

ИММУННЫЙ СТАТУС И МЕДИАТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

Боконбаева С.Дж., Урматова Б.К., Зейвальд С.В., Асанбекова Ж.А.

*Кыргызская государственная медицинская академия, Бишкек,
e-mail: sbokonbaeva@gmail.com, begaimkubanychbek@gmail.com,
vitaminkalana@mail.ru, asanbekovazhanara@gmail.com*

Респираторный дистресс-синдром новорожденных характеризуется отрицательными маркерами воспаления и отрицательным результатом микробиологического исследования крови. Целью исследования является изучение роли медиаторов воспаления и иммунного статуса в развитии респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей. Исследование проведено в отделениях реанимации и патологии новорожденных детей Городского перинатального центра г. Бишкека. Иммунный статус изучен у 80 недоношенных новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом. Установлены значительные различия в динамике медиаторов воспаления у выздоровевших и умерших детей. Так, уровень С-реактивного белка в первые дни жизни у умерших детей статистически значимо был выше ($p < 0,001$), чем у выздоровевших. На 6–7-е сутки уровень С-реактивного белка у умерших статистически значимо ($p < 0,05$) повышается, в то время как у выздоровевших больных с более высокой степенью статистической значимости ($p < 0,01$) снижается. Для респираторного дистресс-синдрома недоношенных детей характерны гиперпродукция провоспалительных цитокинов на фоне снижения активности противовоспалительных цитокинов и дисфункции гуморального звена иммунитета с отсутствием выработки иммуноглобулинов А и Е и низкими уровнями иммуноглобулинов М и G, повышающие риск развития системной воспалительной реакции. В генезе дыхательной недостаточности у недоношенных с респираторным дистресс-синдромом лежат метаболические и респираторные нарушения обмена веществ, требующие безотлагательной коррекции. По динамике показателей медиаторов воспаления и иммунологического статуса возможно прогнозировать течение, тяжесть и исход заболевания.

Ключевые слова: респираторный дистресс-синдром, недоношенность, новорожденный, медиатор, цитокины, иммуноглобулины

IMMUNE STATUS AND INFLAMMATORY MEDIATORS IN PREMATURE INFANTS WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Bokonbaeva S.Dzh., Urmatova B.K., Zeyvald S.V., Asanbekova Zh.A.

*Kyrgyz-State Medical Academy, Bishkek, e-mail: sbokonbaeva@gmail.com,
begaimkubanychbek@gmail.com, vitaminkalana@mail.ru, asanbekovazhanara@gmail.com*

Respiratory distress syndrome in newborns is characterized by negative inflammatory markers and negative blood microbiological results. The aim of the study is to investigate the role of inflammatory mediators and immune status in the development of respiratory distress syndrome in premature infants. The study was conducted in the neonatal intensive care and pathology departments of the City Perinatal Center of Bishkek. Immune status was studied in 80 premature infants with respiratory distress syndrome. Significant differences in the dynamics of inflammatory mediators in recovered and deceased children were found. Thus, the level of C-reactive protein in the first days of life in deceased children was statistically significantly higher ($p < 0.001$) than in recovered children. On the 6th-7th day the level of C-reactive protein in deceased patients statistically significantly ($p < 0.05$) increased, while in recovered patients it decreased with a higher degree of statistical significance ($p < 0.01$). Respiratory distress syndrome of premature infants is characterized by hyperproduction of proinflammatory cytokines against the background of decreased activity of anti-inflammatory cytokines and dysfunction of humoral immunity with the absence of immunoglobulins A and E production and low levels of immunoglobulins M and G, increasing the risk of systemic inflammatory response. The genesis of respiratory failure in premature infants with respiratory distress syndrome is based on metabolic and respiratory metabolic disorders, which require the development of a systemic inflammatory response. The dynamics of inflammatory mediators and immunologic status can be used to predict the course, severity and outcome of the disease.

