

МЕХАНИЗМЫ ИММУННОЙ АДАПТАЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ПРИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ПНЕВМОНИЯХ

Бениова С.Н.¹, Полякова М.С.², Невмержицкая О.В.¹,
Блохина Н.П.¹, Шегада М.Г.¹

¹ ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», кафедра педиатрии № 1

² Городской клинический родильный дом г. Владивостока

Резюме. Представлены результаты исследования системы цитокинов и $\alpha 1$ -кислого гликопротеина у новорожденных детей, больных внутриутробной пневмонией, в первые 1-3 дня жизни. Установлено, что несбалансированность иммунологических механизмов у новорожденных детей с внутриутробной пневмонией сопровождается снижением нейтрофильных воспалительных реакций и проявляется нейтропенией, низким уровнем IL-8 и неэффективностью защитно-приспособительных клеточных функций.

Ключевые слова: иммунная адаптация, внутриутробная пневмония, новорожденные.

Beniova S.N., Polyakova M.S., Nevmerzhitskaya O.V., Blokhina N.P., Shegoda M.G.

IMMUNE ADAPTIVE MECHANISMS IN NEWBORN CHILDREN WITH INTRAUTERINE PNEUMONIAS

Abstract. The article presents results of a study concerning the state of cytokine system and 1-acid glycoprotein in infants with intrauterine pneumonias at the days 1 to 3 of their postnatal life. It was shown that imbalance of immune mechanisms in the newborns with intrauterine pneumonia is accompanied by decreased neutrophilic inflammatory reactions, being expressed as neutropenia, low IL-8 levels, and inefficiency of protective/adaptive immune cell functions. (*Med. Immunol.*, vol. 10, N 4-5, pp 473-476)

Несмотря на неуклонную оптимизацию антибактериальной терапии, улучшение технологий выхаживания детей различного гестационного возраста, уровень заболеваемости и смертности новорожденных детей вследствие внутриутробных пневмоний продолжает оставаться высоким. Проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) детям с тяжелой дыхательной недостаточностью, катетеризация центральных сосудов с целью проведения инфузионной терапии и парентерального питания, антибактериальная терапия не всегда приводят к выздоровлению ребенка. Внутриутробные пневмонии занимают лидирующее место в структуре неонатальной

заболеваемости и смертности, могут приводить к хронизации заболеваний бронхолегочной системы, инвалидизации.

В настоящее время доказана ведущая роль провоспалительных цитокинов и баланса их с антагонистами в выраженности и направленности системной воспалительной реакции [3, 4, 6]. Клиническая картина и особенности течения инфекционных заболеваний напрямую зависят от уровней продукции про- и противовоспалительных цитокинов и их влияния на иммунорегуляторные и эффекторные иммунные механизмы [5]. В то же время в литературе имеется недостаточно информации о динамике цитокинового статуса у новорожденных детей при физиологическом и осложненном течении неонатального периода, о влиянии провоспалительных цитокинов на функциональные свойства неонатальных нейтрофилов и лимфоцитов [2, 7, 8]. Углублен-

Адрес для переписки:

Бениова Светлана Николаевна
690013, г. Владивосток, ул. Невельского, 29, кв. 47.
Тел.: (4232) 52-63-84, 8-902-521-46-97.
E-mail: snbeniova@mail.ru

ное изучение иммунопатогенеза внутриутробной пневмонии позволит улучшить качество диагностики и прогноза течения болезни, обосновать и использовать рациональные методы иммунорекоррекции в комплексной интенсивной терапии.

Материалы и методы

Нами было обследовано 20 здоровых и 60 новорожденных детей, у которых в раннем периоде адаптации в первые часы жизни (48) выявлены клинические, лабораторные и рентгенологические признаки внутриутробной пневмонии. Обследование детей проводилось на базе Городского клинического родильного дома г. Владивостока и отделения патологии новорожденных Детской Городской Клинической Больницы (ДГКБ). На основании клинико-анамнестических данных были выделены следующие группы:

1 группа — здоровые доношенные новорожденные дети ($n = 20$). В 1-й группе гестационный возраст (ГВ) составлял 37-41 недели, масса тела при рождении 2730-4470 г, длина — от 48 до 57 см. Мальчиков было 12, девочек — 8. В этой группе 14 детей (70%) родились от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом. Неблагоприятное течение беременности и осложнения в родах отмечались у 13 женщин (68%). Средняя оценка по шкале Апгар составила на 1-й минуте жизни $6,6 \pm 0,2$ балла, на 5-й минуте — $8,0 \pm 0,1$ балла. У всех новорожденных 1-й группы отмечалось физиологическое течение раннего периода адаптации и они были выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 4-5 сутки жизни.

