

© Власенко Д. Ю.

УДК: (616.1/.3+616.8)-[053.36-02:616-053.31-056.57]-07

Власенко Д. Ю.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра педіатрії № 1 (вул. Хмельницьке шосе 109, Вінниця, Україна, 21028)

РОЛЬ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ У ПАТОГЕНЕЗІ ФОРМУВАННЯ НЕЙРОСЕНСОРНИХ НАСЛІДКІВ У ГЛИБОКО НЕДОНОШЕНИХ ДІТЕЙ

Резюме. Раннім маркером несприятливих наслідків є показник вмісту Toll-подібних рецепторів 2 типу на першому тижні життя, значення якого у 8-10 разів перевищують такі у дітей зі сприятливим прогнозом. У постконцептуальному віці 35-36 тижнів предиктором несприятливого прогнозу є інтерлейкін 6, рівень якого знижується на 70% у дітей зі сприятливим розвитком та залишається стало високим у дітей з несприятливим наслідком. Активація системи вродженого імунітету у глибоко недоношених дітей супроводжується підвищенням показників активності імунно-запального процесу та вірогідно підвищує ризики та шанси щодо несприятливого прогнозу.

Ключові слова: глибоко недоношені діти, відділені наслідки, Toll-подібні рецептори, інтерлейкін 6, інвалідність, смертність.

Вступ

Патофізіологія невиношування вагітності має багатфакторний характер, однак, запальна відповідь плацентарної тканини на інфекцію відіграє вирішальну тригерну роль у понад 90% передчасних пологів, які відбуваються до 28 тижнів вагітності [Elowitz et al., 2003]. Вроджені імунні реакції є недосконалими у новонароджених, особливо у недоношених дітей. У досліджах на тваринах показано, що новонароджені в основному використовують систему вродженого імунітету для захисту від будь-якої загрози [Levy, 2005; Liscandro et al., 2012]. Лише кілька досліджень присвячені характеристиці імунної відповіді надзвичайно недоношених новонароджених на інфекцію/запалення і вони демонструють, що цим дітям властиве зниження рівня Т-хелперів, інтерферонів, антиген-презентуючих клітин, недосконала функція нейтрофілів, кількісна та якісна незрілість дендритних клітин, зниження плазмових концентрацій компонентів комплементу, затримка і зменшення продукції антитіл В-лімфоцитами, а також унікальні цитокінові реакції [Krumbiegel et al., 2007]. Крім того, в результаті недорозвиненості архітекtonіки селезінки, обмеженням є захоплення антигенів через крайові зони, що зазвичай відбувається у дорослих. Більш того, глибока незрілість передчасно народжених дітей зумовлює глибокі дефекти вродженого і набутого імунітету. Моноцити мають аномалії в презентатції антигенів, а дендритні клітини і лімфоцити схильні до надмірного апоптозу, що проявляється у нездатності очистити первинні вогнища інфекції, збільшенні ризику суперінфекції і неспроможності створити адаптивну імунну відповідь [Belderbos et al., 2009].

Світові дослідження демонструють, що активація запалення-асоційованих білків та їх рецепторного апарату у надзвичайно недоношених новонароджених (22-28 тижнів) є маркером процесів, що ведуть до пошкодження в легенях, головному мозку, кишечнику, сітківці і здатні призвести до летального наслідку [Carlo et al., 2012]. Імунна активація опосередковує ушкодження тканин не тільки в неонатальному періоді, а і у ранньому дитячому віці. Недоношені діти, що виживають, мо-

жуть страждати на перманентну інвалідність внаслідок пошкодження тканин безпосередньо інфекцією або запальною відповіддю на оксидативний стрес. Механізми захисного імунітету у новонароджених, які не володіють у повній мірі цілісними функціями імунної системи, на разі, недостатньо ясні, особливо у контексті множинних патологічних станів у надзвичайно маловагових немовлят [Brochu et al., 2011].

