinical
HDonetsk Regional Center for Maternal
and Child Care

ВИВЧЕННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ ФОРМУВАННЯ ІМУНОЛОГІЧНОЇ ВІДПОВІДІ У НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ ІЗ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ

Резюме. Мета дослідження: вивчити рівень інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-4, імуноглобуліну А у недоношених дітей із різним ступенем бронхолегеневої дисплазії (БЛД) для визначення патогенетичного механізму дисбалансу їх синтезу.

Матеріали і методи. Всі досліджувані були умовно розподілені на 3 групи: 1) 17 новонароджених із респіраторними розладами та підтвердженими клініко-лабораторними ознаками БЛД (1-ша основна група); 2) 20 новонароджених із респіраторними розладами без клінічних ознак БЛД (2-га основна група); 3) 43 недоношених дитини без респіраторних розладів, без клінічних ознак БЛД (група контролю). Рівень цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-4 та рівня сироваткового ІgА в пуповинній крові визначався методом імуноферментного аналізу на спектрофотометрі «Санофі-Діагностик-Пастер» (Франція) за допомогою реагентів фірми «Вектор-Бест» (Росія).

Результати та обговорення. Враховуючи референсні значення вимірювань, які, відповідно до характеристики набору реагентів, становили 1,69–5,47 мг/л, тільки у дітей 3-ї контрольної групи виявлено значення, що наближаються до зазначеного діапазону. У недоношених 1-ї групи рівень ІgА був вкрай низьким, практично в 2 рази нижче, ніж у контрольній групі. Однак, як ми вже вказували, синтез ІЛ-1 β та ІЛ-4 у дітей 1-ї групи був пропорційно вище, ніж у контрольній. Ймовірно, імунна система дітей 1-ї групи характеризується незрілістю ланки В-лімфоцитів.

Висновки. Під час проведеного дослідження у недоношених дітей виявлено, що в пуповинній крові дітей із БЛД порівняно з іншими недоношеними відзначається підвищення рівня ІЛ-1 β в 1,3 раза, при цьому значення ІЛ-4 практично не підвищується. Рівень сироваткового ІgА виявлений у вкрай малих кількостях (до 1 мг/л), при цьому в групі з БЛД — на 25 % нижче, ніж у решти новонароджених. Таким чином, в основу імунологічного дефіциту в недоношених новонароджених із БЛД покладено неспроможність системи цитокінової регуляції, що не індукує активність пулу Т-лімфоцитів для продукції ІЛ-4 і синтезу специфічних антитіл. Недостатній синтез у крові ІgА, а також незрілість епітелію ротової порожнини і плазматичних клітин мигдаликів не забезпечує належного рівня захисту респіраторного епітелію слизової. Зазначені фактори визначають у недоношених новонароджених дітей імунологічний дефіцит на системному та місцевому рівні як умову розвитку бронхолегеневої дисплазії.

Ключові слова: цитокіни ІЛ-1 β , ІЛ-4, сироватковий ІgА, бронхолегенева дисплазія.

STUDY OF THE PATHOGENETIC MECHANISMS OF IMMUNOLOGICAL RESPONSE IN PRETERM INFANTS WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Summary. Objective: to study the level of interleukins IL-1 β , IL-4, immunoglobulin A in preterm infants with different degrees of bronchopulmonary dysplasia (BPD) to determine the pathogenetic mechanism of imbalance in their synthesis.

Materials and Methods. All studied were arbitrarily divided into 3 groups: 1) 17 newborns with respiratory failure and confirmed clinical and laboratory evidence of BPD (first main group), 2) 20 infants with respiratory failure without clinical signs of BPD (second main group); 3) 43 preterm children with respiratory disorders without clinical signs of BPD (control group). The level of IL-1 β , IL-4 and serum IgA in cord blood was determined by immunoferment analyze on a spectrophotometer Sanofi-Diagnostics-Pasteur (France) using reagents company Vector-Best (Russia).

Results and Discussion. Given the reference value measurements in accordance with the specifications set reagents were 1.69–5.47 mg/l, but in children the 3rd control group revealed values that are close to this range. In preterm infants from the 1st group, IgA levels were extremely low, almost 2 times lower than in the control group. However, as we already indicated, the synthesis of IL-1 β and IL-4 in children of the first group was proportionally higher than in the control. Probably, the immune system of children 1 group is characterized by immaturity level of B-lymphocytes.

Conclusions. During the study in preterm infants found that cord blood of children with BPD compared to other prematurely marked increase in IL-1 β by 1.3 times, and the importance of IL-4 hardly increases. The level of serum IgA is found in very small amounts (up to 1 mg/l), while in the group with BPD is 25 % lower than that of other infants. Thus, based on immunological deficiency in preterm infants with BPD is the failure of cytokine regulation, which does not induce the activity of a pool of T cells for production of IL-4 and synthesis of specific antibodies. Insufficient synthesis in blood IgA, and immature epithelium of the oral cavity and tonsil plasma cells does not ensure an appropriate level of protection respiratory epithelial lining. These factors in preterm infants contribute to immune deficiency at the systemic and local level as a condition of bronchopulmonary dysplasia.

Key words: cytokines IL-1 β , IL-4, serum IgA, bronchopulmonary dysplasia.