

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Гулиев Н.Д., Надирли З.О., Масталиев Я.К.
УДК 616.2

СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ ПРИ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС СИНДРОМЕ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Гулиев Н.Д., Надирли З.О., Масталиев Я.К.

Научно-Исследовательский Институт Педиатрии им.К.Я.Фараджевой, г. Баку, Азербайджан

Проаналізовано вміст цитокінів у недоношених новонароджених з респіраторним дистрес синдромом (РДСН), а також зазначено, що стать дитини відіграє важливу роль у розвитку захворювання (з 38 хворих - 22 хлопчика, 16-дівчаток). Показано, що перебіг РДСН характеризується різною динамікою вмісту ІЛ-6 та ФНП-а в сироватці крові: у початковому періоді визначається їх високий вміст ($p < 0.01$), на тлі терапії відбувається зниження зазначених показників ($p < 0.05$). Визначення ІЛ-4 свідчить про достовірне зниження його концентрації в початковому періоді захворювання ($p < 0.05$). Відмічене підвищення показника ІЛ-10 в початковому періоді з подальшим зниженням на тлі проведеної терапії ($p < 0.01$). Виявлені порушення свідчать про важливу роль даних цитокінів в патогенезі дихальних розладів у недоношених новонароджених з респіраторним дистрес синдромом.

Ключові слова: респіраторний дистрес синдром, прозапальні інтерлейкіни, протизапальні інтерлейкіни, недоношені діти

Известно, что неонатальный период является одним из наиболее критических в жизни ребенка, когда происходит серьезная перестройка его функциональных систем, прежде всего дыхания и кровообращения, начиная с внутриутробной жизни [4].

Среди респираторных нарушений наиболее частой причиной перинатальной заболеваемости и смертности является респираторный дистресс-синдром [7].

РДС является наиболее частой причиной возникновения дыхательной недостаточности в раннем неонатальном периоде. Встречаемость его тем выше, чем меньше гестационный возраст и масса тела ребенка при рождении [2,3,10].

Респираторные нарушения развиваются преимущественно у недоношенных детей. Развитию респираторного дистресс-синдрома (РДСН) способствуют морфофункциональные особенности дыхательной системы недоношенного ребенка [16,20,22,24].

РДС является причиной смерти примерно 25% всех умерших новорожденных, а у детей, родившихся на 26-28-й неделе гестации, эта цифра достигает 80% [3,11]. В связи сохраняющейся высокой летальностью от РДСН, в течение нескольких десятилетий изучению данного заболевания уделяется большое внимание [1,5,15].

Разработаны меры антенатальной профилактики РДСН, однако, частота развития заболевания остается высокой [6,12,25]. Недоношенные, для которых характерно это заболевание, в общей популяции новорожденных составляют 6-12% [3].

Заболевание полиэтиологично. Помимо нарушения функции оксигенации и вентиляции легких, при

РДСН страдают недыхательные функции, в частности выработка биологически активных веществ цитокинов [13]. Наибольшее значение среди них играют интерлейкины. В настоящее время доказано усиление продукции провоспалительных интерлейкинов в организме матери при запуске родовой деятельности. Кроме того, цитокины являются одним из ведущих механизмов в защите новорожденного ребенка в период ранней адаптации [8,21].

Цитокины представляют собой регуляторные пептиды, продуцируемые клетками организма, это эндогенные локальные медиаторы межклеточных коммуникаций. Секреция цитокинов является краткосрочным процессом. Основная биологическая роль цитокинов- регуляция иммунного ответа на всех этапах развития заболевания [8].

В связи с этим цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции функций организма, существующую наряду с нервной и гормональной регуляцией [13].

Одним из основных регуляторов иммунного ответа и гемопоэза является ИЛ-6. Кроме того, он выполняет функцию медиатора защитных процессов от инфекции и повреждения тканей. Преждевременные роды ассоциированы с высоким синтезом ИЛ-6 [9,19]. В ответ на внедрение патогенов начинается мощная экспрессия ИЛ-6 плацентарными макрофагами.

Также известно, что ФНО- α является плюрипотентным цитокином, который в основном продуцируется моноцитами и макрофагами и выполняет важнейшие функции [18].