Вірогідним поясненням ініціювання роботи імунних шляхів є активація Toll-подібних рецепторів (TLRs). TLRs - це сімейство трансмембранних рецепторних білків, здатних розпізнавати та реагувати на екзогенні патоген-асоційовані молекулярні комплекси (PAMPs) та ендогенні ушкодження-асоційовані молекулярні комплекси-аларми (DAMPs) [Xu et al., 2004; Piccinini, Midwood, 2010; Oliveira-Nascimento et al., 2012]. Toll-подібні рецептори є провідною ланкою вродженого та адаптивного імунітету, а після відкриття їх ендогенних агоністів було доведено, що функціональне значення TLRs значно ширше і включає фізіологічну та патологічну роль у процесах кісткового метаболізму, нейрогенезу, пухлинного росту, патогенезі розвитку асептичного запалення, аутоімунної патології та великої кількості захворювань, не пов'язаних з мікробною інвазією [Takeda, Akira, 2004].

У передчасно народжених дітей експресія TLRs у тканинах зростає зі збільшенням гестаційного віку. Лише TLR2 має практично не змінювану експресію, починаючи з 20-22 тижнів гестації і впродовж перших місяців життя, що робить його об'єктивним маркером імунно-активованого запалення [Burl et al., 2011]. Як свідчать світові дослідження, Toll-подібні рецептори можуть мати ключове значення у патофізіології передчасних пологів та великій сукупності патологічних станів у недоношених, зокрема, надзвичайно маловагових, дітей. Незрілі тканини, які зазнають некрозу та апоптозу, вивільняють велику кількість молекул розпаду - ендогенних сигнальних білків-алармінів, які, будучи лігандами для специфічних клітинних TLR, активують функцію вродженого та адаптивного імунітету. У відповідь на стимуляцію, різко

зростає вироблення медіаторів запалення (так званій "цитокиновий шторм"), які, в свою чергу, теж мають пошкоджуючий вплив на тканини. Таким чином формується порочне коло, яке і дає початок хронізації запального процесу і веде до інвалідизуючих наслідків у глибоко недоношених немовлят [Lisciandro et al., 2012; Carlo et al., 2012]. Такі патологічні стани недоношених як бронхолегенева дисплазія, ушкодження центральної нервової системи, ретинопатія, некротичний ентероколіт та неонатальний сепсис опосередковані функціонуванням різних TLRs. Надмірна TLRs-активація є маркером тканинного ушкодження, а недоношені новонароджені, що мають дефіцит функціональних TLRs можуть бути захищені від вищеперерахованих захворювань або мати кращі шанси на виживання при їх розвитку. Поряд з цим, сигнальні білкові молекули та рецептори до них здатні активувати і репаративну функцію, зокрема, за рахунок дозрівання дендритних клітин та макрофагів [Corbett et al., 2010], що дає можливість пошуку нових терапевтичних стратегій та обумовлює високу актуальність досліджень Toll-подібних рецепторів у галузі перинатології і педіатрії.

Метою дослідження було вивчення клініко-імунологічних особливостей перебігу неонатального періоду у глибоко недоношених дітей та оцінка їх зв'язку з віддаленими наслідками.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 45 глибоко недоношених дітей з вагою при народженні < 1250 г (550-1230 г) та гестаційним віком \leq 28 тижнів (23-28 тижнів), які перебували на стаціонарному лікуванні у Вінницькому обласному неонатальному центрі та міській лікарні "Центр матері та дитини" у 2009-2013 роках. 12 з них померли в неонатальному періоді, вони склали I групу дослідження. Решта дітей, які вижили та були виписані зі стаціонару, підлягали поглибленому диспансерному спостереженню до досягнення скоригованого віку 18 місяців щонайменше. Катамнестичне спостереження проводилось в умовах кабінету катамнезу консультативної поліклініки Вінницької обласної дитячої лікарні з визначенням параметрів фізичного розвитку, психоневрологічного статусу та захворюваності. Оцінка психомоторного та соціоемоційного розвитку здійснювалась за допомогою шкал раннього розвитку Mullen (MSEL), модифікованої оновленої анкети для скринінгу аутизму у малюків (M-CHAT-R/F) та опитувальника дитячої поведінки (CBCL 1_{1/2}-5). Об'єктивна оцінка сенсорних реакцій включала офтальмоскопію, визначення отоакустичної емісії продукту спотворення та реєстрацію коротколатентних слухових викликаних потенціалів. Клінічні діагнози виставляли згідно Міжнародної класифікації хвороб X перегляду.

