

## Содержание маркеров воспаления у новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию

Е. Ю. Скарреднова, В. В. Ковалев, Г. Н. Чистякова, И. А. Газиева, И. И. Ремизова  
Отделение иммунологии и микробиологии ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

### Levels of the inflammation markers in the newborns come through intrauterine hypoxia

E. J. Skarednova, V. V. Kovalev, G. N. Chistyakova, I. A. Gazieva, I. I. Remizova  
Federal Agency of High-Tech Medicine, Ural Research Institute of Maternity and Infancy Welfare, Ekaterinburg, Russia

#### Резюме

**Цель:** оценить уровни провоспалительных цитокинов в динамике периода адаптации доношенных новорожденных детей, перенесших внутриутробно хроническую гипоксию.

Проведено иммунологическое обследование 89 доношенных новорожденных, родившихся от женщин, беременность которых была осложнена фетоплацентарной недостаточностью (n=47) и женщин с физиологически протекающей беременностью (n=42). Содержание IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и C-реактивного белка в сыворотке крови оценивали методом ИФА. Клинико-лабораторное обследование детей проводили в первые минуты жизни (пуповинная кровь), на первые-третьи, пятые-седьмые сутки. Результаты: уровни провоспалительных цитокинов у детей, внутриутробно перенесших хроническую гипоксию, в пуповинной крови статистически значимо превышали значения аналогичных показателей в группе здоровых детей, за исключением C-реактивного белка, максимальные значения которого отмечались на 1-3 сутки.

Таким образом, увеличение концентрации первичных провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ) в пуповинной крови и вторичных медиаторов межклеточного взаимодействия (C-реактивный белок) на 1-3 сутки жизни может служить ранним диагностическим признаком гипоксического воздействия на функциональную активность иммунокомпетентных клеток.

**Ключевые слова:** новорожденные, гипоксия, цитокины.

#### Resume

**Aim:** estimation of the levels of proinflammatory cytokines in the dynamics of the adaptation period of mature newborns who came through intrauterine chronic hypoxia.

Immunological examination of 89 mature newborns, who were born by the women with pregnancies complicated by fetoplacental insufficiency (n=47) and women with physiological pregnancies (n=42). Concentrations of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and C-reactive protein in the serum were estimated by IEA method. Clinical and laboratory examinations of the newborns were performed during the first minutes after birth (umbilical blood), on the 1-3 and 5-7 days of life.

Results. The levels of proinflammatory cytokines after intrauterine chronic hypoxia were reliably higher than the same parameters in the group of healthy newborns except C-reactive protein, rising to maximal levels to 1-3 days of life.

Thus, the increase of the concentrations of primary proinflammatory cytokines

(IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ) in the umbilical blood and secondary mediators of cells interaction (C-reactive protein) on the 1-3 days of life may be the early diagnostic sign of hypoxic influence on the functional activity of immune cells.

**Key words:** newborns, hypoxia, cytokines.

#### Введение

В последние годы большое количество исследований посвящено изучению уровня цитокинов при инфекционной и неинфекционной патологии плода и новорожденного [1, 2, 3]. Влияние цитокинов на клиническую картину и

течение заболеваний у новорожденных детей осуществляется через воздействие на иммунную, центральную нервную, эндокринную и сердечно-сосудистую системы, функцию печени, гемопоэз и т.д.

Гипоксия является фактором неинфекционной природы, способным вызывать запуск цитокинового каскада в качестве ответа иммунокомпетентных клеток на активацию [4, 5]. При действии различных стресс-индуцирующих факторов наряду с включением стандартной оси гипофиз-надпочечник, реализующей ответ организма на раздражитель, начинается продукция провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), которые, в свою

Е. Ю. Скарреднова — заочный аспирант;

В. В. Ковалев — д. м. н., профессор, директор ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий»;

Г. Н. Чистякова — д. м. н., доцент, руководитель отделения иммунологии и микробиологии;

И. А. Газиева — к. б. н., старший научный сотрудник отделения иммунологии и микробиологии;

И. И. Ремизова — к. б. н., научный сотрудник отделения иммунологии и микробиологии.

очередь, являясь первичными медиаторами межклеточного взаимодействия, запускают усиленный синтез вторичных медиаторов — острофазовых белков [6, 7].

