

УДК 616.053.32–08–07 / .36

СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ В ОЦЕНКЕ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС СИНДРОМА У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

© 2007 И.К.Садовская¹, Т.И.Каганова², В.Е.Кузьмина³

В статье проведен анализ содержания провоспалительных цитокинов у недоношенных детей с респираторным дистресс синдромом. Аргументируется необходимость использования в его оценке содержания интерлейкина-1 α в сыворотке крови у недоношенных детей с отеками.

Введение

Респираторный дистресс синдром (РДС) остается одной из актуальных проблем патологии недоношенных детей [1,2]. Известно, что РДС сопровождается развитием капиллярной утечки и задержкой жидкости. Это приводит к образованию интерстициальных отеков, которые, в свою очередь, снижают растяжимость легочной ткани и усугубляют дыхательную недостаточность. Основным методом поддерживающей терапии РДС является искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Широко обсуждаются отрицательные эффекты ИВЛ, так называемое вентилятор-индуцированное повреждение легких (VILI). Механизм VILI связывают, в частности, с высоким давлением на вдохе (баротравма) и наличием воспаления (биотравма) [3]. В связи с последним заслуживают внимания указания на повышение выделения цитокинов тканью легких при их остром повреждении [4]. Наиболее агрессивными из них являются провоспалительные цитокины, такие как туморозонекротический фактор (TNF) и особенно интерлейкин 1 α (IL-1 α) [5]. При этом остается открытым вопрос: является ли гиперпродукция цитокинов следствием развития РДС или

¹ Садовская Ирина Кирилловна, Детская городская клиническая больница № 1, 443079, Россия, г. Самара, пр. К. Маркса, 165а.

² Каганова Татьяна Ивановна, кафедра педиатрии ИПО Самарского государственного медицинского университета. 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

³ Кузьмина Вера Ефимовна, кафедра физиологии человека и животных Самарского государственного университета, 443011, Россия, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

результатом воздействия ИВЛ? Цель настоящего исследования заключалась в изучении изменения содержания TNF и IL-1 α в сыворотке крови недоношенных детей с РДС и отсутствием или наличием у них отеков, являющихся, как правило, компонентом как исследуемого синдрома, так и воспаления.

Объекты и методы исследования

Исследование проведено в период с 2003 по 2007 г. Под наблюдением находилось 85 недоношенных детей с РДС сроком гестации 28-32 недели. Дети были разделены на две группы в зависимости от отсутствия или наличия отечного синдрома, имеющего высокую корреляцию с прибавкой массы тела [6]. В первую группу вошли 45 новорожденных со средним сроком гестации 30 недель, средней массой тела 1578,0 г и ее прибавкой в течение острого периода не более 5%. Во вторую группу – 40 со средним сроком гестации 31 неделя, средней массой тела 1422,0 г и ее прибавкой более 5%. Все дети находились на ИВЛ. Проводили мониторинг параметров ИВЛ: концентрации кислорода в дыхательной смеси (FiO₂) и среднего давления в дыхательных путях (МАР). Исследование содержания TNF и IL-1 α в сыворотке крови осуществляли у детей в возрасте двух и четырех суток жизни методом иммуноферментного анализа (ИФА) [7]. Использовали также данные гистологического исследования плаценты. Статистическую обработку полученных данных осуществляли в программе БИОСТАТ [8] с расчетом критерия t по Стьюденту. Достоверными считались различия с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Рассматривая синдром задержки жидкости (развитие отеков) как результат капиллярной утечки в силу дисфункции эндотелия, маркером которой является содержание в сыворотке крови цитокинов [9], мы провели сравнительный анализ уровня этих веществ у недоношенных детей без отеков и с ними (рис. 1).

Из рис. 1 видно, что у недоношенных детей с РДС как без отеков, так и с ними, на четвертые сутки жизни в сравнении со вторыми, имело место некоторое (статистически незначимое) уменьшение уровня TNF.

Анализ содержания в сыворотке крови другого цитокина – IL-1 α показал (рис.2), что у недоношенных детей с РДС без отеков также зарегистрировано снижение уровня в плазме крови анализируемого цитокина на четвертые сутки жизни в сравнении со вторыми (10,59 пг/мл против 15,17 пг/мл, при $p > 0,05$). А у новорожденных с отеками на четвертые сутки жизни имело место не уменьшение, а увеличение концентрации данного цитокина (12,02 пг/мл против 7,97 пг/мл, при $p < 0,05$).