В залежності від стану здоров'я дітей у 18 місяців скоригованого віку вони були поділені на групи. II групу налічувало 15 дітей, у яких мали місце грубі органічні

порушення у вигляді дитячого церебрального паралічу, білатеральної сліпоти, сенсоневральної глухоти, а також значна затримка моторного та когнітивного розвитку (моторний T-індекс <30, когнітивний T-індекс <60 за шкалою MSEL), аутизм. 18 дітей, розвиток яких відповідав віку, склали групу порівняння. До групи контролю увійшло 12 здорових доношених дітей.

Зразки сироватки крові для імунологічних досліджень отримували на першому тижні життя (3-5 доба) та в динаміці у 35-36 тижнів постконцептуального віку (ПКВ) після отримання поінформованої згоди матері дитини. Кількісне визначення в сироватці крові вмісту розчинного толл-подібного рецептору 2 типу (TLR₂) проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням набору реактивів "TLR₂ (CD282) Human ELISA Kit" фірми "Abcam", Великобританія. Рівень інтерлейкіну 6 (IL6) в сироватці крові визначали методом ІФА з використанням набору реактивів "Human IL-6 Platinum Ready-to-use Sandwich ELISA" фірми "eBioscience Bender MedSystems GmbH", Австрія (у відповідності до інструкції фірми виробника).

Статистична обробка отриманих результатів проводилась методами варіаційної статистики з використанням Н-тесту Крускала-Уолліса, U-критерію Манна-Уїтні для незалежних вибірок та T-критерію Вілкоксона - для залежних.

Результати. Обговорення

Серед дітей досліджуваних груп було 25 хлопчиків, 20 дівчаток. Співвідношення хлопчики:дівчатка склало 8:4 у I групі, 9:6 у II групі, 7:11 у групі порівняння та 6:6 у групі контролю. Середній гестаційний вік становив 27,1 \pm 0,4 тижні, середня маса тіла при народженні 935,7 \pm 23,6 грам, середня оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині 4,0 \pm 0,3 бали, на 5 хвилині 5,4 \pm 0,3 бали, за шкалою Downes після народження - 6,6 \pm 0,3 бали. Середній вік поступлення у відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТН) становив 2,2 \pm 0,5 доби, а середній вік переводу з ВАІТН у відділення для недоношених серед дітей, що вижили, склав 21,2 \pm 3,1 доби.

Усі діти народилися від ускладнених вагітності і пологів та мали важкий чи край важкий стан при народженні, потребуючи повнооб'ємної кардіореспіраторної реанімації. Домінуючими патологічними станами, що супроводжували вагітність, у 55,5 \pm 7,7% виявилися загроза переривання вагітності, прееклампсія важкого ступеня, відшарування плаценти, істміко-цервікальна недостатність. У 84,4 \pm 12,1% жінок підтверджено інфекційні захворювання під час вагітності (гнійний хоріоамніоніт, запальні захворювання сечової системи, важкі респіраторні інфекції з фебрильною лихоманкою, кольпіт, сальпінгофорит, кандидоз статевих шляхів). 44,4 \pm 6,4% недоношених новонароджених народилися шляхом кесарського розтину.

Усі діти після народження потребували дихальної

Таблиця 1. Показники імунної запальної відповіді у дітей груп спостереження на першому тижні життя.

Показник	I група, n=12	II група, n=15	Група порівняння, n=18	Група контролю, n=12
	Me [Q ₁ ; Q ₃]			
TLR ₂ , нг/мл	4,9 [4,3; 6,0]*	3,6 [2,0; 4,7]*	0,6 [0,3; 1,5]	0,5 [0,4; 0,8]
IL6, пг/мл	26,9 [7,2; 52,0]	10,5 [8,0; 22,4]	14,4 [11,3; 145,4]	10,3 [6,9; 15,4]

Примітка: * - вірогідність різниці щодо групи порівняння, p<0,01.

підтримки, протимікробної терапії, парентерального харчування. 64,4±8,8% дітей отримали сурфактантзамісну терапію у перші хвилини життя. В неонатальному періоді у 71,1±5,1% малюків діагностовано внутрішньо-оутробну інфекцію (ВУІ), з них 1 дитина (3,1%) перенесла перинатальний сепсис, ще двоє - некротичний ентероколіт (6,3%). 57,8±4,7% дітей страждали на респіраторний дистрес-синдром (РДС), ускладнений пневмонією, та у 4,4% випадків - синдромами витoku повітря. При виписці 53,3±5,9% дітей мали бронхолегеневу дисплазію (БЛД) легкого та середнього ступеню, 42,2±6,1% - ретинопатію недоношених.