Противовоспалительными свойствами отличается ИЛ-4. Он представляет собой димер с определенными

ми молекулярними масами и является одним из регуляторов иммунных реакций. Его продукция регулируется другими цитокинами. Он обладает иммуномодулирующим эффектом [8]. Ключевым регулятором иммунного ответа является ИЛ-10, обладающий мощным противовоспалительным эффектом.

Течение РДСН характеризуется различной динамикой интерлейкинов.

Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных представляет большой интерес и привлекает внимание клиницистов – неонатологов [23].

Целью настоящего исследования является анализ содержания сывороточных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Материал и методы исследования

В тематические карты были включены сведения об ante- и интранатальных факторах риска, сведения о новорожденном, результаты клинического наблюдения, данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

Образцы сыворотки крови хранили при температуре - 4°С не более месяца. Результаты исследования регистрировали в лабораторном журнале.

Критерий включения в исследование: недоношенные новорожденные с респираторным дистресс-синдромом.

В исследование включены дети с гестационным возрастом от 27 недель до 36 недель и массой тела при рождении от 1120 г до 2350 г (табл.1).

Количественное определение содержания интерлейкинов в сыворотке крови (ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-10, ИЛ-4) проводилось иммуноферментным методом у 38 недоношенных новорожденных.

Пол ребенка играет важную роль в развитии заболевания (из 38 больных - 22 мальчика, 16 - девочек). РДСН достоверно чаще болеют мальчики (p<0.05).

В исследовании 13% новорожденных с РДСН были от многоплодной беременности.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической величины (M), стандартной ошибки средней арифметической (m), среднеквадратичного отклонения (σ).

Таблица 1

Общая характеристика обследованных недоношенных новорожденных при рождении.

Показатель	Значения показателей по группам	
	РДСН	Группа здоровых недоношенных детей
Масса тела при рождении (грамм)	1792±199.1	2065.2±432.1
Рост(см)	41.6±1.74	45.5±2.3
Срок гестации (неделя)	33.0±1.8	34.7±1.3
Оценка по шкале АПГАР (балл) на 1-й мин. жизни	5.2±1.3	6.7±0.6
На 5-й мин. жизни	6.3±0.9	7.3±0.4

Результаты и их обсуждение

Клинические признаки РДСН проявляются дыхательной недостаточностью у детей в сроки гестации до 36 недель сразу после рождения, или через 2-8 часов отмечается учащение дыхания, раздувание крыльев носа, участие в акте дыхания податливых мест грудной клетки, разлитой цианоз.

Недоношенные новорожденные из подгруппы без дыхательных расстройств после стабилизации состояния в ОРИТН переведены на выхаживание в отделение патологии, главным образом, в связи с расстройствами питания: низкой или очень низкой массой тела при рождении.

Дети из подгруппы с тяжелой ДН находились в ОРИТН, затем были переведены в ОПН для долечива-

ния и выхаживания. На основании клинической картины и данных обследования всем пациентам из этой подгруппы был выставлен диагноз респираторный дистресс-синдром недоношенных новорожденных. Всем недоношенным новорожденным по клиническим показаниям проводились инфузионная терапия, парентеральное питание и посиндромная терапия.

Гестационный возраст так же, как и масса тела, является одним из прогностических параметров у новорожденных детей: чем меньше ГВ, тем выше вероятность неблагоприятного исхода.

Распределение недоношенных новорожденных в зависимости от ГВ в нашем исследовании выглядело следующим образом (табл.2).

Таблица 2

Распределение подгрупп недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста

Гестационный возраст (неделя)	Группа здоровых недоношенных детей		РДСН	
	абс	%	Абс	%
27-33 (ранее преждевременные роды)	12	60	21	55.3
34-37 (поздние преждевременные роды)	8	40	17	44.7
Всего	20	100	38	100

Как видно из приведенной таблицы, подгруппы здоровых недоношенных детей и больных РДСН были сопоставимы по распределению в подгруппах ранних и поздних преждевременных родов, поскольку анализ показал отсутствие статистически значимых различий (p>0.05).