Keywords: respiratory distress syndrome, prematurity, newborn, mediator, cytokines, immunoglobulins

Введение

Наиболее часто встречаемой патологией перинатального периода является респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН), развивающийся вследствие дефицита сурфактанта. Респираторный

дистресс-синдром новорожденных характеризуется отрицательными маркерами воспаления и отрицательным результатом микробиологического исследования крови [1, с. 176]. Однако их рекомендуют проводить в динамике, через 48 ч, если в первые

сутки жизни ребенка диагноз РДСН выставить затруднительно [2]. Из множества провоспалительных и противовоспалительных цитокинов основными маркерами воспалительного процесса в тканях и органах человека считают интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-10 (ИЛ-10). Исследование провоспалительных маркеров (С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), ИЛ-6) продемонстрировало значимость данных биомаркеров при прогнозировании и раннем выявлении инфекционно-воспалительных заболеваний у крайне незрелых недоношенных пациентов [3]. Результаты исследования российских ученых показали также неравноценность гематологических индексов для диагностики респираторного дистресс-синдрома и внутриутробной пневмонии у недоношенных новорожденных. Лейкоцитарный индекс является более чувствительным к неучтенным внешним факторам, способным влиять на его значение, в том числе на гипоксию [4].

Дети, рожденные недоношенными, чаще и тяжелее страдают от инфекций дыхательных путей и хрипов по сравнению с доношенными детьми. Снижение риска этих заболеваний в этой группе имеет критическое значение для улучшения качества жизни, уменьшения потребности в медикаментозном лечении в младенчестве, а также для снижения вероятности развития астмы и хронической обструктивной болезни легких в более старшем возрасте. До сих пор умеренно поздно недоношенные дети недостаточно исследованы, и механизмы их заболеваемости остаются в значительной степени неизведанными, несмотря на то, что они составляют 80 % всех недоношенных детей. Для эффективной защиты этих детей необходимо понимать роль иммунной системы в здоровье дыхательных путей на ранних этапах жизни и разрабатывать стратегии для оптимизации иммунной

системы и поддержания здоровья дыхательных путей [5].

Учитывая актуальность проблемы респираторного дистресс-синдрома и важность дифференциальной диагностики, **целью исследования** является изучение роли медиаторов воспаления и иммунного статуса в развитии РДСН.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в отделениях реанимации и патологии новорожденных детей (ОПН) Городского перинатального центра (ГПЦ) г. Бишкека КР. Иммунный статус изучен у 80 недоношенных детей с РДСН. Период наблюдения – с момента рождения до выписки.

При иммунологических исследованиях использовались тест-наборы: «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ», «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «IgG общий-ИФА-БЕСТ», «IgM общий-ИФА-БЕСТ», «IgE общий-ИФА-БЕСТ», «IgA общий-ИФА-БЕСТ» ИФА проводился на оборудовании MR-96A Mindray. Нормативные показатели цитокинов взяты из инструкции по применению данных реагентов [6, с. 3; 7, с. 9; 8, с. 4]. В лаборатории на базе ГПЦ проводились общий и биохимический анализы крови с использованием анализатора «Mindray BC-2300», газовый анализатор STAT Prime LNF 088028. Статистическая обработка материала проводилась программой «Microsoft Excel». Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При рождении все показатели периферической крови находятся в пределах нижних возрастных нормативов с дальнейшей тенденцией к снижению к концу пребывания в ОПН. Однако даже к 10-му дню жизни физиологического нейтрофильно-лимфоцитарного перекреста не наблюдается (рис. 1).

