

УДК 616-053.31:616-053.1:616.98:616-097

А.А. Маммадова

Состояние цитокинового профиля у новорожденных с внутриутробными инфекциями

Научно-исследовательский институт педиатрии имени К. Фараджевой, г. Баку, Республика Азербайджан

Modern Pediatrics.Ukraine.2019.6(102):61-63; doi 10.15574/SP.2019.102.61

For citation: Mammadova AA. (2019). The state of the cytokine profile in newborns with intrauterine infections. Modern Pediatrics.Ukraine. 6(102): 61-63. doi 10.15574/SP.2019.102.61

Ранняя диагностика инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных остается актуальной, в связи с чем в последние годы большой интерес представляет исследование роли показателей иммунитета в патогенезе инфекционных заболеваний у новорожденных.

Цель: изучить особенности цитокинового профиля у детей различного гестационного возраста, родившихся с внутриутробными инфекциями.

Материалы и методы. Для оценки уровня медиаторов иммунного ответа при внутриутробных инфекциях у новорожденных различного гестационного возраста определяли в крови уровни IL-8, IL-10, TNF α .

Результаты. Изучение особенностей иммунного статуса у новорожденных детей, родившихся с внутриутробной инфекцией, показало, что изменение соотношений медиаторов воспаления коррелирует с тяжестью инфекционного процесса. Выявлена общая тенденция повышения уровня провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF α), как у доношенных, так и у недоношенных детей с внутриутробными инфекциями. В то же время содержание IL-10 у доношенных и недоношенных с внутриутробной инфекцией уменьшается по сравнению с детьми контрольной группы.

Выводы. У новорожденных с внутриутробными инфекциями и разным гестационным возрастом, доношенных и недоношенных, отмечается дисбаланс цитокинового профиля, что подтверждается увеличением уровня провоспалительных цитокинов и снижением уровня противовоспалительных цитокинов по сравнению с неинфицированными детьми.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие пациентов и родителей детей (или их опекунов).

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: внутриутробная инфекция, интерлейкины, показатели иммунитета.

The state of the cytokine profile in newborns with intrauterine infections

A.A. Mammadova

Scientific researches Institutes of Pediatrics named after K. Farajeva, Baku, Azerbaijan

The early diagnosis of infectious and inflammatory diseases in newborns remains relevant to date, and therefore, in recent years, of great interest is the study of the role of immunity indicators in the pathogenesis of infectious diseases in newborns.

Aim. To study the features of the cytokine profile in children of different gestational age, born with intrauterine infections.

Materials and methods. To assess the level of mediators of the immune response during intrauterine infections in newborns of different gestational age, the levels of IL-8, IL-10, TNF α were determined in the blood.

Results. The study of the characteristics of the immune status in newborn babies born with intrauterine infection showed that a change in the ratios of inflammatory mediators correlates with the severity of the infection process. The results obtained indicate a general tendency to increase the level of pro-inflammatory cytokines (IL-8, TNF α) in both full-term and premature babies with intrauterine infections. Changes in the level of IL-10 are of a different nature, so, in contrast to proinflammatory cytokines, the content of IL-10 in full-term and premature infants is reduced compared with children in the control group.

Conclusions. In newborns with different gestational ages of full-term and premature infants with intrauterine infections, there was an imbalance in the cytokine profile, which is confirmed by an increase in the level of pro-inflammatory cytokines and a decrease in the level of anti-inflammatory cytokine in comparison with uninfected children.

The study was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution. The informed consent of patients and parents of children (or their guardians) was obtained for the studies.

The author claims no conflict of interest.

Key words: intrauterine infection, interleukins, parameters of immunity.

Стан цитокинового профілю у новонароджених з внутрішньоутробними інфекціями

А.А. Маммадова

Науково-дослідний інститут педіатрії імені К. Фараджевої, м. Баку, Республіка Азербайджан

Рання діагностика інфекційно-запальних захворювань у новонароджених залишається актуальною, у зв'язку з чим останніми роками великий інтерес становить дослідження ролі показників імунітету у патогенезі інфекційних захворювань у новонароджених.

Мета: вивчити особливості цитокинового профілю у дітей різного гестаційного віку, що народилися з внутрішньоутробними інфекціями.

Матеріали і методи. Для оцінки рівня медіаторів імунної відповіді при внутрішньоутробних інфекціях у новонароджених різного гестаційного віку визначили у крові рівні IL-8, IL-10, TNF α .

Результати. Вивчення особливостей імунного статусу у новонароджених дітей, що народилися з внутрішньоутробною інфекцією, показало, що зміна співвідношень медіаторів запалення корелює з важкістю інфекційного процесу. Виявлена загальна тенденція підвищення рівня прозапальних цитокинів (IL-8, TNF α), як у доношених, так і у недоношених дітей з внутрішньоутробними інфекціями. Водночас вміст IL-10 у доношених і недоношених з внутрішньоутробною інфекцією зменшується порівняно з дітьми контрольної групи.