2 группа — 60 новорожденных детей, у которых в раннем периоде адаптации (первые 48 часов жизни) была выявлена внутриутробная пневмония. Гестационный возраст у 4 детей составлял 35-37 недель, у 56 детей — 38-40 недель, масса тела при рождении 1980-4350 грамм, длина тела от 46 до 56 см. Мальчиков было 35, девочек — 25. Все дети 2-й группы (100%) родились от беременностей высокого риска (угроза прерывания, токсикоз в 1 триместре, анемия, гестоз, эпизоды острых инфекционных болезней и обострение хронических воспалительных заболеваний). В 42 случаях (70%) встречались такие осложнения, как длительный безводный промежуток, быстрые и стремительные роды, первичная слабость родовой деятельности, потребовавшая медикаментозной стимуляции, тазовое и ягодичное предлежание, 2-кратное тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода. Роды были самостоятельными в 48 случаях (80%), оперативными — кесарево сечение по поводу тяжелого гестоза, преэклампсии, слабости родовой деятельности, при тазовом и ягодичном предлежании плода, предлежании

плаценты — в 12 случаях (20%). Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составляла $5,3 \pm 0,5$ балла, на 5-й минуте жизни — $6,7 \pm 0,3$ балла.

Все новорожденные дети 2-й группы родились в тяжелом состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью и перинатальным поражением центральной нервной системы гипоксического генеза, и нуждались в проведении комплекса реанимационных мероприятий и интенсивной терапии. В возрасте 1-2 суток жизни дети были переведены в отделение реанимации новорожденных городского клинического родильного дома, где им проводилось интенсивное лечение. У всех детей 2-й группы выявлена внутриутробная пневмония, сопровождавшаяся клиникой инфекционного токсикоза, дыхательной недостаточности 2-3 степени, недостаточности кровообращения 2-й степени, воспалительными изменениями в общем анализе крови, и подтвержденная рентгенологически на 1-2 сутки жизни. 17 детям проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Всем новорожденным проводилась инфузионная, антибактериальная и посиндромная медикаментозная терапия с учетом кислотно-щелочного состояния, величины венозного и периферического гематокрита, гемоглобина, электролитного состава и биохимических показателей сыворотки крови.

Объектом иммунологического исследования была периферическая кровь новорожденных детей. Исследование венозной крови осуществляли на 1-3 сутки жизни. Определение сывороточных концентраций интерлейкина-8 (IL-8) и интерлейкина-4 (IL-4), γ -интерферона (IFN γ) проводили с использованием специальных наборов R&D Diagnostic ANC (США) методом твердофазного иммуноферментного анализа на аппарате «Мультискан» (Австрия). Расчет количества цитокинов осуществляли с помощью компьютерной программы и выражали в пг/мл. Содержание $\alpha 1$ -кислого гликопротеина ($\alpha 1$ -AG) определяли иммуноферментным методом с помощью реактивов, разработанных ТИБОХ ДВО РАН на аппарате «Мультискан», и выражали в мг/дл. Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики и корреляционного анализа с помощью программы Microsoft Excel (Windows 2000). Для выявления достоверности различий использовали критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ показателей периферической крови в 1-3 сутки жизни у новорожденных выявил достоверное снижение количества лейкоцитов за счет уменьшения количества нейтрофилов,

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОГРАММЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ПРИ ВНУТРИУТРОБНОЙ ПНЕВМОНИИ НА 1-3 СУТКИ ЖИЗНИ

Показатели	Здоровые дети (n = 20)	Дети с внутриутробной пневмонией (n = 60)	Достоверность различий
Гемоглобин, г/л	198,7±3,3	172,1±5,5	p < 0,001
Лейкоциты, х 10 ⁹ /л	23,7±1,8	12,5±1,2	p < 0,001
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,8±0,8	14,6±2,1	p < 0,01
Сегментоядерные нейтрофилы, %	54,2±3,1	65,1±3,4	p < 0,001
Нейтрофилы, х 10 ⁹ /л	6,9±0,8	4,3±0,7	p < 0,01
Эозинофилы, х 10 ⁹ /л	0,35±0,6	0,13±0,04	p < 0,05
Лимфоциты, х 10 ⁹ /л	4,2±0,2	2,7±0,2	p < 0,05
Моноциты, х 10 ⁹ /л	2,2±0,08	0,8±0,2	p < 0,05

лимфоцитов, моноцитов и возрастания доли палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов на фоне внутриутробной пневмонии (табл. 1). Сходные нарушения выявлены у новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом и отражают, по мнению авторов, срыв иммунологической адаптации [2].

При анализе иммунограммы обращало на себя внимание достоверное увеличение концентрации в крови у детей с внутриутробной пневмонией цитокина Th2-типа IL-4 на фоне низких значений IFN γ (табл. 2). Снижение показателя IFN γ /IL-4 у детей с внутриутробной пневмонией свидетельствовало о нарастании приоритета Th2 иммунного ответа. Недостаточная активация цитокинов, продуцируемых Th1-лимфоцитами, вероятно, определяла функциональный и количественный дефект макрофагального звена иммунного ответа. Выявлена прямая корреляционная зависимость между снижением уровня IFN γ и степенью лимфоцитопении у больных с пневмонией ($r = 0,81$, $p < 0,05$).

