



УДК 616-001.8-036.17-002-053.31:577

ОВЧАРЕНКО С.С., МЕЖИРОВА Н.М., КРАВЦОВА Г.Д.

Кафедра детской хирургии и детской анестезиологии Харьковского национального медицинского университета

## БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТЯЖЕЛУЮ АСФИКСИЮ ПРИ РОЖДЕНИИ

**Резюме.** В данной статье представлены результаты исследования биохимических показателей системного воспалительного ответа у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении. Обследовано 34 новорожденных, у которых определялись показатели воспаления: интерлейкин-6, интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-4, фактор некроза опухоли  $\alpha$  и уровень средних молекул. Исследование позволило установить, что течение системного воспалительного ответа у выздоровевших новорожденных обусловлено активацией противовоспалительного цитокина интерлейкина-4, что, возможно, предотвратило прогрессирование системного воспалительного ответа и развитие эндогенной интоксикации. Течение системного воспалительного ответа у больных с летальным исходом характеризуется активацией как противовоспалительных, так и провоспалительных цитокинов с параллельным развитием эндогенной интоксикации и резким угнетением синтеза цитокинов на фоне прогрессирования эндогенной интоксикации на 7-е сутки жизни.

**Ключевые слова:** новорожденные, асфиксия, системный воспалительный ответ, интерлейкины.

### Введение

Асфиксия новорожденных характеризуется нарушением функции дыхания и кровообращения, что сопровождается метаболическим «пожаром», который и определяет тяжесть ребенка в раннем неонатальном периоде. Однако, несмотря на применяемую стандартную терапию, отраженную в протоколах лечения острой асфиксии, эффективность терапии варьирует от полного выздоровления, выздоровления с признаками неврологического дефицита до летального исхода. Это позволило нам предположить, что определенная роль в течении данного патологического процесса принадлежит системному воспалительному ответу (СВО) [1, 2].

**Целью** данной работы являлось изучение биохимической картины системного воспаления путем динамического исследования цитокинов у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении.

### Материалы и методы

Обследовано 34 доношенных новорожденных ребенка, которые находились на лечении в отделении анестезиологии и интенсивной терапии

новорожденных областной детской клинической больницы № 1 г. Харькова с диагнозом «асфиксия тяжелой степени тяжести». Больные дети были транспортированы бригадой планово-консультативной экстренной медицинской помощи новорожденным из медицинских учреждений Харьковской области. Они изначально находились в крайне тяжелом состоянии за счет острой дыхательной и церебральной недостаточности на фоне отсутствия очагов воспаления. Протезирование функции дыхания осуществлялось с первых минут жизни современными респираторами. Проводился постоянный мониторинг состояния ребенка с помощью следящей аппаратуры, стандартных параклинических, биохимических и бактериологических исследований.

Все исследуемые дети были разделены на 2 группы: группа I — выздоровевшие больные (25) и группа II — больные с летальным исходом заболевания (9).

© Овчаренко С.С., Межирова Н.М., Кравцова Г.Д., 2014

© «Здоровье ребенка», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

У всех детей было проведено исследование показателей воспаления: интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-4 (ИЛ-4) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) на 3-и, 5-е и 7-е сутки жизни/заболевания. С целью выявления зависимости между воспалительным ответом и эндогенной интоксикацией изучали уровень молекул средней массы, которые являются количественным биохимическим маркером интоксикации.

Результаты исследования были обработаны с использованием пакета программ статистики общего предназначения Statistica for Windows версии 6.0.

На первом этапе расчетов были получены дескриптивные (описательные) статистики для показателей, измеряемых в количественных шкалах. Такими характеристиками являются: медиана и среднее значение; стандартное отклонение и квартили; минимальное и максимальное значение.

Распределение всех проанализированных количественных показателей достоверно отличалось от нормального (критерий Колмогорова — Смирнова), поэтому для обработки данных использовались методы непараметрической статистики. Для определения расхождения между группами использовался непараметрический критерий Манна — Уитни. Для демонстрации показателей системного воспалительного ответа использовались значения медианы.

## Результаты исследования и их обсуждение

Начальным звеном патогенеза СВО является изменение цитокинового баланса, определяющее тяжесть и длительность течения СВО. В табл. 1 представлены показатели цитокинов у новорожденных, перенесших асфиксию при рождении ( $p \leq 0,05$ ).

Как следует из табл. 1, течение СВО у больных группы I характеризуется стабильностью показателей ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и повышением уровня ИЛ-4 к 7-м суткам жизни, т.е. течение СВО у них определяется активностью противовоспалительного цитокина ИЛ-4.