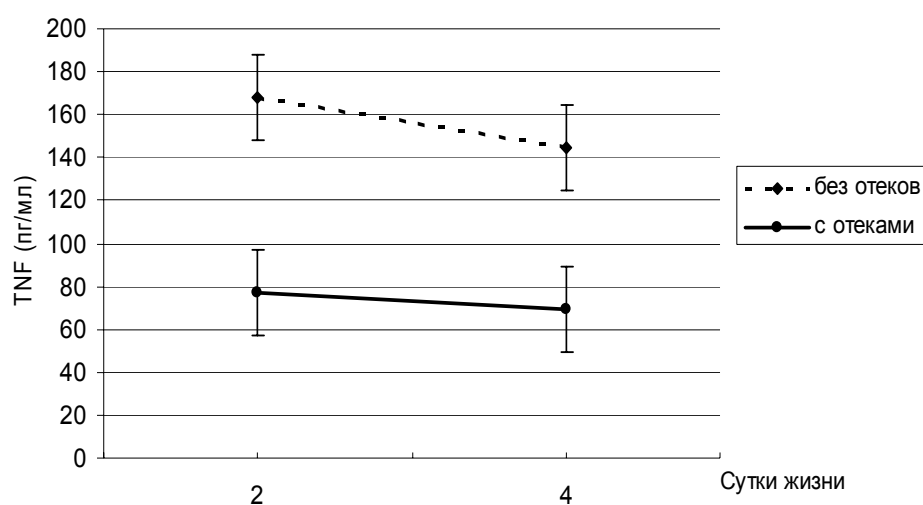


Рис. 1. Изменение содержания TNF в сыворотке крови у недоношенных детей с РДС без отеков и с ними

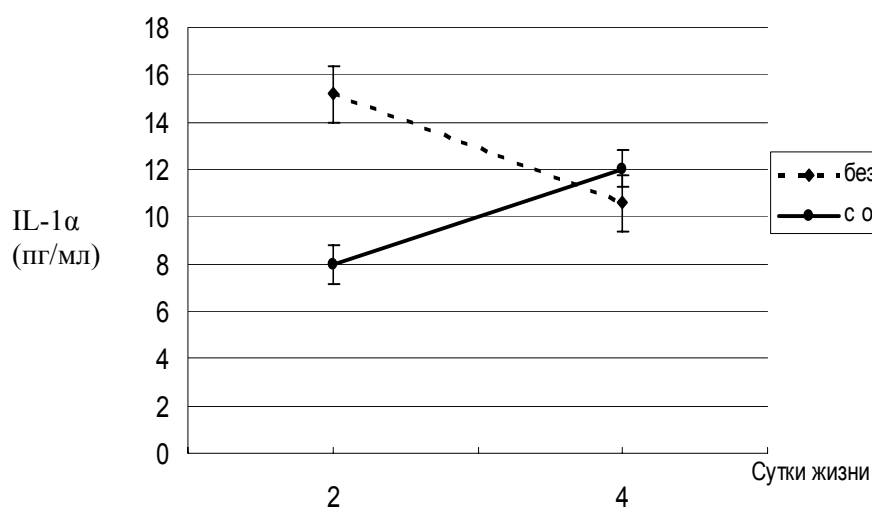


Рис. 2. Изменение содержания IL-1α в сыворотке крови у недоношенных детей с РДС без отеков и с ними

Таким образом, результаты проведенного сравнительного анализа уровня TNF и IL-1α в сыворотке крови недоношенных детей с РДС без отеков и с отеками иллюстрируют взаимосвязь с развитием РДС у последних только содержания IL-1α.

