

Патогенез синдрома полиорганной недостаточности у новорожденных: иммуногенетические аспекты

Шкурупий Д.А., Бурка С.А.

Высшее государственное медицинское учреждение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия»

Полтава, Украина

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) развивается в результате поражения тканей различных органов и систем универсальными медиаторами критических состояний. Появление части из них является следствием иммунологических нарушений. Поэтому часто СПОН рассматривают как следствие системной воспалительной реакции, которую нельзя устранить лечебными воздействиями. Таким образом, определение иммунных реакций у пациентов со СПОН является патогенетически и диагностически значимым. В настоящее время считается, что индукция иммунологических реакций системного воспаления тесно связаны с наиболее филогенетически древней системой врожденного иммунитета – системой Toll-like рецепторов. У новорожденных в результате их анатомо-функциональных особенностей можно допустить своеобразность формирования иммуногенетического ответа во время развития СПОН.

С целью установления иммуногенетических механизмов формирования СПОН, были клинически обследованы 149 новорожденных, которых рандомизировали по принципу наличия (1-ая, основная группа, n=113) или отсутствия (2-ая, группа сравнения, n=36) признаков этого синдрома.

В процессе работы в крови новорожденных были исследованы лейкоцитарный состав периферической крови, выраженность кластеров детерминации лимфоцитов CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>, экспрессия и полиморфизм Toll-like рецепторов 2-го типа (TLR-2), содержание молочной кислоты. Было установлено, что у новорожденных со СПОН, относительно новорожденных без него, был выявлен лейкоцитоз ( $19,10 \pm 1,16 \times 10^9/\text{л}$  против  $10,05 \pm 0,73 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,001$ ), увеличение сегментоядерных ( $49,94 \pm 1,39\%$  против  $35,71 \pm 2,62\%$ ;  $p < 0,001$ ) и незрелых ( $11,79 \pm 0,87\%$  против  $3,23 \pm 0,52\%$ ;  $p < 0,001$ ) нейтрофилов при уменьшении относительного числа лимфоцитов ( $24,77 \pm 1,23\%$  против  $51,97 \pm 2,24\%$   $p < 0,001$ ). В группе новорожденных со СПОН уровень CD4<sup>+</sup> был значительно ниже, чем среди новорожденных без этого синдрома: в основной группе этот показатель составил  $25,19 \pm 2,40\%$ , а в группе сравнения -  $35,94 \pm 2,20\%$  ( $p = 0,01$ ). Уровень CD8<sup>+</sup> достоверно не отличался в обеих группах. Интегративный показатель функционирования Т-клеточного звена иммунитета – иммунорегуляторный индекс, который представляет собой соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, у новорожденных со СПОН был достоверно ниже, чем у детей без этого

синдрома и составлял  $2,49 \pm 0,36$  усл. ед. против  $3,20 \pm 0,27$  усл. ед. ( $p=0,04$ ). При анализе корреляционных связей у всех обследованных детей обеих групп был установлен статистически значимый показатель корреляции между  $CD4^+$  и  $CD95^+$  ( $R=0,29$ ;  $p=0,003$ ), а также между  $CD8^+$  и  $CD95^+$  ( $R=0,39$ ;  $p=0,002$ ). При анализе корреляционных связей у новорожденных со СПОН были установлены статистически значимые показатели корреляции между  $CD95^+$  и количеством систем, привлеченных в формирование СПОН ( $R=0,42$ ;  $p<0,003$ );  $CD95^+$  и содержанием сегментоядерных нейтрофилов периферической крови ( $R=-0,57$ ;  $p=0,002$ );  $CD95^+$  и содержанием лимфоцитов периферической крови ( $R=0,52$ ;  $p=0,005$ ).

Концентрация в крови интерферона- $\alpha$  у пациентов со СПОН была ниже, чем у пациентов, которые не имели этого синдрома: в основной группе она составила  $65,89 \pm 5,72$  пкг/мл, а в группе сравнения –  $213,13 \pm 16,59$  пкг/мл ( $p<0,001$ ).