Иная картина у больных группы II: отмечаются высокие исходные уровни ИЛ-4, ИЛ-6 ИЛ-1 $\beta$  на 3-и сутки жизни по сравнению с предыдущей группой с последующим равномерным снижением ИЛ-4 и резким снижением ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 на 7-е сутки.

Динамическое исследование ФНО- $\alpha$  характеризуется стабильностью показателя в обеих группах, но в группе I достоверно выше, чем в группе II, на протяжении всего периода наблюдения.

Следующий этап нашего исследования преследовал цель изучения возможности прогнозирования течения и исхода заболевания на основании сравнительного анализа исследуемых показателей обеих групп.

Сравнительная характеристика показателей цитокинов на 3-и сутки свидетельствует о том, что

Таблица 1. Результаты динамического исследования показателей СВО

Показатели, пг/мл	Группы больных	Среднее	Медиана	Мин.	Макс.	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. отклон.
ИЛ-4, 3-и сутки	I	24,73	22,89	13,05	42,25	17,16	29,25	9,0559
	II	29,76	28,4	18,23	43,94	19,97	39,55	10,681
ИЛ-4, 5-е сутки	I	27,895	26,92	16,54	39,16	21,6	36,23	8,986
	II	20,82	20,82	20,82	20,82	20,82	20,82	0
ИЛ-4, 7-е сутки	I	28,36	30,32	18,06	37,47	18,85	35,16	8,283
	II	15,53	15,53	13,84	17,22	13,84	17,22	1,806
ИЛ-6, 3-и сутки	I	116,08	116,47	28,58	204,47	91,69	138,64	38,494
	II	159,01	171,85	74,9	217,43	101,49	216,52	62,499
ИЛ-6, 5-е сутки	I	139,43	118,89	75,9	222,47	91,62	208,83	61,456
	II	209,64	209,64	209,64	209,64	209,64	209,64	0
ИЛ-6, 7-е сутки	I	110,86	112,98	78,59	157,72	81,34	121,58	29,206
	II	97,5	97,5	96,39	98,61	96,39	98,61	1,186
ИЛ-1 $\beta$ , 5-е сутки	I	18,05	15,38	10,46	37,13	10,77	19,18	10,066
	II	29,64	29,64	29,64	29,64	29,64	29,64	0
ИЛ-1 $\beta$ , 7-е сутки	I	16,75	16,87	12,82	18,87	16,62	18,46	2,142
	II	12,97	12,97	11,08	14,87	11,08	14,87	2,025
ФНО- $\alpha$ , 5-е сутки	I	50,05	46,73	33,56	73,17	43,71	56,39	13,513
	II	38,63	38,63	38,63	38,63	38,63	38,63	0
ФНО- $\alpha$ , 7-е сутки	I	52,16	55,51	35,32	65,95	41,37	59,32	11,523
	II	36,87	36,87	36,68	37,07	36,68	37,07	0,208

уровни ИЛ-4 и ИЛ-6 у больных в группе I достоверно ниже, чем в группе II ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 1, 2).

На 5-е сутки жизни уровни ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  у больных в группе I достоверно выше (рис. 1, 4), а уровни ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  достоверно ниже, чем у больных в группе II ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 2, 3).

На 7-е сутки жизни в группе II уровни показателей воспаления ИЛ-4, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  (рис. 1, 3, 4) достоверно ниже, чем в группе I ( $p \leq 0,05$ ). Уровень ИЛ-6 достоверно не отличается в обеих группах (рис. 2).

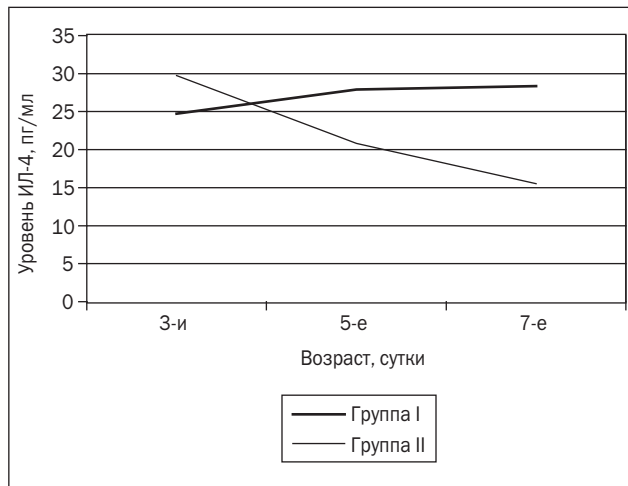
Доказано, что СВО, развивающийся в результате гнойно-воспалительных заболеваний, сопровождается развитием эндогенной интоксикации [3]. А имеет ли место процесс интоксикации у наших больных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении?