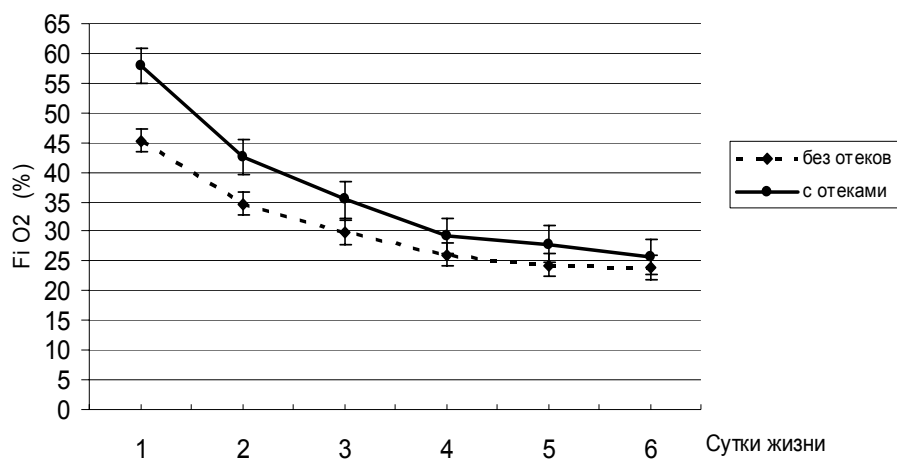


Рис. 3. Динамика изменения $Fi O_2$ у недоношенных детей с РДС без отеков и с ними

Поскольку основным методом поддерживающей терапии РДС является ИВЛ, которая может оказывать повреждающее влияние на дыхательную систему ребенка, мы исследовали динамику таких ее параметров как $Fi O_2$ (рис. 3) и MAP (рис. 4) у детей без отеков и с ними.

Из рис. 3 видно, что дети с отеками в первые сутки жизни получали достоверно более высокую $Fi O_2$, чем дети без отеков (58,0% против 45,3% при $p < 0,05$). Следовательно, негативное воздействие свободных радикалов кислорода на сосудистый эндотелий, приводящий к нарушению проницаемости сосудистой стенки, у отечных детей было значительнее.

Динамика MAP была аналогичной динамике $Fi O_2$ (рис. 4).

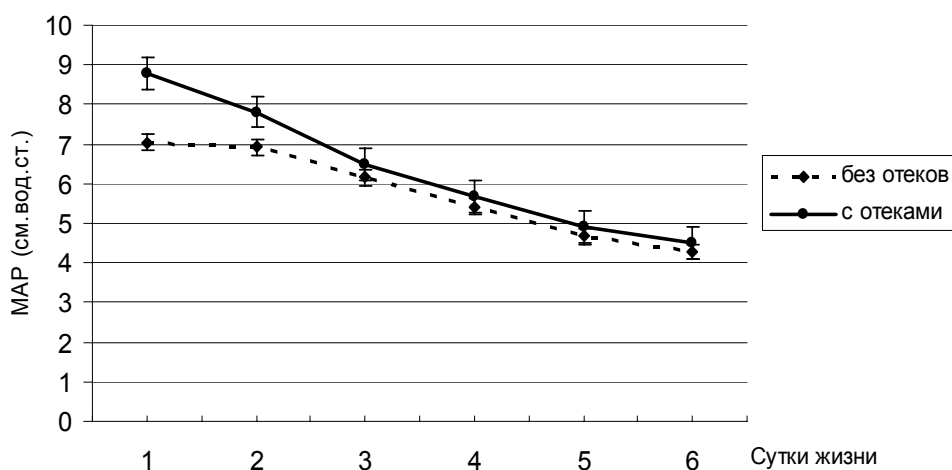


Рис. 4. Динамика MAP у недоношенных детей с РДС без отеков и с ними

Так, дети, у которых развивались отеки, получали в первые сутки жизни ИВЛ с достоверно большим МАР, чем дети без них: 8,78 см.вод.ст против 7,04 см.вод.ст, при $p < 0,05$. Результаты анализа изменений FiO_2 и МАР у недоношенных детей без отеков и с ними показали, что данные параметры ИВЛ не только констатируют наличие отеков, но и отражают процесс их разрешения, в отличие от уровня $\text{IL-1}\alpha$, который иллюстрирует только наличие отека как такового.

Поскольку цитокины являются медиаторами воспалительного процесса [10,11], а недоношенные роды в большинстве случаев связаны с хориоамнионитом [12], мы посчитали целесообразным провести сопоставительный анализ изменения уровня $\text{IL-1}\alpha$ у неотечных и отечных недоношенных детей с РДС в ситуации отсутствия (рис. 5) или наличия (рис. 6) воспаления в плаценте и плодных оболочках.