В 90% случаев признаки острой дыхательной недостаточности появились сразу после рождения, у 10% детей в ближайшие часы после рождения. В

первые сутки после рождения у 33 больных (86.6%) детей имелись признаки тяжелой дыхательной недостаточности, что являлись показанием к проведению ИВЛ.

У 5 (13.4%) недоношенных детей клинические симптомы заболевания были диагностированы более чем через 24 часа после рождения.

Важную роль в оценке состояния новорожденного играет акушерско-гинекологический анамнез матери:

данные о состоянии ее здоровья, условия наступления и особенности течения беременности. Появление неблагоприятных условий для антенатального развития плода влекут за собой наступление преждевременных родов, что способствует ante- и интранатальному повреждению легких ребенка и развитию РДСН.

В результате проведенного исследования выявлены неблагоприятные факторы, влияющие на внутриутробное развитие плода и способствующие преждевременным родам.

У матерей группы РДСН акушерский анамнез отягощен: настоящей беременностью предшествовали медицинские аборты, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, что на ранних сроках создавало предпосылки угрозы прерывания беременности, способствовало развитию тяжелых форм гестоза второй половины беременности, наступлению преждевременных родов. В этой группе достоверно ($p < 0.05$) чаще выявили: гинекологические и соматические заболевания, хронические очаги инфекции.

Состояние таких факторов, как угроза прерывания, тяжелая форма гестоза и оперативные роды неблагоприятно влияют на состояние недоношенных непосредственно после рождения. Новорожденные находятся в группе высокого риска по развитию острой интранатальной гипоксии и ДН.

В большинстве случаев дети родились с низкой оценкой по шкале Апгар 4.5 ± 0.9 балла. У новорожденных были выражены симптомы ДН, проявляющиеся разлитым цианозом, одышкой с активным участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры (табл.3).

Таблица 3
Показатели дыхательной функции легких при рождении у недоношенных новорожденных с РДСН.

Показатель	Значения показателей
pH	7.29 ± 0.43
pCO ₂ мм.рт.ст.	50.5 ± 11.8
pO ₂ мм.рт.ст.	53.5 ± 13.2
%SO ₂	78.9 ± 9.61
Насыщение крови O ₂ %	86.2 ± 3.13

Важным фактором является отсутствие при рождении эффективного самостоятельного дыхания, что препятствует перестройке фетального кровообращения и нормализации легочного кровотока.

Высокое содержание ИЛ-6 в остаточной пуповинной крови определяется у 27.2% недоношенных новорожденных с РДСН и 18.3% - здоровых недоношенных, что связано с его возросшей внутриутробной продукцией.

Развитию РДСН способствуют морфологическая незрелость легких, аспирация околоплодных вод, способствующая ante- и интранатальному повреждению альвеолярного и бронхиального эпителия.

В связи с этим, в группе РДСН у 82.2% недоношенных новорожденных при рождении развивается ДН, что является показанием для проведения ИВЛ.

Клиническим признакам ДН соответствуют лабораторные критерии нарушения дыхательной функции легких.

У остальных детей группы РДСН (17.8%) клинические признаки ДН появляются в течение 8 часов жизни.

Как видно из таблицы 4 течение РДСН характеризовалось различной динамикой ИЛ-6.

Таблица 4
Содержание ИЛ-6 в крови у недоношенных новорожденных с РДСН

Показатели	Значение показателей		
	РДСН		Группа здоровых недоношенных детей
	В начале	При выписке	
ИЛ-6 в пг/мл	21.30 ± 0.05	14.21 ± 3.18	5.19 ± 0.16

В начальном периоде отмечается высокое содержание ИЛ-6 ($p < 0.01$). На фоне проводимой комплексной терапии происходит снижение данного показателя ($p < 0.05$), но полной нормализации не происходит.

По данным литературы повышенная продукция ФНО- α вызывает нарушение регуляции клеточного энергообмена и метаболизма, у глубоко недоношенных новорожденных на первой неделе жизни отмечается значительное повышение уровня его, что является прогностически неблагоприятным фактором развития бронхолегочной дисплазии. В этой группе детей длительно сохраняются признаки ДН и время проведения ИВЛ значительно увеличивается [14].