Наши исследования показали, что уровень средних молекул в обеих исследуемых группах детей уже с 3-х суток жизни превышает нормальное его значение, прогрессивно повышаясь в группе II

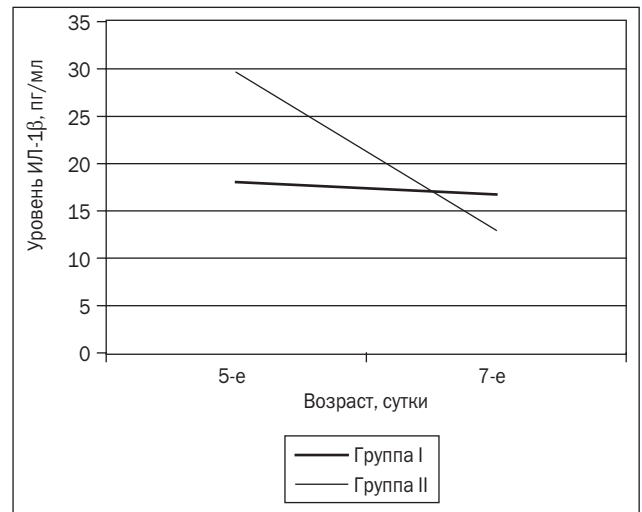
на 7-е сутки, что, согласно рабочей классификации оценки эндогенной интоксикации, используемой нашей кафедрой, соответствует второй степени интоксикации.

Таким образом, проведенные нами исследования позволили дать характеристику течения системного воспалительного ответа у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию. Установлено, что течение СВО у выздоровевших новорожденных сопровождается активацией противовоспалительного цитокина ИЛ-4, в то время как у больных с летальным исходом его течение характеризуется активацией как противовоспалительных, так и провоспалительных цитокинов с параллельным развитием эндогенной интоксикации и резким угнетением синтеза всех исследуемых нами цитокинов на 7-е сутки. Полученные данные позволяют прогнозировать течение и исход заболевания.

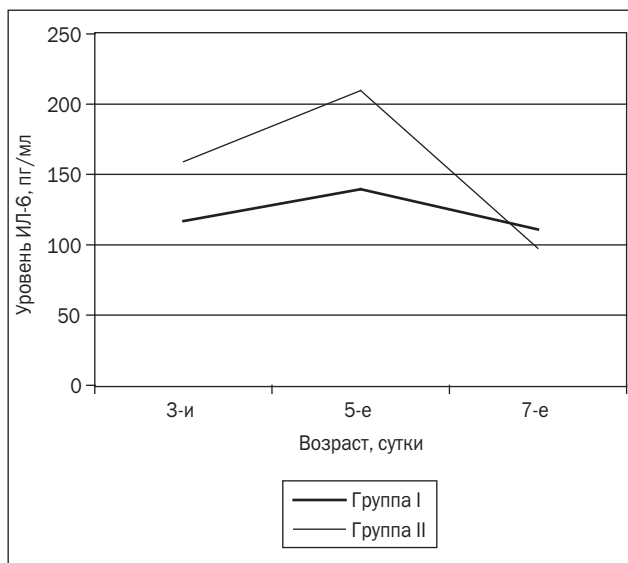
Теоретические основы развития СВО свидетельствуют, что противовоспалительные цитоки-



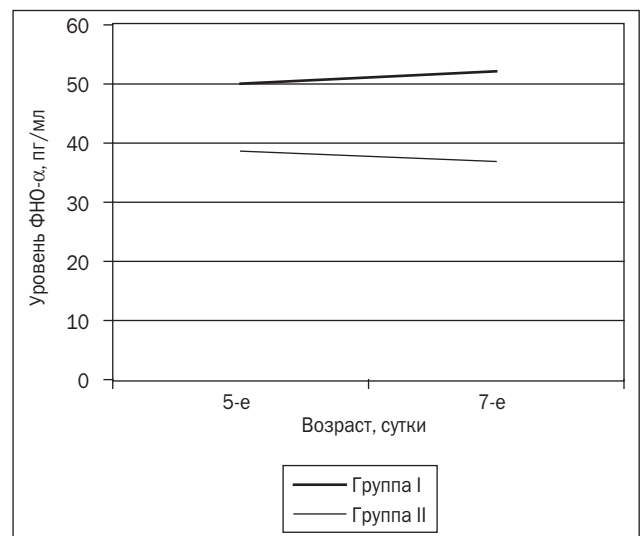
**Рисунок 1. Динамика уровней ИЛ-4 в исследуемых группах**