У детей без отеков и рождение которых *не сопровождалось* воспалительным процессом в плаценте (рис. 5), содержание $\text{IL-1}\alpha$ в сыворотке крови на четвертые сутки жизни в сравнении со вторыми незначительно уменьшалось (9,23 пг/мл против 10,33 пг/мл), а у детей с отеками это снижение было выражено несколько больше (3,84 пг/мл против 7,12 пг/мл). Но в обоих случаях отклонения данного показателя были статистически незначимыми.

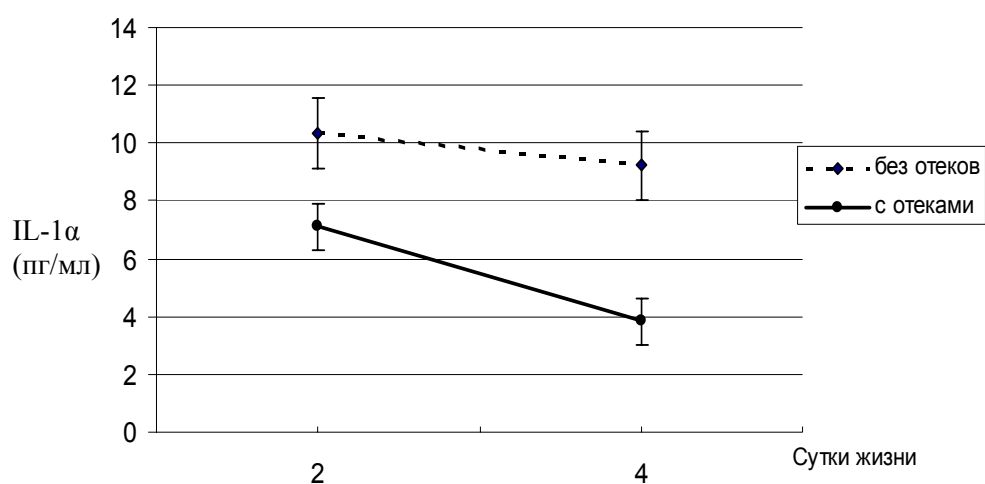


Рис. 5. Изменение содержания $\text{IL-1}\alpha$ в сыворотке крови у недоношенных детей с РДС и отсутствием воспалительных изменений в плаценте

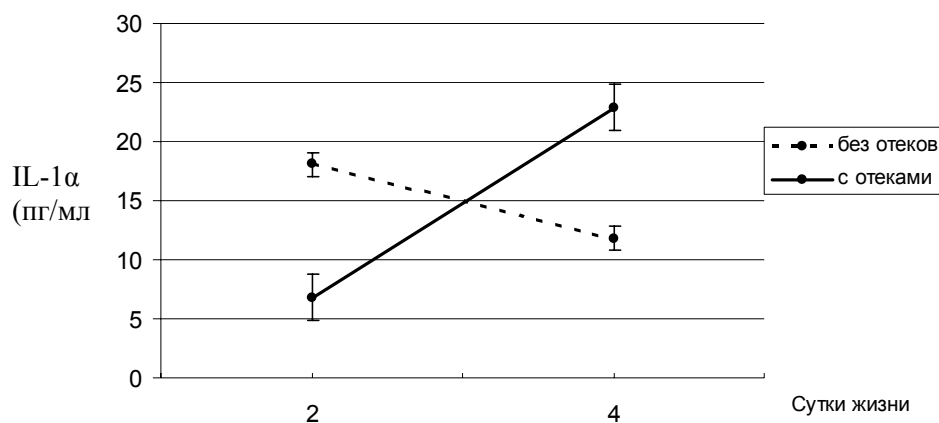


Рис. 6. Изменение содержания IL-1α в сыворотке крови у недоношенных детей с РДС и наличием воспалительных изменений в плаценте

У детей без отеков и рождение которых *сопровождалось* воспалительными изменениями в плаценте (рис. 6), уровень IL-1α на четвертые сутки жизни в сравнении со вторыми снижался в 1,5 раза (18,08 пг/мл против 11,78 пг/мл при $p < 0,05$). Напротив, у детей с отеками на фоне воспалительных изменений в плаценте этот показатель не уменьшался, а возрастал, причем более, чем в 3 раза (6,80 пг/мл против 22,90 пг/мл, при $p < 0,05$).