Как видно из таблицы 5 течение РДСН характеризовалось различной динамикой ФНО- α . В начальном периоде отмечается высокое содержание ФНО- α ($p < 0.001$). На фоне проводимой комплексной терапии происходит снижение данного показателя ($p < 0.01$), но до полной нормализации не доходит.

Таблица 5
Содержание ФНО- α в крови у недоношенных с РДСН

Показатели	Значение показателей		
	РДСН		Группа здоровых недоношенных детей
	В начале	При выписке	
ФНО- α пг/мл	40.6 ± 0.51	23.1 ± 0.47	4.50 ± 1.57

При исследовании уровня противовоспалительного ИЛ-4 выявлены следующие изменения (табл. 6).

Таблица 6
Содержание ИЛ-4 в крови у недоношенных новорожденных с РДСН

Показатели	Значение показателей		
	РДСН		Группа здоровых недоношенных детей
	В начале	При выписке	
ИЛ-4 в пг/мл	1.89 ± 0.20	2.97 ± 2.05	2.18 ± 0.32

При исследовании уровня ИЛ-4 (ингибирующего дифференцировку Т-хелперов 1 типа и угнетающего синтез провоспалительных цитокинов макрофагами) свидетельствует о достоверном снижении в начальном периоде заболевания ($p < 0.05$). В дальнейшем в крови содержание ИЛ-4 изменяется -увеличивается при улучшении, но отмечаемые изменения являются недостоверными ($p > 0.05$).

Как видно содержание ИЛ-4 в плазме крови недоношенных новорожденных с РДСН не имело значимых статистически достоверных изменений на протяжении всего времени исследования. Экспрессия этого интерлейкина была стабильной и обеспечивала необходимый баланс иммунной системы.

В дальнейшем происходит полноценная респираторно-гемодинамическая адаптация недоношенных новорожденных.

При исследовании уровня противовоспалительного ИЛ-10 выявлены следующие изменения (табл 7).

Таблица 7
Содержание ИЛ-10 в крови у недоношенных новорожденных с РДСН

Показатели	Значение показателей		
	РДСН		Группа здоровых недоношенных детей
	В начале	При выписке	
ИЛ-10 пг/мл	14.02±0.37	9.28±0.38	5.51±1.06

Как видно, при исследовании уровня ИЛ-10 в первые сутки жизни у новорожденных недоношенных с РДС отмечается повышение данного показателя ($p < 0.001$). В дальнейшем в крови содержание ИЛ-10 изменяется значительно снижается, отмечаемые результаты являются достоверными ($p < 0.01$). Это свидетельствует о несомненной важной роли ИЛ-10 в развитии легочной патологии новорожденных.

В этой связи, по мнению авторов [17], он играет роль в регуляции иммунитета, поскольку инициирует реакции подавления воспаления.

Таким образом, значительное доминирование секреции провоспалительного цитокина ИЛ-6 привело к развитию более тяжелого воспалительного процесса у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Выявленные нарушения свидетельствуют в большей степени о важной роли провоспалительных (ИЛ-6), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) в патогенезе дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных респираторным дистресс-синдромом.

Итак, проведенное исследование выявило особенности ранней постнатальной иммунной адаптации у недоношенных новорожденных с РДСН. Наибольшие изменения характерны для ФНО- α .

Уровень ИЛ-10 повышался в начале и оставался завышенным в середине патологического процесса, что свидетельствует о благоприятном течении заболевания.

Выводы

1. При респираторных нарушениях обусловленных РДС, выявлены высокие уровни ИЛ-6, ФНО- α в сыворотке крови.

2. Уровень ИЛ-4 в сыворотке крови зависит от гестационного возраста. Степень снижения ИЛ-4 в сыворотке крови недоношенных новорожденных прямо пропорциональна сроку гестации.

3. Изменения в крови содержания ИЛ-10 свидетельствуют о важной роли данного показателя в развитии дыхательных расстройств при РДСН.