В структурі причин неонатальної смерті дітей I групи провідне місце займали важкі внутрішньошлуночкові крововиливи (33,3±5,3%), генералізована ВУІ (41,7±6,2%) та ускладнений РДС (25±2,8%). В середньому, смерть наступала на 12,4±2,9 добу.

Нами було проаналізовано показники активності імунно-запальних реакцій у перші дні життя у недоношених новонароджених з груп спостереження (табл. 1).

На першому тижні життя вміст TLR₂ у сироватці крові дітей, які померли в неонатальному періоді або мали віддалені несприятливі наслідки в майбутньому, достовірно перевищував показники груп порівняння та контролю. Так, даний показник у немовлят I групи був найвищим Me 4,9 [4,3; 6,0] нг/мл і вірогідно перевищував

показники дітей II групи (у 1,4 рази, p<0,05), групи порівняння (у 8 разів) та групи контролю (у майже 10 разів), p<0,01. Аналогічно, вірогідно вищим був даний показник і у дітей II групи Me 3,6 [2,0; 4,7] нг/мл проти Me 0,6 [0,3; 1,5] нг/мл у групі порівняння та Me 0,5 [0,4; 0,8] нг/мл у групі контролю, p<0,01. Натомість, показник вмісту IL6 достовірно не відрізнявся у групах, хоча у дітей I групи він був найвищим Me 26,9 [7,2; 52,0] пг/мл, вдвічі перевищуючи показники груп порівняння (Me 14,4 [11,3; 145,4] пг/мл) та контролю (Me 10,3 [6,9; 15,4] пг/мл).

При визначенні показників вмісту TLR₂ та IL6 в динаміці на 35-36 тижні постконцептуального віку у дітей II групи та групи порівняння нами були виявлені дещо інші закономірності (рис. 1, 2).

Так, показник TLR₂ на 35-36 тижні ПКВ у дітей II групи залишався достовірно вищим, ніж у дітей групи порівняння (Me 2,8 [1,6; 3,6] нг/мл проти Me 0,8 [0,4; 1,0] нг/мл, p<0,01). Проте, у обох групах не спостерігалось достовірного зниження вмісту TLR₂ на 35-36 тижні ПКВ у порівнянні з показником на першому тижні життя. Так, у дітей II групи він знизився на 22,2±7,8%, а у дітей групи порівняння зріс на 33,3±5,3%, що не склало суттєвих відмінностей.

Вміст IL6 на 35-36 тижні ПКВ у дітей II групи вдвічі перевищував такий у дітей групи порівняння (Me 8,8 [5,3; 17,0] пг/мл проти Me 4,3 [3,4; 5,9] пг/мл, p<0,01).

Крім того, у дітей II групи цей показник не мав суттєвої динаміки (зменшення на 16,2±6,9%), тоді як у дітей групи порівняння він вірогідно знижувався на 70,1±5,1%, p<0,01.

Опираючись на вищенаведені дані, нами були розраховані значення відносного ризику (RR [95%ДІ]) та співвідношення шансів (OR [95%ДІ]) для вмісту TLR₂ в сироватці крові глибоко недоношених дітей на першому тижні життя та вмісту IL6 на 35-36 тижні ПКВ. На підставі середніх значень у вибірках дітей групи контролю та групи порівняння, нами визначено порогові значення для TLR₂ на рівні 2,0 нг/

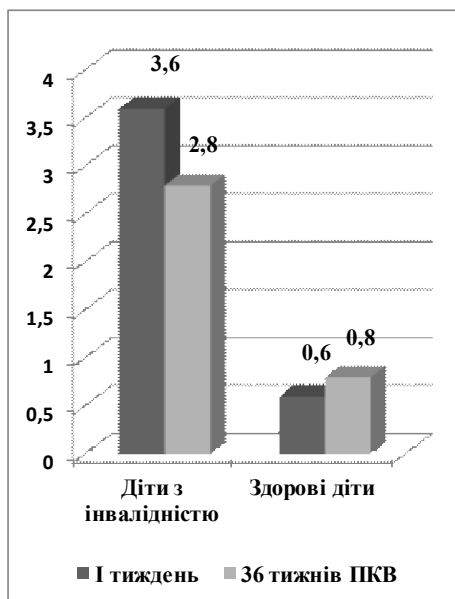


Рис. 1. Динаміка змін вмісту TLR₂ (нг/мл) в сироватці крові дітей досліджуваних груп.