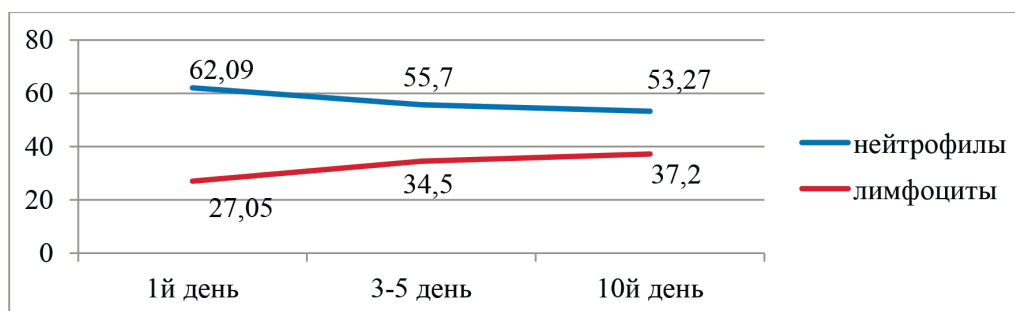


Рис. 1. Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение у недоношенных с РДСН в %

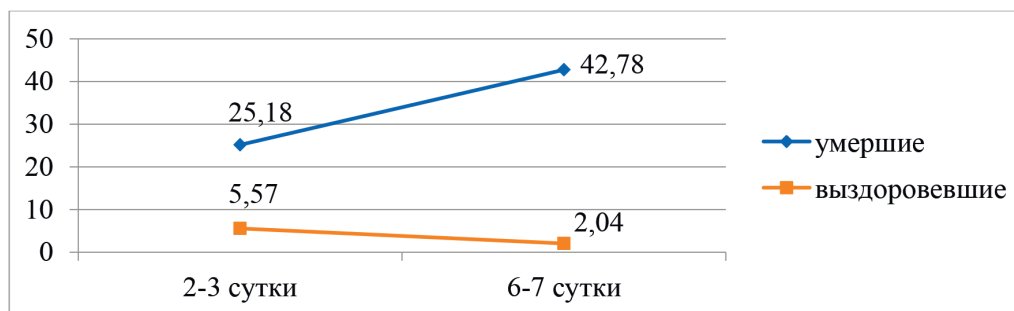


Рис. 2. Динамика СРБ у умерших и выздоровевших больных в %

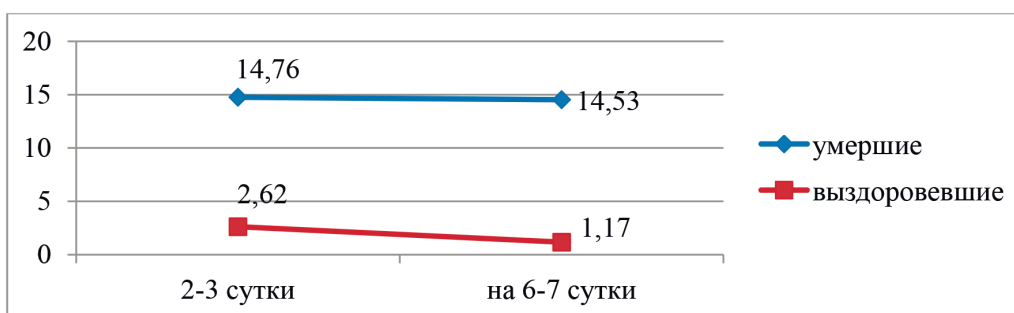


Рис. 3. Динамика ПКТ у умерших и выздоровевших больных в %

С-реактивный белок (СРБ) в первые 2–3 дня жизни у недоношенных с РДС находится на уровне возрастных нормативов. Однако ближе к исходу в ОПН повышается более чем в 7 раз ($p < 0,001$). В то же время уровень прокальцитонина уже в первые дни жизни повышен более чем в 2 раза от возрастных нормативов ($p < 0,01$). И так же более чем в 7 раз ($p < 0,001$) повышается к концу пребывания в ОПН. Более чувствительным оказался медиатор воспаления — прокальцитонин (ПКТ), так как он уже повышен в первые дни жизни. Следует отметить, что ПКТ является более чувствительным медиатором воспаления, чем СРБ. Установлены значительные различия в динамике медиаторов воспаления у выздоровевших и умерших детей с РДС. Так, уровень СРБ в первые дни жизни у умерших детей уже выше в 4,5 раза ($p < 0,001$), чем у выздоровевших. На 6–7-е сутки СРБ у умерших статистически значимо ($p < 0,05$) повышается, в то время как у выздоровевших больных с более высокой степенью статистической значимости ($p < 0,01$) снижается (рис. 2).