Изучение особенностей синтеза провоспалительных цитокинов в период ранней постнатальной адаптации представляется нам задачей крайне актуальной. Большой практический интерес представляет анализ взаимосвязи гипоксии и сывороточных уровней цитокинов как показателей, доступных для мониторинга в клинических условиях. Система цитокинов является достаточно доступной для исследования при различных патологических состояниях, а изменения цитокинового профиля могут служить дополнительным диагностическим критерием нарушений гомеостаза.

**Цель:** оценка уровней провоспалительных цитокинов в динамике периода адаптации доношенных новорожденных детей, перенесших внутриутробно хроническую гипоксию.

## Материал и методы

Проведено иммунологическое обследование 47 новорожденных от женщин, беременность которых была осложнена фетоплацентарной недостаточностью (ФПН). Группу сравнения составили 42 здоровых новорожденных от женщин, беременность которых протекала физиологически, дети были выписаны на 4-7 сутки жизни. Содержание IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и С-реактивного белка оценивали методом ИФА. Клинико-лабораторное обследование детей проводили в первые минуты жизни (пуповинная кровь), на первые-третьи, пятые-седьмые сутки. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0», достоверность различий между группами оценивали с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

## Результаты и обсуждение

Оценка состояния новорожденных представлена в табл. 1. Результаты клинического исследования показали, что на первой минуте жизни в группе детей, родившихся от женщин, с ФПН, двое (4,3%) перенесли асфиксию тяжелой степени (0-3 балла), это проявилось в виде явлений шока и полиорганной недостаточности; 8 детей (17,02%) родились с оценкой по шкале Апгар 3-5 баллов в состоянии асфиксии средней тяжести, что клинически проявлялось в виде неврологических и дыхательных нарушений. Основная масса детей (31 ребенок, 65,96%), родилась в состоянии асфиксии легкой степени, с оценкой по шкале Апгар 6-7 баллов на 1 минуте, клинически это проявлялось в виде менее выраженных дыха-

тельных и неврологических расстройств; 8 детей из основной группы родились в удовлетворительном состоянии, с оценкой по Апгар на 1 минуте 8-10 баллов.

Из 42 новорожденных, составляющих группу сравнения, 32 родились в удовлетворительном состоянии, с оценкой по шкале Апгар 8-10 баллов. И только 10 (23,8%) новорожденных родились в состоянии легкой асфиксии на 1 минуте с оценкой по Апгар 6-7 баллов, имели невыраженные дыхательные и неврологические нарушения.

К пятой минуте жизни половина детей от женщин с ФПН, имели положительную динамику, что проявилось в стабилизации состояния, и повышения оценки по Апгар. В группе здоровых новорожденных к 5 минуте состояние практически всех детей оценивалось как удовлетворительное.

Результаты иммунологического обследования новорожденных показали, что с момента рождения у детей основной группы наблюдался повышенный синтез IL-1 $\beta$ , IL-6, и TNF- $\alpha$ , что свидетельствует об активации клеток иммунной системы (табл. 2).

Так, концентрация IL-1 в пуповинной крови превышала значения данного показателя в группе здоровых детей в 1,4 раза, IL-6 — в 26 раз и с TNF- $\alpha$  — в 47 раз. Содержание С-реактивного белка у детей основной группы не превышало значений физиологической возрастной нормы.

На 1-3 сутки жизни у детей, родившихся от женщин, беременность которых протекала с ФПН, сохранялась повышенная в 1,4 раза концентрация IL-1 $\beta$ . Содержание IL-6 и TNF- $\alpha$  в данный период несколько снижалось относительно их уровня в пуповинной крови, в то же время концентрация этих цитокинов была в 16 и 13 раз выше аналогичных показателей у здоровых детей. Вместе с тем, уровень С-реактивного белка на 1-3 сутки жизни возрос в 3,7 раза, в сравнении со стартовыми значениями, превышая значение аналогичного показателя у новорожденных группы сравнения в 4,5 раза. Полученные нами данные свидетельствует о включении синтеза противовоспалительных цитокинов, ограничивающих воспалительную реакцию организма по механизму обратной связи и запуске продукции вторичных медиаторов — острофазовых белков.