Висновки. У новонароджених з внутрішньоутробними інфекціями і різним гестаційним віком, доношених і недоношених, спостерігається дисбаланс цитокинового профілю, що підтверджується збільшенням рівня прозапальних цитокинів і зниженням рівня протизапальних цитокинів порівняно з неінфікованими дітьми.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: внутрішньоутробна інфекція, інтерлейкіни, показники імунітету.

Введение

Проблема инфекционных заболеваний в неонатологии является одной из актуальных, так как в последние годы отмечается неуклонный рост данной патологии [2,6]. Согласно обобщенным литературным данным, более 10% новорождённых внутриутробно инфицируются различными микроорганизмами [3,4,6,8,10]. Реализация внутриутробной инфекции (ВУИ) у новорожденного зависит от его иммунитета [6].

Ранняя диагностика инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных остается актуальной, в связи с чем продолжается поиск информативных диагностических методик [3,5,7]. К ним относятся исследование цитокинового статуса, определение белков острой фазы (С-реактивный белок) и прокальцитонина, а также другие диагностические тесты, характеризующиеся выявлением того или иного достоверно отличающегося параметра.

При рождении ребенка с низкой оценкой по Апгар (<7 баллов) в пуповинной сыворотке повышены концентрации TNF α , IL-6 и IL-10, а в крови матери до родов достоверно выше средние уровни TNF α , IL-6, IL-10 и IL-1 β . Исследования показывают, что уровни цитокинов в крови матери до родов и в пуповинной сыворотке плода при беременности на фоне носительства антител к *C. trachomatis* и многоводия в определенной степени взаимосвязаны с наличием признаков ВУИ у новорожденного. Уровень провоспалительных и противовоспалительных медиаторов воспаления у новорожденных от матерей с инфицированным плодным яйцом достоверно превышает аналогичные показатели неинфицированных новорожденных [1,4,9]. В связи с этим большой интерес представляют исследования роли

про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе инфекционных заболеваний у новорожденных.

Цель исследования: изучить особенности цитокинового профиля у детей различного гестационного возраста, родившихся с ВУИ.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 158 новорожденных детей различного гестационного возраста, родившихся с ВУИ (основная группа). В зависимости от срока гестации обследуемые дети основной группы были разделены на две подгруппы: 1А подгруппу составили 110 доношенных детей (37–42 недель гестации), 1В подгруппу — 48 недоношенных новорожденных детей (28–36 недель гестации). В контрольную (2-ю) группу отнесены 76 здоровых новорожденных детей без ВУИ, которые в зависимости от срока гестации были разделены на 2А подгруппу — доношенные (60 детей) и 2В — недоношенные (16 детей).

Включенные в исследование дети были госпитализированы в отделение интенсивной терапии и патологии новорожденных НИИ педиатрии имени К. Фараджевой за период 2015–2018 гг. Диагноз внутриутробного инфицирования устанавливался при помощи методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА).

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом учреждения. На проведение исследований было получено информированное согласие пациентов и родителей детей (или их опекунов)

Для оценки уровня медиаторов иммунного ответа новорожденных в сыворотке пуповинной крови определяли уровни интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10), а-частиц фактора некроза опухоли (TNF α). Материалом для иммунологического исследования служила пуповинная кровь в количестве 10 мл (5 мл с гепарином и 5 мл без гепарина). Исследование концентрации цитокинов и TNF α определяли методом твердофазного ИФА. Статистическая обработка результатов были проведены в электронной таблице EXCEL-2013 и пакете SPSS-20.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение особенностей иммунного статуса у новорожденных детей, родившихся с ВУИ, показало, что изменение соотношений медиа-

Таблица

Уровни цитокинов у новорожденных исследуемых групп

Показатель	1А (n=54)	1В (n=22)	2А (n=8)	2В (n=4)
IL-8	145,7±5,3* (31,5–199,1)	135,8±9,5* (39,6–198,1)	14,9±0,8 (11,23–17,15)	14,2±0,8 (11,87–15,62)
IL-10	4,5±0,3* (1,01–8,16)	4,2±0,4* (1,01–8,2)	11,8±0,4 (9,41–13,5)	11,2±0,6 (9,92–12,4)
TNF α	7,43±0,13* (6–9,9)	7,07±0,17* (5,9–8,3)	2,06±0,32 (1,33–3,4)	1,46±0,10 (1,25–1,75)

Примечание: * статистическая значимая разница с показателями контрольной группы детей $p < 0,001$.

торов воспаления коррелирует с тяжестью инфекционного процесса. В таблице показаны результаты исследования медиаторов иммунного ответа у новорожденных исследуемых групп.

При всем многообразии характеристик патологического процесса продолжительность и интенсивность его следует рассматривать с точки зрения взаимодействия эффекторных звеньев иммунной системы, участие которых во многом обусловлено каскадом и соотношением между собой продукции цитокинов и их противовоспалительных аналогов.