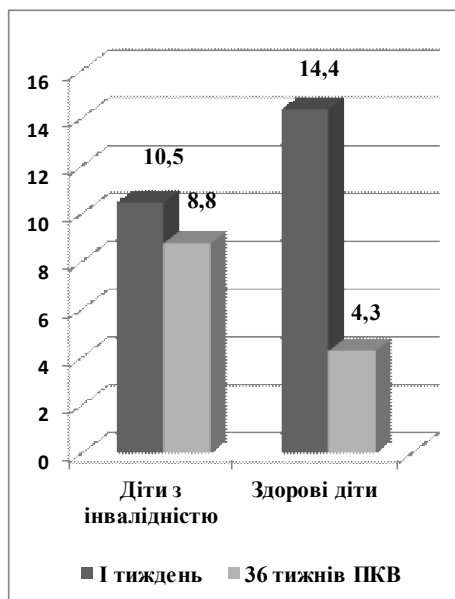


Рис. 2. Динаміка змін вмісту IL6 (пг/мл) в сироватці крові дітей досліджуваних груп.

мл, для IL6 - 5,0 пг/мл. Таким чином, діти, що мали показник $TLR_2 > 2,0$ нг/мл на першому тижні життя мали у 5,2 [1,8; 14,6] рази вищий ризик та у 46,7 [4,2; 516,6] разів більші шанси смерті в неонатальному періоді. Ризик та шанси інвалідності в майбутньому у цих дітей зростали у 4,1 [1,8; 14,6] та 12,4 [2,0; 76,9] рази, відповідно. Якщо ж показник TLR_2 перевищував 3,0 нг/мл на першому тижні життя, то відносний ризик та шанси становили $RR=15,5$ [2,3; 104,4], $OR=160$ [9,0; 2856,7] щодо неонатальної смерті та $RR=10,8$ [1,5; 76,3], $OR=28$ [2,6; 297,9] щодо інвалідизуючого наслідку.

Рівень IL6 на 35-36 тижні ПКВ $> 5,0$ пг/мл супроводжувався підвищенням відносного ризику та шансів щодо інвалідності у 2,5 [1,1; 5,3] та 7,3 [1,4; 38,9] рази, а рівень $> 10,0$ пг/мл - у 9,8 [1,4; 68,9] та 24 [2,3; 242,3] рази, відповідно.

Результати проведеного дослідження знаходять підтвердження і у світовій науковій літературі. Так, TLRs мають виражену експресію в мозковій тканині ембріона, можуть виступати в якості медіаторів центральної нервової системи та беруть участь у нейрогенезі і рості аксонів в мозку, що розвивається. Дисрегуляція імунної відповіді та надмірна стимуляція цих рецепторів гальмує зростання аксонів та пригнічує проліферацію нейронних клітин-попередників в ембріональному періоді [Wang et al., 2010; McAdams, Juul, 2012]. Загибель нейронів після ушкодження мозку активує вроджений імунітет, опосередкований Toll-подібними рецепторами, і викликає запальну реакцію. Активація TLR_2 у недоношених новонароджених зменшує обсяг сірої та білої речовини мозку і мозочкового молекулярного шару. А TLR_2 -дефіцит призводить до скорочення обсягу церебрального ураження. Останні клінічні дослідження показали, що зростання вмісту розчинного TLR_2 в крові було пов'язано з несприятливим результатом після ішемічного і/або інфекційного ушкодження мозку [Galic et al., 2013]. Наше дослідження продемонструвало значний

вплив такої активації на функціональні наслідки з боку нервової системи та сенсорного апарату у недоношених дітей, а саме вірогідне збільшення ризику інвалідизуючої патології у 4,1-10,8 разів та зростання шансів на неї у 12,4-28 разів.

Отримані нами дані показали, що у пізньому неонатальному періоді та поза його межами більш інформативним є показник прозапального цитокіну IL6, який, ймовірно, виступає в ролі маркера вторинного пошкодження, що триває. Відсутність тенденції до зниження його рівня у 35-36 тижнів ПКВ вірогідно підвищує відносний ризик та шанси на несприятливий наслідок, тоді як зменшення до значень $< 5,0$ пг/мл свідчить про сприятливий прогноз.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Становлення системи вродженого імунітету у глибоко недоношених дітей супроводжується підвищенням показників активності імунно-запального процесу: толл-подібних ркцепторів 2 типу та інтерлейкіну 6. Раннім маркером несприятливих наслідків (смерть в неонатальному періоді або інвалідизуюча патологія у скоригованому віці 18 місяців) є показник вмісту TLR_2 на першому тижні життя, значення якого у 8-10 разів перевищують такі у дітей зі сприятливим прогнозом.