Результаты данного сопоставительного анализа свидетельствуют о том, что содержание в сыворотке крови IL-1α зависит не столько от воздействия ИВЛ, сколько от развития РДС на фоне антенатального воспаления.

Заключение

Исходя из полученных данных, можно высказать мнение о правомерности использования в оценке РДС содержания провоспалительного цитокина IL-1α в сыворотке крови недоношенных детей только с отеками и рожденных в ситуации антенатального воспаления.

Литература

- [1] Каганова, Т.И. Клинико-патогенетическая характеристика отежного синдрома у недоношенных детей с респираторным дистресс синдромом / Т.И.Каганова, И.К.Садовская // Нижегородский медицинский журнал. – 2004. – №2. – С. 123-128.
- [2] Садовская, И.К. К вопросу о гормональной регуляции водно-электролитного баланса у недоношенных детей с респираторным дистресс синдромом / И.К.Садовская // Сборник научных статей 3 международной конференции «Качество науки – качество жизни» – Тамбов, 2006. – С. 300-306.
- [3] Attar, M.A. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants / M.A Attar, S.M.Donn // Semin Neonatol. – 2002. – V. 7(5). – P. 353-360.
- [4] Mechanical ventilation affects local and sistemic cytokines in animal model of acute respiratory distress syndrome / D. Chiumello [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 1999. – V. 160(1). – P. 109-116.
- [5] Minimal lung and systemic responses to TNF in preterm sheep / M.Ikegami [et. al.] // Am J Physiol Lung Cel Mol Physiol. – 2003. – V. 285. – P. 121-129.
- [6] Postnatal changes in total body water and extracellular volume in the preterm infant with respiratory distress syndrome / G. Stanley [et al.] // J Pediatr. – 1986. – V. 109. – P. 509-514.
- [7] Котов, А.Ю. Разработка диагностических тест-систем и их использование для изучения продукции провоспалительных цитокинов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Ю.Котов. – С. Петербург, 1999.
- [8] Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С.Гланц. – М.: Практика, 1999. – 384с.
- [9] Роль интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли у новорожденных детей в норме и при патологии / М.В.Дегтярева [и др.] // Педиатрия. – 1996. – № 1. – С. 93-97.
- [10] Кетлинский, С.А. Современные аспекты изучения цитокинов / С.А. Кетлинский // Иммунология. – 1999. – № 4. – С. 46-52.
- [11] Mulrooney, N. Lung inflammatory responses to intratracheal interleukin-1 α in ventilated preterm lambs / N. Mulrooney, A.H.Job, M.Ikegami // Pediatr Res. – 2004. – V. 55(4). – P. 182-187.
- [12] Infection and prematurity and the role of preventive strategies / R.Romero [et. al.] // Semin Neonatol. – 2002. – V. 7. – P. 259-274.

Статья поступила в редакцию 26/XII/2006;
в окончательном варианте – 26/XII/2006.

PROINFLAMMATORY CYTOKINES LEVEL IN BLOOD SERUM FOR THE EVALUATION OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PRETERM INFANTS

© 2007 I.K. Sadovskaya⁴, T.I.Kaganova⁵, V.E.Kuzmina⁶

In the paper analysis of proinflammatory cytokines concentration in preterm infants with respiratory distress syndrome is performed. A necessity the use of interleukin-1 α levels in blood serum in preterm infants with edema is argued for the evaluation this syndrome.

Paper received 26/XII/2006.

Paper accepted 26/XII/2006.

⁴ Sadovskaya Irina Kirillovna, Samara Children Clinical Hospital № 1, 443079, Samara, Russia.

⁵ Kaganova Tatyana Ivanovna, Dept. of Pediatrics IPE, Samara State Medical University, Samara, 443099, Russia.

⁶ Kuzmina Vera Efimovna, Dept. of Human and Animals Physiology, Samara State University, Samara, 443011, Russia.