При проведении анализа полиморфизма и экспрессии гена TLR-2, которые индуцируют синтез провоспалительных цитокинов в ответ на появление экстернатного лиганда, у 5-ти обследованных новорожденных был выявлен полиморфный ген GA ( $8,06 \pm 3,46\%$ ), и, соответственно в 57 - ген дикого типа GG ( $91,94 \pm 3,46\%$ ). Было установлено, что полиморфизм гена TLR-2 среди обследованных новорожденных чаще встречался у лиц женского пола ( $R=0,26$ ;  $p=0,04$ ). При анализе популяционного риска с применением метода нормирования интенсивных показателей по Е. Н. Шигану (1986) было установлено, что риск популяционного наличия полиморфного участка GA Arg753Gln гена TLR-2 составил  $11,44 \pm 4,86\%$  для новорожденных со СПОН и  $3,78 \pm 4,38\%$  для новорожденных без этого синдрома ( $\chi^2=4,35$ ;  $p=0,04$ ). Частота выявления аллели А гена TLR-2-рецепторов достоверно не различалась в обеих группах и составила  $4,65 \pm 2,27\%$  ( $n=86$ ) в основной группе и  $2,63 \pm 2,59\%$  ( $n=38$ ) в группе сравнения ( $\chi^2=0,28$ ;  $p=0,60$ ). Полученные результаты были сопоставлены с литературными данными о полиморфизме и частоте выявления мутантной аллели А гена TLR-2 в популяции жителей Полтавской области, где среди 299-ти обследованных лиц полиморфизм гена TLR-2 типа GA и частота мутантной аллели А были выявлены в 3-х случаях, что составило соответственно  $1,00\%$  ( $n=299$ ) и  $0,5\%$  ( $n=598$ ). При статистическом анализе этих данных с приведенными выше результатами обследованных новорожденных, было установлено, что у детей без СПОН частоты выявления полиморфизма гена TLR-2 типа GA и мутантной аллели А достоверно не отличались от среднепопуляционных ( $\chi^2=2,42$ ;  $p=0,11$  и  $\chi^2=2,59$ ;  $p=0,11$  соответственно), а у новорожденных с признаками СПОН частоты аналогичных признаков были достоверно выше ( $\chi^2=12,91$ ;  $p<0,001$  и  $\chi^2=12,74$ ;  $p<0,001$  соответственно). Подобные результаты свидетельствуют о генетической склонности ряда новорожденных к формированию СПОН.

Уровень экспрессии гена TLR-2 у новорожденных со СПОН был меньше в  $0,43 \pm 0,42$  раза, у новорожденных без СПОН - выше в  $0,72 \pm 0,5$  разы; частота случаев угнетения экспрессии гена TLR-2 составила для основной группы 17 случаев ( $62,96 \pm 9,29\%$ ), для группы сравнения - 8 случаев ( $33,33 \pm 13,6\%$ ) ( $\chi^2=4,46$ ;  $p=0,03$ ). Популяционный риск частоты случаев угнетения экспрессии гена TLR-2 после нормирования интенсивных показателей среди новорожденных со СПОН составил  $82,47 \pm 5,32\%$ , а в новорожденных без СПОН –  $23,07 \pm 5,90\%$  ( $\chi^2=69,79$ ;  $p<0,001$ ). Установлено, что угнетение экспрессии гена TLR-2, относительно повышенной или неизменной экспрессии у новорожденных, увеличивает количество одновременно пораженных органов и систем ( $2,76 \pm 0,32$  против  $1,73 \pm 0,33$ ;  $p=0,02$ ) и имеет корреляционные связи с непосредственным формированием СПОН ( $R=-0,30$ ;  $p=0,03$ ); агрессивностью примененной респираторной поддержки ( $R=-0,28$ ;  $p=0,04$ ); признаками поражения иммунной системы ( $R=-0,34$ ;  $p=0,01$ ); уровнем сегментоядерных нейтрофилов ( $R=-0,35$ ;  $p=0,01$ ); уровнем молочной кислоты крови ( $R=-0,69$ ;  $p=0,02$ ). Последний факт свидетельствует о зависимости цитоэнергетичных процессов от экспрессии гена TLR-2.

С учетом литературных данных и выявленных в процессе исследования патогенетических механизмов, развитие СПОН у новорожденных можно представить следующим образом: снижение экспрессии вследствие депрессии соответствующего гена, с одной стороны не может сформировать адекватную дозозависимую провоспалительную реакцию, что угнетает активацию Т-лимфоцитов и опосредованно снижает синтез иммуномодулирующего цитокина – интерферона- $\alpha$ , с другой - ведет к депрессии пируватдегидрогеназы. Это снижает эффективность цикла Кребса, переводит энергообеспечение в анаэробный режим, ведет к накоплению лактата, что в свою очередь вызывает альтерацию клеток.

Таким образом, у новорожденных со СПОН имеет место неадекватная иммунная реакция в виде депрессии системы гуморального иммунитета, снижения уровня иммуномодуляторного цитокина – интерферона- $\alpha$ , индукция апоптозной клеточной гибели. Пусковым механизмом данных процессов может быть угнетение экспрессии и полиморфизм гена TLR-2, что формирует измененный иммунный ответ, а также может являться одной из причин клеточного энергодефицита.