2. У постконцептуальному віці 35-36 тижнів предиктором несприятливого прогнозу є IL6, рівень якого залишається високим у дітей з хронічною інвалідизуючою патологією та суттєво знижується (на 70%) у дітей зі сприятливим розвитком.

Перспективи подальших досліджень ми вбачаємо у вивченні імунологічних особливостей у надзвичайно недоношених дітей в залежності від повідного патологічного стану у неонатальному періоді та удосконалення системи диспансерного нагляду за ними з метою попередження інвалідності.

Список літератури

- A New Model for Inflammation-Induced Preterm Birth. The Role of Platelet-Activating Factor and Toll-Like Receptor-4 / M. A. Elovitz, Z. Wang, E. K. Chien [et al.] // *Am J Pathol.* - 2003. Vol. 163(5). - P. 2103-2111.
- Age-Dependent Maturation of Toll-Like Receptor-Mediated Cytokine Responses in Gambian Infants / S. Burl, J. Townsend, J. Njie-Jobe [et al.] // *PLoS One.* - 2011 - Vol. 6(4). P. 181-185.
- Cytokines and Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants / W. A. Carlo, S. A. McDonald, J. E. Tyson [et al.] // *J. Pediatr.* - 2012. Vol. 159(6). - P. 919-925.
- Developmental regulation of the neuroinflammatory responses to LPS and/or hypoxia-ischemia between preterm and term neonates: An experimental study / M.-E. Brochu, S. Girard, K. Lavoie [et al.] // *J. Neuroinflammation.* - 2011. - Vol. 8. - P.55.
- Galic M. A. Cytokines and brain excitability / M. A. Galic, K. Riaz, Q. J. Pittman / *Front Neuroendocrinol.* - 2013. - Vol. 33(1). - P.116-125.
- Krumbiegel D. Combined Toll-like receptor agonists synergistically increase production of inflammatory cytokines in human neonatal dendritic cells / D. Krumbiegel, F. Zepp, C. U. Meyer // *Hum Immunol.* - 2007. - Vol. 68(10). - P. 813-822.
- Levy O. Innate immunity of the human newborn: distinct cytokine responses to LPS and other Toll-like receptor agonists / O. Levy // *Endotoxin Res.* - 2005. - Vol.11(2). - P.113-116.
- Low-dose Lipopolysaccharide Selectively Sensitizes Hypoxic-Ischemia White Matter Injury in the Immature Brain / L. W. Wang, Y. C. Chang, C. Y. Lin [et al.] // *Pediatr Res.* - 2010. - Vol.68(1). - P.41-47.
- McAdams R. M. The Role of Cytokines and Inflammatory Cells in Perinatal Brain Injury / R. M. McAdams, S. E. Juul / *Neurol Res Int.* - 2012. - Vol.56. - P.14-94.
- Oliveira-Nascimento L. The Role of TLR2 in Infection and Immunity / L. Oliveira-Nascimento, P. Massari, L. M. Wetzler // *Front Immunol.* - 2012. Vol. 3. - P.79.
- Ontogeny of Toll-like and NOD-like receptor-mediated innate immune responses in Papua New Guinean

- infants / J. G. Liscianro, S. L. Prescott, M. G. Nadal-Sims [et al.] // PLoS One. - 2012. - Vol. 7(5). - P. 367-393.
- Ontogeny of Toll-like receptor mediated cytokine responses of human blood mononuclear cells / N. P. Corbett, D. Blimkie, K. C. Ho [et al.] // PLoS One. - 2010. - Vol. 5(11). - P. 15-41.
- Piccinini A. M. DAMPening Inflammation by Modulating TLR Signalling / A. M. Piccinini, K. S. Midwood // Mediators Inflamm. - 2010. - Vol. 67. - P. 23-95.
- Skewed pattern of Toll-like receptor 4-mediated cytokine production in human neonatal blood: low LPS-induced IL-12p70 and high IL-10 persist throughout the first month of life / M. E. Belderbos, G. M. van Bleek, O. Levy [et al.] // Clin Immunol. - 2009. - Vol. 133(2). - P. 228-237.
- Takeda K. TLR signaling pathways / K. Takeda, S. Akira // Seminars in Immunology. - 2004. - Vol. 16. - P. 3-9.
- D. Direct and Indirect Role of Toll-Like Receptors in T Cell Mediated Immunity / D. Xu, H. Liu, M. Komai-Koma // Cellular & Molecular Immunology. - 2004. - Vol. 239 - P. 645.