У умерших больных уровень ПКТ так же более чем в 7 раз повышен уже в первые дни жизни и остается на тех же более высоких показателях к исходу ($p > 0,05$). У выздоровевших детей уровень ПКТ в пределах нормы в первые дни жизни и статистически

значимо ($p < 0,01$) снижается к выздоровлению (рис. 3).

Кислотно-основное состояние крови определено у 44 недоношенных детей с РДС. При сравнении показателей внутри группы, у 42 детей (95,45%) выявлен ацидоз, с преобладанием метаболического ацидоза над респираторным ацидозом (59,09% над 36,36%, $p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Кислотно-основное состояние крови у недоношенных с РДС

Кислотно-основное состояние крови	Недоношенные дети РДС (n = 44)
Метаболический ацидоз	26 (59,09%)*
Респираторный ацидоз	16 (36,36%)
Алкалоз	2 (4,54%)
Всего	44 (100%)

Примечание: * — $p < 0,05$.

Иммунологический статус изучен у 80 недоношенных с РДС. По сравнению с нормативными показателями выявлено увеличение провоспалительного цитокина ИЛ-6 ($p < 0,001$) и несколько повышенный уровень ($p > 0,05$) провоспалительного цитокина ФНО. В то же время ответная реак-

ция организма с выработкой противовоспалительного цитокина ИЛ-10, подавляющего функцию провоспалительных цитокинов резко снижена по сравнению с нормой ($8,04 \pm 0,65$ против $0-31$ пг/мл, $p < 0,001$). В итоге формируется дисфункция клеточного звена иммунитета с преобладанием провоспалительных цитокинов, лежащих в основе риска развития у детей с РДС каскадной системной воспалительной реакции вплоть до инфекционно-токсического шока, сепсиса, полиорганных дисфункций и летального исхода (табл. 2).

В целом отмечается и гипофункция гуморального звена иммунитета с отсутствием выработки у недоношенных детей с РДС Ig A, IgM и Ig E. В то же время нормальный уровень IgG можно трактовать как материнский, так как он легко проникает через маточно-плацентарный барьер (табл. 3).

Таким образом, при изучении иммунологического статуса недоношенных детей с РДС установлена дисфункция клеточного звена иммунитета с преобладанием провоспалительных цитокинов и гипофункция гуморального звена иммунитета, что повышает риск развития системной воспалительной реакции.

Также можно констатировать, что показатели периферической крови при рождении и в динамике находятся в пределах нижних возрастных нормативов. Отсутствие нейтрофильно-лимфоцитарного перекреста весь период пребывания недоношенных

детей в отделении патологии новорожденных можно расценить как реакцию крови на контаминационную инфекцию в антен-, интра- и постнатальном периодах. Тем более что всем детям с РДС потребовалась первичная реанимационная помощь с применением СРАР и ИВЛ. К аналогичному выводу пришли и О.Н. Альмухаметова с соавт. [9].

Российскими авторами установлено: у новорожденных с РДС и ГИЭ в общем анализе крови относительное количество лимфоцитов у недоношенных новорожденных превышало аналогичные показатели детей контрольной группы, при этом регистрировалось сниженное содержание сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов. Относительный лимфоцитоз, регистрируемый у детей обеих групп, можно расценить как активацию клеточного иммунитета и противодействие реализации внутриутробной инфекции. Аналогичные результаты, свидетельствующие об относительном лейкоцитозе, были получены ранее у детей с экстремально низкой массой тела и тяжелым гипоксически-ишемическим поражением [10]. Однако при анализе показателей крови у детей с пневмониями и РДС Л.Н. Журавлева и соавт. не получили значимой разницы между сравниваемыми группами детьми, в группе детей с неонатальными пневмониями в показателях крови не было обнаружено статистически значимого лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево и также повышения СРБ [11].