**Рисунок 3. Динамика уровней ИЛ-1 $\beta$  в исследуемых группах**



**Рисунок 2. Динамика уровней ИЛ-6 в исследуемых группах**



**Рисунок 4. Динамика уровней ФНО- $\alpha$  в исследуемых группах**

Таблица 2. Уровни средних молекул в исследуемых группах ( $p \leq 0,05$ )

Показатели, усл.ед.	Группы больных	Среднее	Медиана	Мин.	Макс.	Нижн. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. отклон.
УСМ, 3-и сутки	I	3,33	3,17	1,7	5,14	2,44	4,31	1,123
	II	3,71	3,85	2,84	4,44	3,1	4,32	0,662
УСМ, 5-е сутки	I	3,38	3,07	1,19	6,2	2,11	4,67	1,868
	II	3,44	3,44	3,44	3,44	3,44	3,44	0
УСМ, 7-е сутки	I	3,5	3,44	2,06	4,73	3,17	3,95	0,898
	II	5,33	5,33	5,03	5,63	5,03	5,63	0,32

ны непосредственно влияют на синтез провоспалительных [4, 5], т.е. противовоспалительные цитокины обладают регулирующим действием в поддержании стабильности и адекватности СВО. Полученные нами данные соответствуют данной концепции и свидетельствуют, что течение СВО у выздоровевших новорожденных обусловлено активацией противовоспалительного цитокина ИЛ-4, что, возможно, предотвратило прогрессирование СВО и развитие эндогенной интоксикации. Активация противовоспалительного цитокина на фоне стабильности уровней провоспалительных цитокинов обусловила адекватность системного воспалительного ответа за счет формирования определенного цитокинового баланса.

Совсем иное течение СВО отмечается у больных с летальным исходом и характеризуется активацией как противовоспалительных, так и провоспалительных цитокинов, что сопровождается развитием эндогенной интоксикации и резким угнетением синтеза всех исследуемых нами цитокинов, свидетельствует о цитокиновом дисбалансе, результатом которого является истощение цитокиновой системы. Кроме того, у выздоровевших больных имеет место стабильность содержания провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ ) на фоне динамического повышения противовоспалительного цитокина ИЛ-4, что и формирует определенный цитокиновый баланс. Преобладание провоспалительных цитокинов, сопровождаемое угнетением синтеза противовоспалительного цитокина на 5-е сутки у больных с неблагоприятным исходом заболевания, свидетельствует о цитокиновом дисбалансе, результатом которого является истощение цитокиновой системы к 7-м суткам жизни в виде падения уровней всех цитокинов, что говорит о преобладании противовоспалительного ответа.

Полученные нами данные о высоких исходных уровнях ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  на 3-и сутки жизни у больных с летальным исходом с последующим равномерным снижением ИЛ-4 и резким снижением ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 на 7-е сутки согласуются с мнением сотрудников Ереванского государственного медицинского университета и Днепропетровской государственной медицинской академии [6] об изменении направленности СВО и развивающемся истощении цитокинового ресурса. Аналогичные

результаты получены коллективом авторов Северного государственного медицинского университета г. Архангельска [3], они свидетельствуют о высоком уровне ИЛ-6 у больных в послеоперационном периоде, которые впоследствии умерли. Кроме того, нами проанализированы исходные результаты цитокинов у наших больных и больных с осложненной пневмонией (данные исследования Ивано-Франковского национального медицинского университета) [7]. Оказывается, у детей, перенесших тяжелую асфиксию, уровень ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  в три раза ниже, а уровень ИЛ-6 в три раза выше, чем у больных с острой пневмонией, то есть картина исходного цитокинового статуса у больных с микробной агрессией выражена более ярко. Еще одним подтверждением этого тезиса являются показатели ФНО- $\alpha$ : они стабильны у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, но в группе выздоровевших детей они достоверно выше, чем у больных с летальным исходом заболевания, а у больных с абдоминальной хирургической патологией, обусловленной микробной агрессией [3], ФНО- $\alpha$  на 7-е сутки в два раза выше, чем в группе больных с неблагоприятным исходом.

Динамическое биохимическое наблюдение, выявляющее повышение уровня средних молекул и резкое снижение содержания ИЛ-4 и ИЛ-6 на 7-е сутки жизни у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, должно рассматриваться как неблагоприятный прогностический признак для жизни больного.

