

## СТАН СИСТЕМИ ІНТЕРФЕРОНУ–АЛЬФА У НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Шкурупій Д.А., Мамонтова Т.В.

*Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія»*

## СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНА–АЛЬФА У НОВОРОЖДЕННЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Шкурупий Д.А., Мамонтова Т.В.

*Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия»*

## THE STATE OF INTERFERON–ALFA SYSTEM IN NEWBORNS WITH MULTIORGAN FAILURE SYNDROME

Shkurupiy D.A., Mamontova T.V.

*Higher medical educational institution of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy»*

**Резюме.** Досліджено рівень концентрації інтерферону-альфа у новонароджених із синдромом поліорганної недостатності. Встановлено, що рівень інтерферону-альфа у цих дітей значно знижений. Такі зміни носять універсальний характер і не залежать від виду основного захворювання.

**Ключові слова:** новонароджені, синдром поліорганної недостатності, інтерферон-альфа.

**Резюме.** Исследован уровень концентрации интерферона-альфа у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности. Установлено, что уровень интерферона-альфа у этих детей значительно снижен. Такие изменения носят универсальный характер и не зависят от вида основного заболевания.

**Ключевые слова:** новорожденные, синдром полиорганной недостаточности, интерферон-альфа.

**Summary.** It was investigated the concentration level of the interferon-alpha in newborns with multiorgan failure syndrome. It was shown that the level of the interferon-alpha was significantly decreased in these children. These changes are carrying an universal character and are not depending on type of the basic disease/

**Key words:** newborns, multiorgan failure syndrome, interferon-alpha.

### Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Синдром поліорганної недостатності (СПОН) є однією з провідних наукових і практичних проблем сучасної інтенсивної терапії, оскільки часто виникає через ятрогенні причини на тлі порушення адекватної імунної відповіді у критичних хворих [1]. У пацієнтів відділень неонатальної інтенсивної терапії ця проблема постає більш гостро, ніж у хворих старшого віку, оскільки імунні порушення, які супроводжують більшість критичних станів, посилюються на тлі незакінченого формування імунної системи новонародженого [3].

Відмінності в імунному статусі плода і новонародженого стосуються функціональної активності центральних і периферійних органів імуногенезу, кількісних співвідношень і ступеню зрілості імункомпетентних клітин, активності про- та протизапальних цитокінів [7].

Окремий інтерес представляє дослідження у новонароджених із СПОН ролі імуномодуючого цитокіну інтерферону-альфа (ІФН- $\alpha$ ). Існують дані, що рівень цього цитокіну, порівняно із дорослими пацієнтами, є низьким і змінюється, залежно від тяжкості основного захворювання [2]. Дані зміни активності ІФН- $\alpha$  може бути свідченням розвитку захисної реакції вродженого імунітету. Крім цього, ІФН- $\alpha$  грає суттєву роль в загальній регуляції імунної відповіді. Продукуючись у відповідь на активацію Toll-like рецепторів 2-го та 4-го типів інтерферони І типу (до яких належить і ІФН- $\alpha$ ), окрім прямої антивірусної дії, запобігають розвитку фатального синдрому системної запальної відповіді, мають специфічну захисну функцію по відношенню до антигенпрезентуючих клітин, захищають активовані Т-лімфоцити від апоптозу, а також регулюють проліферацію Т-лімфоцитів, натуральних кілерів і дозрівання дендритних клітин, що дозволяє віднести ІФН- $\alpha$  переважно до імуномодуляторів, ніж до протівірусних факторів [9].

**Метою роботи** стало визначення рівня концентрації ІФН- $\alpha$  у новонароджених з наслідками асфіксії при народженні та перинатального інфікування, залежно від наявності СПОН.

### Матеріали і методи

У клінічне сліпеперандомізоване дослідження було включено

54 дитини віком від 0 до 28 діб (32 хлопчики (59,25%), 22 дівчинки (40,75%)) відібрані сліпим методом. Дослідження проводилось з травня 2011 року по квітень 2012 року на базі Полтавської дитячої міської клінічної лікарні та Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія». Перед початком дослідження були отримані інформовані згоди батьків та дозвіл комісії з етичних питань та біоетики даного закладу.