Таблица 2

Показатели воспалительных
и противовоспалительных цитокинов

Группа	Недоношенные с РДС (n = 80)	Нормативные показатели по инструкции
Провоспалительные цитокины		
ИЛ-6	$52,72 \pm 7,98^{***}$	0–10 пг/мл
ФНО	$7,4 \pm 0,60$	0–6 пг/мл
Противовоспалительные цитокины		
ИЛ-10	$8,04 \pm 0,65$	0–31 пг/мл

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 3

Показатели гуморального звена иммунитета

Группа	Недоношенные с РДС (n = 80)	Нормативные показатели по инструкции
Ig A	0	0,7–4,0 г/л
IgM	$0,62 \pm 0,31$	0,4–2,4 г/л
IgG	$17,95 \pm 0,65$	7–16 г/л
Ig E	0	15 МЕ/мл

Повышение уровня медиаторов в организме новорожденных свидетельствует о развитии инфекционного процесса еще в антенатальном и интранатальном периодах при наличии заболеваний матерей. В научных исследованиях как значимые факторы развития РДС у недоношенных отмечаются вирусная и бактериальная этиология, во время беременности отмечены генитальные воспалительные заболевания матерей, патология и преждевременное отхождение околоплодных вод в родах [12]. Анализ исходных показателей и динамики уровней медиаторов воспаления позволяет утверждать, что уже по их исходным показателям возможно прогнозировать тяжесть течения заболевания. Рост уровня СРБ и ПКТ в динамике развития заболевания является прогностически неблагоприятным показателем, свидетельствующим о росте тяжести заболевания и риске неблагоприятного исхода. Снижение же в динамике уровня медиаторов является прогностически благоприятным показателем.

Как известно, метаболический ацидоз вызван нарушением обмена веществ с повышенной секрецией кислот. В то же время респираторный ацидоз вызван недостаточной вентиляцией легких и наблюдается при тяжелых и крайне тяжелых состояниях. Следовательно, наличие и метаболического, и респираторного ацидоза у недоношенных больных свидетельствует, что в генезе дыхательной недостаточности у недоношенных с СДР лежат как метаболические, так и респираторные нарушения обмена веществ. Однако преобладание метаболического ацидоза свидетельствует о более длительной гипоксии в организме детей, требующей срочного лечения. Полученные данные по кислотно-основному состоянию крови подтверждаются данными российских ученых. Так, метаболический ацидоз, характеризующийся дефицитом оснований, в обеих группах наблюдался в 40,4 и 52,9% случаев. Респираторный ацидоз отмечен у 14,8% среди детей, умерших в раннем неонатальном периоде, в то время как среди детей, умерших в позднем неонатальном периоде, данное состояние не отмечено. Смешанный ацидоз выявлен в 25,5 и 29,4% случаев [13]. По данным российских коллег, при РДС статистически значимый уровень спонтанной хемилюминесценции нейтрофилов и моноцитов, что отражает высокий уровень продукции фагоцитами активных форм кислорода в условиях повышенной антигенной стимуляции. Сывороточный уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α) у детей с РДС на 5–7-е сутки жизни статистически значимо ниже, чем

у здоровых новорожденных. При этом сывороточные концентрации ИЛ-4 и ТФР- β достоверно не различаются [3]. Однако по результатам данного исследования можно сказать, что показатели провоспалительных цитокинов с высокой статистической значимостью превышают нормативные показатели. Это может указывать на наличие воспалительного процесса или особую реакцию иммунной системы у недоношенного, что требует большего изучения в данной области.