## Выводы

1. Стабильность уровней исследуемых провоспалительных цитокинов на протяжении семи суток жизни у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении, свидетельствует о благоприятном течении СВО.

2. Течение СВО у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию при рождении и впоследствии умерших, характеризуется развитием цитокинового дисбаланса и выраженной эндогенной интоксикации и является прогностически неблагоприятным признаком для выздоровления больного.

## Список литературы

1. Белебез'ев Г.І., Окунев О.Є. Дослідження вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові новонароджених, які по-

требують проведення штучної вентиляції легень // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2009. — № 2. — С. 20-25.

2. Горовенко Н.Г., Знаменська Т.К., Похилько В.І., Россоха З.І., Ковальова О.М. Визначення генетичної детермінанти у розвитку перинатальної асфіксії новонароджених // Перинатологія і педиатрія. — 2009. — № 4(40). — С. 37-40.

3. Макаров А.И., Воробьев Н.А., Добродеев Л.К., Макарова В.И. Лабораторные критерии системной воспалительной реакции при абдоминальных хирургических инфекциях // Хирургия. — 2009. — № 5. — С. 40-45.

4. Сорокіна О.Ю. Синдром протизапальної компенсаторної відповіді у хворих з тяжкою опіковою травмою // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2010. — № 2. — С. 3-7.

5. Александрова Ю.Н. О системе цитокинов // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 3. — С. 125-127.

6. Мхоян Г.Г., Тер-Погосян З.Р., Гаспарян М.Г., Джагацян Н.Г., Каралян З.А., Ованесян Г.Г. Иммунореактивность и цитокиновый статус при политравме // Анестезиология и реаниматология. — 2009. — № 4. — С. 60-65.

7. Цимбаліста О.Л., Гаріджук Л.І. Характеристика цитокинового статусу у дітей раннього віку з ускладненою пневмонією на тлі залізодефіцитної анемії // Перинатологія і педиатрія. — 2011. — № 1(45). — С. 66-69.

Получено 30.10.13 □

Овчаренко С.С., Межирова Н.М., Кравцова Г.Д.  
Кафедра дитячої хірургії та дитячої анестезіології  
Харківського національного медичного університету

### БІОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ В НЕМОВЛЯТ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ТЯЖКУ АСФІКСІЮ ПРИ НАРОДЖЕННІ

**Резюме.** У даній статті наведені результати дослідження біохімічних показників системної запальної відповіді в новонароджених, які перенесли тяжку асфіксію при народженні. Обстежено 34 новонароджених, в яких визначались показники запалення: інтерлейкін-6, інтерлейкін-1 $\beta$ , інтерлейкін-4, фактор некрозу пухлини  $\alpha$  та рівень середніх молекул. Дослідження дозволило встановити, що перебіг системної запальної відповіді в новонароджених, які одужали, зумовлений активацією протизапального цитокину інтерлейкіну-4, що, можливо, запобігло прогресуванню системної запальної відповіді та розвитку ендогенної інтоксикації. Перебіг системної запальної відповіді у хворих з летальним кінцем характеризується активацією як протизапальних, так і прозапальних цитокинів із паралельним розвитком ендогенної інтоксикації та різким пригніченням синтезу цитокинів на тлі прогресування ендогенної інтоксикації на 7-му добу життя.

**Ключові слова:** новонароджені, асфіксія, системна запальна відповідь, інтерлейкіни.

Ovcharenko S.S., Mezhirova N.M., Kravtsova G.D.  
Department of Pediatric Surgery and Pediatric Anesthesiology  
of Kharkiv National Medical University, Ukraine

### BIOCHEMICAL DESCRIPTION OF THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN INFANTS AFTER SEVERE BIRTH ASPHYXIA

**Summary.** This article presents the results of a study of biochemical indicators of systemic inflammatory response in infants after severe birth asphyxia. In a group of 34 newborns there were determined the indicators of inflammation: interleukin-6, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-4, tumor necrosis factor  $\alpha$  and the level of weighted average molecules. The study revealed that the course of systemic inflammatory response in recovered infants was caused by the activation of anti-inflammatory cytokine interleukin-4, which may have prevented the progression of systemic inflammatory response and the development of endogenous intoxication. The course of systemic inflammatory response in died neonates was characterized by activation of anti-inflammatory as well as pro-inflammatory cytokines with the simultaneous development of endogenous intoxication and abrupt inhibition of cytokine synthesis against the progression of endogenous intoxication on the 7<sup>th</sup> day of life.

**Key words:** newborns, asphyxia, systemic inflammatory response, interleukins.