Литература

- Байбарина Е.Н. Проблемы общения медицинских работников с родителями новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - Т.51, №1. - С. 58-61.
- Виктор В.Х. Респираторные расстройства у новорожденных (перевод с английского Персица Б.П.)-М., Медицина, 1989.
- Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии – М., Издательский дом, ГЭОТАР-мед 2004
- Геппе Н.А., Волков И.К. Перспективы развития и проблемы детской пульмонологии // Пульмонология – 2007. - №4. – С. 6.
- Голубев А.М. Клинико-морфологические особенности дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных / А.М.Голубев, С.А.Перепелица, Е.Ф.Смердова, В.В. Мороз // Общая реаниматология. -2008. - Т.4, №3. - С.49-55

- Гребенников В.А. Респираторный дистресс –синдром у новорожденных : заместительная терапия синтетическим сурфактантом. Exosurf Neonatae / В.А.Гребенников, О.Б. Миленин,И.И.Рюмина-М.:Вестн.мед.,1995-136с.
- Дементьева Г.М. Современные проблемы пульмонологии в неонатологии /Г.М.Дементьева, И.И.Рюмина / Пульмонология детского возраста: проблемы и решения: сб.Материалов. - М,2001. - Вып.1.- С. 16-22.
- Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Цитокины и воспаление. – 2003. –Т.2, №3. – С.225.
- Ле Фук Фат Состояние сурфактанта в сопоставлении с морфологическими особенностями в легких при их незрелости. //Дисс.... Канд.мед.наук-Симферополь, 1988.
- Пестрикова Т.Ю. и соавт. Перинатальные потери резервы снижения- М. изд. «Литтера»,2008
- Сафонов И.В., Гребенников В.А. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: профилактика, методы терапии-Росс.журн.анест.и интенс. Терапии-2000,-М.-с 69-70;76-78.
- Сидельникова В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок /В.М.Сидельникова, А.Г.Антонов.-М: ГЭОТАР-Медиа, 2006,-448с.
- Симбирцев А.С. Цитокины и воспаление. – 2002. Т. 1, №3. – С. 9-17
- Фомичев М.В.Респираторная поддержка в неонатологии // М.В.Фомичев-Екатеринбург:Уральское книжное изд-во,2002-134с.
- Шабалов Н.П.-Неонатология-Москва «МЕДпресс-информ» 2007,т.1.
- Avery M.E. Surfactant replacement therapy /M.E.Avery,T.A.Merritt //N.Enge.j.med.-1991.-Vol 324.- P.910-912.
- Beresford M.W., Detectable IL-8 and IL-10 in bronchoalveolar lavage fluid from preterm infants ventilated for respiratory distress syndrome /Beresford M.W.,Shaw N.// Pediatr. Res.- 2002.- Vol.52 - P.973-978.
- J.H.S. Association between necrosis factor- α gene polymorphism and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants.J of the Korean Society of Neonatology. – 2011. – Vol.18(1). –P. 42-48.
- Liechty R.D., Koenig J.M., Mitchell M.D.,et al., Production of interleukin-6 by fetal and maternal cells in vivo during in traamniotic infection and in vitro after stimulation with interleukin -1/ Pediatr Res.-1991.Vol.29.-P.1-4.
- Nogee L.M. Genetic mechanisms of surfactant deficiency/ L.M.Nogee // Biol.Neonate – 2004 - Vol.85. - №4 - P.314-318.
- RochaG Cord blood levels of IL-6;IL-8 and IL-10 may be early predictors of bronchopulmonary dysplasia in oreterm newborns small for gestational age // Disease Markers. – 2012.-Vol.33 (1). – P. 51-60.
- Sessions C.F.,Genetic disorders of neonatal Respiratory Function/C.F.Sessions,A.Hamvas, M. Nogee // Pediatr.Res. – 2001 -Vol.50.- P. 157-162.
- Varvarigon A.A. Respiratory distress syndrome (RDS) in premature infants is and underscored by the magnitude of the cytokine polarization // Cytokine. – 2012. – Vol. 58(3). – P. 355-360
- Wauer R.R. Respiratory Distress syndrome. In:Wauer R.R.,editor. Surfactant therapy: basic principles, diagnosis, therapy. Stuttgart-New York:Thieme,1998.
- William M. Callaghan et.al. The Contribution of preterm Birth to infant Mortality Rates in the United States//Pediatrics-2006.-Vol.118.-.P.1566-1573.