К концу раннего периода адаптации концентрация IL-1 $\beta$  у новорожденных основной группы приблизилась к значениям здоровых детей. Содержание IL-6 и TNF- $\alpha$  к концу первой недели жизни у детей от женщин с ФПН продолжало снижаться, однако уровень данных медиаторов в 9,4 и 8,3 раза превышал значения этих цитокинов у детей группы сравне-

Таблица 1. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар

Показатели	Дети от женщин с ФПН, (n=47)				Здоровые новорожденные, (n=42)			
	1-я минута		5-я минута		1-я минута		5-я минута	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0-3 (асфиксия тяжелой степени)	2	4,3*	0	0	0	0	0	0
3-5 (асфиксия средней степени)	8	17,02*	5	10,6	0	0	0	0
6-7 (асфиксия легкой степени)	31	65,96	21	44,70*	10	23,80	2	4,80
8-10 (удовлетворительное состояние)	8	17,02*	21	44,7*	32	76,20	40	95,20

Примечание. Звездочками отмечена достоверность различий по сравнению с группой здоровых новорожденных:  
\* –  $p < 0,05$ .

Таблица 2. Содержание цитокинов и С-реактивного белка в динамике периода ранней адаптации новорожденных (M±σ)

Показатель	Динамика обследования	Дети от женщин с ФПН, (n=47)	Здоровые новорожденные, (n=42)
TNF-α, пг/мл	Первые минуты	760,09±106,88*	16,23±5,99
	1-3 сут.	194,50±68,27*	14,95,0±7,14
	5-7 сут.	96,30±13,38*	11,58±6,34
IL-1β, пг/мл	Первые минуты	14,20±1,96*	10,16±6,08
	1-3 сут.	16,58±11,01	11,9±6,15
	5-7 сут.	14,98±8,37	13,18±5,70
IL-6, пг/мл	Первые минуты	370,22±791,22*	14,26±8,19
	1-3 сут.	143,93±36,02*	9,0±4,69
	5-7 сут.	96,37±19,98*	10,28±4,92
СРБ, нг/мл	Первые минуты	1,74±0,25*	1,30±0,26
	1-3 сут.	6,42± 2,38*	1,44±0,34
	5-7 сут.	1,55±1,23	1,60±0,17

Примечание. Звездочками отмечена достоверность различий по сравнению с группой здоровых новорожденных:  
\* –  $p < 0,05$ .

ния, что определяет динамическое равновесие в системе цитокиновой регуляции и является благоприятным фактором в плане нормализации иммунологической адаптации, поскольку IL-6 может подавлять синтез IL-1β и TNF-α на уровне транскрипции белка. Уровень С-реактивного белка не отличался от такового у здоровых новорожденных.

Таким образом, увеличение концентрации первичных провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6 и TNF-α) в пуповинной крови и вторичных медиаторов межклеточного взаимодействия (С-реактивный белок) на 1-3 сутки жизни может служить ранним диагностическим признаком гипоксического воздействия на функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Нормализация продукции данных факторов к концу раннего неонатального периода является критерием удовлетворительной иммунологической адаптации. Перспективным направлением исследований является использование определения содержания медиаторов межклеточного взаи-

модействия для прогнозирования осложнений у детей, перенесших хроническую гипоксию, в последующие месяцы и годы жизни.

## Литература

1. Володин Н. Н., Дегтярева М. В. Иммунология перинатального периода: проблемы и перспективы. Педиатрия. 2001; 4: 4-8.
2. Кан Н. Е. Современная диагностика внутриутробной инфекции. Проблемы репродукции. 2004; 5: 42-6.
3. Таболин В. А., Володин Н. Н., Дегтярева М. В., Дегтярев Д. Н., Бахтиян К.К. Актуальные вопросы перинатальной иммунологии. International Journal on Immunorehabilitation. 1997; 6: 112-122.
4. Bona E., Andersson A.-L., Blomgren K. et al. Chemokine and Inflammatory Cell Response to Hypoxia-Ischemia in Immature Rats. Pediatric Research. 1999; 45 (4): 18-2.
5. Tu W., Cheung P.-T., Lau Y.-L. IGF-1 Increases Interferon-gamma and IL-6 mRNA Expression and Protein Production in Neonatal Mononuclear Cells. Pediatric Research. 1999; 46 (6): 35-9.
6. Cohen S. B., Madrigal J.A. Immunological and functional differences between cord and peripheral blood. Bone Marrow Transplant. 1998; 21 (3): 9-12.
7. Geis K, Dietl J. The role of cytokines at the fetomaternal interface. Zentralbl. Gynakol. 2001; 123 (11): 609-18.