Концентрация IL-8 в сыворотке крови у детей с ВУИ была достоверно выше, чем в контрольной группе, в среднем приблизительно в 10 раз. Так, у доношенных детей с ВУИ 1А группы — $145,7 \pm 5,3$, у недоношенных детей 1В группы — $135,8 \pm 9,5$, что статистически достоверно отличается от контрольной группы — $14,9 \pm 0,8$ и $14,2 \pm 0,8$ соответственно ($p < 0,001$).

Высокий уровень провоспалительного цитокина IL-8 отражает степень тяжести инфекционного процесса и, соответственно, определяет роль противовоспалительного цитокина IL-10. В основной группе уровень IL-10 статистически достоверно — в 2,6 раза — был ниже уровня

у неинфицированных новорожденных ($4,5 \pm 0,3$ в 2А группе и $4,2 \pm 0,4$ в 2В группе, $p < 0,001$).

Уровень TNF α у недоношенных детей в 1В группе достоверно превысил в 4,8 раза показатели контрольной группы — $7,07$ и $1,46 \pm 0,10$ соответственно, у доношенных детей 1А группы был выше в 3,7 раза по отношению к контрольной 2А группе — $7,43 \pm 0,13$ и $2,06 \pm 0,32$ соответственно ($p < 0,001$).

Выводы

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об общей тенденции повышения уровня провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF α), как у доношенных, так и у недоношенных детей с ВУИ. Иной характер носят изменения уровня IL-10. Так, в отличие от провоспалительных цитокинов, содержание IL-10 у доношенных и недоношенных с инфекцией уменьшается по сравнению с детьми контрольной группы. Наблюдаемая высокая индивидуальная вариабельность иммунологических показателей не позволяет рекомендовать их в качестве самостоятельных диагностических критериев.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛИТЕРАТУРА

1. Botvin'eva IA, Renge LV, Zorina VN, Zorina RM et al. (2013). Cytokine levels in maternal blood and umbilical cord sera from women with symptoms of intrauterine infection. *Medical Immunology*. 15(3): 277–282 [Ботвиньева ИА, Ренге ЛВ, Зорина ВН, Зорина РМ и др. (2013). Уровни цитокинов в венозной и пуповинной крови у женщин с признаками внутриутробной инфекции. *Медицинская иммунология*. 15(3): 277–282] <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2013-3-277-282>
2. Volodin NN, Degtyareva MV. (2001). Immunology of the perinatal period *Pediatrics*. 4: 4–8 [Володин НН, Дегтярева МВ. (2001). Иммунология перинатального периода. *Педиатрия*. 4: 4–8].
3. Dolgikh TI, Belkova TN, Tirskaia Yul. (2014). Evaluation of cytokine regulation in the diagnostic algorithm for intrauterine infections in newborns from mothers at high risk. *Cytokines and Inflammation*. 13;1: 47–50 [Долгих ТИ, Белкова ТН, Тирская ЮИ. (2014). Оценка цитокиновой регуляции в алгоритме диагностики внутриутробных инфекций у новорожденных от матерей группы высокого риска. *Цитокины и воспаление*. 13;1: 47–50].
4. Novikova ON, Ushakova GA, Vavin GV. (2014). Immune response mediators of the mother and newborn in intrauterine infection. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 13;4: 74–77 [Новикова ОН, Ушакова ГА, Вавин ГВ. (2014). Медиаторы иммунного ответа матери и новорожденного при внутриутробном инфицировании. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 13;4: 74–77].
5. Rusakova LA. (2011). Modern approaches to the diagnosis of intrauterine infection of the fetus. *Bulletin of RSMU*. 2: 161 [Русакова ЛА. (2011). Современные подходы к диагностике внутриутробного инфицирования плода. *Вестн РГМУ*. 2: 161].
6. Zinserling VA, Melnikova VF (2002). Perinatal infections: A practical guide. St. Petersburg: Albi: 352 [Цинзерлинг ВА, Мельникова ВФ (2002). Перинатальные инфекции: Практическое руководство. СПб: Элби: 352].
7. Pinninti SG, Ross SA, Shimamura M, Novak Z et al. (2015). Comparison of saliva PCR assay versus rapid culture for detection of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 34: 536–537.
8. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. (2016). Intrauterine growth restriction — part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 29: 3977–3987.
9. Torgerson PR, Mastroiacovo P. (2013). The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 91: 501–508.
10. Yamamoto R, Ishii K, Shimada M, Hayashi S et al. (2013). Significance of maternal screening for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in cases of fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res*. 39: 653–657.

Відомості про авторів:

Маммадова Айгюн — НДІ педіатрії імені К. Фараджевої. Адреса: Республіка Азербайджан, м. Баку, вул. Басти Багірової, 17.

Стаття надійшла до редакції 08.05.2019 р., прийнята до друку 15.10.2019 р.