Заключение

Для РДС недоношенных детей характерны гиперпродукция провоспалительных цитокинов на фоне снижения активности противовоспалительных цитокинов и дисфункции гуморального звена иммунитета с отсутствием выработки Ig A и Ig E и низкими уровнями IgM и IgG, повышающие риск развития системной воспалительной реакции. В генезе дыхательной недостаточности у недоношенных с РДС лежат метаболические и респираторные нарушения обмена веществ, требующие безотлагательной коррекции. Целесообразно контролировать развитие респираторных нарушений и воспалительных процессов в легких при респираторном дистресс-синдроме путем определения динамического количества провоспалительных интерлейкинов (IL-6, SNF- α) и противовоспалительного ИЛ-10 у новорожденных, по динамике показателей медиаторов воспаления и иммунологического статуса возможно прогнозировать течение, тяжесть и исход заболевания.

Список литературы

1. Шабалов Н.П. Неонатология: учебное пособие. Т. 1. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 704 с.
2. Журавлева Л.Н. Система интерферона у недоношенных новорожденных с врожденными пневмониями и респираторным дистресс-синдромом // Охрана материнства и детства. 2018. № 1 (31). С. 5–8.
3. Прилуцкая В.А., Пристром И.Ю., Бойдак М.П. Клинико-диагностическая значимость провоспалительных маркеров (с-реактивного белка, прокальцитонина, интерлейкина-6) у недоношенных новорожденных // Медицинский журнал. 2024. № 2 (88). С. 114–119. DOI: 10.51922/1818-426X.2024.2.114. EDN KXCBPV.
4. Синельникова Т.В., Бондарь А.В. Сравнительная оценка гематологических индексов у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом // Актуальные вопросы современной медицины: материалы V Дальневосточного медицинского молодежного форума (Хабаровск, 01–15 октября 2021 г.). Хабаровск: Издательство Дальневосточного государственного медицинского университета, 2021. С. 245–247.
5. Inger C. van Duuren, Oscar R.J. van Hengel, John Penders, Liesbeth Duijts, Hermelijn H. Smits, Gerdien A. Trampster-Stranders. The developing immune system in preterm born infants: From contributor to potential solution for respiratory

tract infections and wheezing // *Allergy*. 2024. Vol. 79. Is. 11. P. 2924–2942. DOI: 10.1111/all.16342.

6. Инструкция по применению набора реагентов для количественного определения человеческого интерлейкина-6 (ИЛ-6) в биологических жидкостях человека и культуральных средах. ЗАО «Вектор-Бест». Новосибирск, 20.05.08. 3 с.

7. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации человеческого интерлейкина-10 (ИЛ-10). ЗАО «Вектор-Бест». Новосибирск, 30.09.08. 9 с.

8. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации фактора некроза опухолей-альфа. ЗАО «Вектор-Бест». Новосибирск. 30.09.08. 4 с.

9. Альмухаметова О.Н., Осиков М.В., Федоров И.А., Климова Е.В. Гематологические показатели у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела // *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25129> (дата обращения: 05.03.2025).

10. Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Захарова С.Ю., Шамова К.П., Бычкова С.В. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета недоношенных детей с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017. Т. 62, № 3. С. 59–65. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-59-65.

11. Журавлева Л.Н., Новикова В.И. Клеточные факторы местной защиты при пневмониях и респираторном дистресс-синдроме у новорожденных // *Охрана материнства и детства*. 2019. Т. 1, № 33. С. 32–36.

12. Боконбаева С.Дж., Урматова Б.К., Зейвальд С.В. Этиология респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей в городе Бишкек Кыргызской Республики // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2024. № 8. С. 9–12. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=13647> (дата обращения: 05.03.2025).

13. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Кадочникова П.А., Абакарова Д.А., Гришкина А.А. Факторы риска и структура заболеваемости недоношенных новорожденных с летальным исходом // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2024. № 2. С. 79–87. DOI: 10.24412/2686-7338-2024-2-79-87. EDN: WCCYPS.