Власенко Д.Ю.

РОЛЬ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ФОРМИРОВАНИЯ НЕЙРОСЕНСОРНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Резюме. Ранним маркером неблагоприятных последствий есть показатель содержания Toll-подобных рецепторов 2 типа на первой неделе жизни, значения которого, в 8-10 раз превышают такие у детей с благоприятным прогнозом. В постконцептуальном возрасте 35-36 недель предиктором неблагоприятного прогноза есть интерлейкин 6, уровень которого понижается на 70% у детей с благоприятным развитием и остается стабильно высоким у детей с плохими последствиями. Активация системы врожденного иммунитета у глубоко недоношенных детей сопровождается повышением показателей активности иммуно-воспалительного процесса и достоверно увеличивает риск и шансы касательно неблагоприятного прогноза.

Ключевые слова: глубоко недоношенные дети, отдаленные последствия, Toll-подобные рецепторы, интерлейкин 6, инвалидность, смертность.

Vlasenko D.Y.

ROLE OF INNATE IMMUNITY IN THE PATHOGENESIS OF NEUROSENSORY OUTCOMES IN VERY PRETERM INFANTS

Summary. Early marker of adverse effects is an indicator of the content of Toll-like receptor type 2 during the first week of life, the value of which is 8-10 times higher than those in children with a favorable prognosis. At 35-36 weeks post-conceptual age a predictor of poor prognosis is interleukin 6, the level of which is reduced by 70% in children with favorable development and remains high in children with bad consequences. Activation of the innate immune system in very preterm infants is accompanied by increased activity indicators of immune-inflammatory process and significantly increases the risk and chances regarding unfavorable prognosis.

Key words: very premature infants, long-term outcomes, Toll-like receptors, interleukin-6, disability, death.

Стаття надійшла до редакції 18.02.2014 р.

Власенко Діана Юріївна - аспірант кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, лікар-неонатолог; +38 096 908-15-00; vlasenkoda@gmail.com

© Запороженченко М.Б.

УДК: 618.14-006.36-06:616.151.5

Запороженченко М.Б.

Кафедра акушерства та гінекології №1 Одеського національного медичного університету (пров. Валівський 2, м. Одеса, Україна, 65082)

СТАН СИСТЕМИ ЗГОРТАННЯ КРОВІ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ ПРОЛІФЕРАТИВНОГО ТИПУ

Резюме. У жінок з лейоміомою матки проліферативного типу показники судинно-тромбоцитарної та плазмово-коагуляційної ланок системи гемостазу характеризуються ознаками гіпокоагуляції, що підтверджується зниженням кількості тромбоцитів в 1,5 рази, рівня фібриногену в 1,9 рази, агрегаційної активності тромбоцитів в 2,0 рази, підвищенням концентрації молекулярних маркерів тромбофілії в 1,01 рази і клінічно проявляється матковими кровотечами та порушенням менструальної функції у 52,9% та 11,8% випадках. Компоненти згортальної системи крові можна розглядати як лабораторні маркери процесу проліферації при лейоміомі матки. Визначення виразності системних судинних і коагуляційних порушень при лейоміомі матки проліферативного типу є підґрунтям індивідуальних профілактичних заходів.

Ключові слова: система гемостазу, лейоміома матки, проліферативний тип.

Вступ

Лейоміома матки відноситься до доброякісних пухлин з гладком'язових клітин мезенхіального походження. Лейоміома матки має моноклональне походження та автономний механізм росту, розвивається з однієї клітини моноклону [Яворський, 2012].

Частота лейоміоми матки, за даними різних авторів, варіює від 10 до 77 % в різних вікових групах. Зафіксовано зріст частоти лейоміоми у підлітковому та репродуктивному віці. Складність питання ускладнень у жінок репродуктивного віку при лейоміомі матки полягає в