Фактором, усугубляющим цитокиновый дисбаланс у детей с внутриутробными пневмониями, на наш взгляд, явилось значительное снижение количества IL-8 (в 4-5 раз по сравнению с показателями, зарегистрированными у здоровых детей). Низкий уровень IL-8 сопровождается дефектом

взаимодействия молекул адгезии нейтрофилов и эндотелиоцитов, что приводит к нарушению проникновения нейтрофилов через эндотелий в ткани и замедляет их дальнейшее движение в направлении хемоаттрактанта [5]. Кроме того, в условиях дефицита IL-8 не происходит праймирования нейтрофилов к повышенной продукции супероксидного аниона в ответ на стимуляцию клеток опсонированными бактериями, что значительно снижает их бактерицидные свойства [4]. В нашем исследовании установлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией IL-8 и абсолютным количеством нейтрофилов в крови больных в 1-3 сутки жизни ($r = 0,71$, $p < 0,05$).

Неблагоприятным прогностическим фактором можно считать и снижение $\alpha 1$ -кислого гликопротеина у новорожденных при внутриутробной пневмонии. Доказано протективное действие $\alpha 1$ -кислого гликопротеина в условиях критических антигенных нагрузок за счет предотвращения массовой гибели макрофагов с освобождением протеаз, синглетного кислорода и IL-1 β , приводящих к развитию эндотоксического шока [1].

Таким образом, снижение нейтрофильных воспалительных реакций в условиях нейтропении, низкого уровня IL-8 и неэффективности

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТОЧНЫХ УРОВНЕЙ ЦИТОКИНОВ И $\alpha 1$ -КИСЛОГО ГЛИКОПРОТЕИНА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ВНУТРИУТРОБНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В 1-3 СУТКИ ЖИЗНИ

Показатели	Здоровые дети (n = 20)	Дети с внутриутробной пневмонией (n = 60)	Достоверность различий
IL-8, пг/мл	13,76±6,2	4,2±1,3	p < 0,05
IL-4, пг/мл	61,4±12,7	128,4±38,1	p < 0,05
IFN γ , пг/мл	10,7±2,7	4,18±1,4	p < 0,05
IFN γ /IL-4	0,17±0,06	0,03±0,01	p < 0,05
$\alpha 1$ -AG, мг/дл	15,9±2,3	3,8±1,2	p < 0,01

защитно-приспособительных клеточных функций обуславливает, по-видимому, несбалансированность иммунологических механизмов в условиях массивной антигенной нагрузки у новорожденных детей с внутриутробной пневмонией.

Список литературы

1. Апциаури Н.Е., Ганковская Л.В., Шуйкина Э.Е., Яровинская Т.О., Хорева М.В., Ковальчук Л.В. Генерация активных форм кислорода макрофагами мышей: влияние генотипа, иммуноцитокінов и инфицирования // ЖМЭИ. — 1994. — № 2. — С. 84-89.
2. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Симбирцев А.С., Котов А.Ю., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Долгов В.В. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей // Intern. J. Immunorehabilitation. — 2000. — Vol. 2, N 1. — С. 175-185.
3. Кетлинский С.А., Ищенко А.М. Цитокины и их антагонисты: теория и практика // Мед. иммунология. — 1999. — Т. 1, № 3-4. — С. 16.
4. Кетлинский С.А. Современные аспекты изучения цитокинов // Rus. J. Immunol. — 1999. — Vol. 4 (Suppl. 1). — С. 46-52.
5. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Новые возможности лечения цитокинами: иммуноцитокіны в локальной иммунокоррекции // Intern. J. Immunorehabilitation. — 1997. — № 6. — С. 57-60.
6. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Клебанов Г.И. и др. Механизмы цитокин-индуцированной активации фагоцитов // Rus. J. Immunol. — 1999. — Vol. 4 (Suppl. 1). — Р. 36.
7. Engle W.D., Rosenfeld C.R., Mouzinho A., Risser R.C., Zeray F., Sanchez P.J. Circulating neutrophils in septic preterm neonates: comparison of two reference ranges // Pediatrics. — 1997. — Vol. 99, N 3. — Р. 10.
8. Leviton A., Paneth N., Reuss M.L., Susser M., Allred E.N., Dammann O., Kuban K., Van Marter L.J., Pagano M., Hegyi T., Hiatt M., Sanocka U., Shahrivar F., Abiri M., Disalvo D., Doubilet P., Kairam R., Kazam E., Kirpekar M., Rosenfeld D., Schonfeld S., Share J., Collins M., Genest D., Shen-Schwarz S. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants // Pediatr. Res. — 1999. — Vol. 46, N 5. — Р. 566-575.

поступила в редакцию 28.01.2008

принята к печати 04.02.2008