Критеріями включення до дослідження були наслідки асфіксії при народженні та перинатального інфікування. Критеріями виключення були вроджені аномалії розвитку, які потербували невідкладної хірургічної корекції, вроджені вади серця з декомпенсацією гемодинаміки, гемолітична хвороба новонароджених.

У процесі дослідження діти були розподілені на дві групи: до першої (основної) групи увійшло 36 дітей, які у тяжкому стані знаходились на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії і на момент обстеження мали ознаки СПОН; до другої (порівняльної) групи увійшло 18 новонароджених, стан яких був розцінений як середньотяжкий і які знаходились на лікуванні у відділенні патології новонароджених.

Наявність СПОН діагностували відповідно до критеріїв авторської шкали [4].

Концентрацію імунорегуляторного цитокіну ІФН- $\alpha$  у плазмі крові новонароджених визначали за допомогою тест-системи для імуноферментного аналізу «ИФА-IFN-alpha» відповідно до протоколів виробника (НВФ «Цитокин», м. Санкт-Петербург, Російська Федерація).

Статистичний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення STATISTICA 6.0. за допомогою методів описової статистики з обчисленням середнього арифметичного (M), помилки репрезентативності (m), медіани (Me) і квартильного розмаху (50L, 50U), а також за допомогою непараметричних критеріїв: Вілкоксона-Манна-Уїтні (U), коефіцієнту кореляції (R) Спірмена, критерію  $\chi^2$ . При співставленні отриманих даних з показниками здорових новонароджених, які були представлени у літературних джерелах у вигляді  $M \pm m$ , був вико-

ристаний критерій t Стюдента. За мінімальний рівень безпомилкового прогнозу вважали  $P=0,95$  і, відповідно, рівнем імовірності помилки -  $p<0,05$ . [6].

### Результати та їх обговорення

Під час аналізу представництва хворих з різними патологічними процесами за критерієм  $\chi^2$  в групах, що досліджувались, було встановлено, що серед дітей із СПОН переважали новонароджені з наслідками перинатального інфікування (61,11%; 22 з 36 осіб), в той час, як серед дітей без такого синдрому – новонароджені із наслідками асфіксії при народженні (72,22%; 13 з 18 осіб) ( $\chi^2=4,084$   $p=0,04$ ). Враховуючи те, що відбір новонароджених до дослідження проводився незалежно від характеру патології, можна вважати, що перенесене внутрішньоутробне інфікування має більшу участь в формуванні СПОН.

Рівень концентрації ІФН- $\alpha$  був порівняний між дітьми основної і порівняльної груп залежно від факту наявності СПОН, а також залежно від характеру основної патології (наслідки асфіксії при народженні, наслідки перинатального інфікування).

При порівнянні рівня концентрації ІФН- $\alpha$  у новонароджених груп дослідження між собою за U-критерієм було встановлено, що в основній групі показники статистичних значень були нижчими від групи порівняння: в основній групі вони склали  $34,31 \pm 5,54$  (Me=214,20; 50L=16,20; 50U=68,55;  $\Sigma r=677,0$ ; n=36), а в групі порівняння –  $213,20 \pm 13,19$  (Me=214,20; 50L=191,80; 50U=243,70;  $\Sigma r=808,0$ ; n=27) (U=11,0;  $p<0,0001$ ).

Таку ж тенденцію продемонстрував і кореляційний аналіз. Був констатований високий зворотній корелятивний зв'язок між фактом наявності СПОН і рівнем ІФН- $\alpha$  у обстежених новонароджених ( $R=-0,79$ ;  $p<0,0001$ ; n=54).

В основній групі рівень концентрації ІФН- $\alpha$  достовірно не відрізнявся залежно від виду основного захворювання: у дітей з наслідками асфіксії при народженні його рівень становив  $32,29 \pm 9,21$  пг/мл у дітей з наслідками перинатального інфікування –  $35,60 \pm 7,08$  (Me=19,45; 50L=9,30; 50U=59,60;  $\Sigma r=443,0$ ; n=22) (U=118,0;  $p=0,25$ ). Подібні результати були отримані й в групі порівняння: серед дітей з наслідками асфіксії при народженні рівень ІФН- $\alpha$  становив  $215,27 \pm 17,46$  пг/мл (Me=216,10; 50L=206,30; 50U=243,70;  $\Sigma r=132,0$ ; n=13), а серед дітей з наслідками перинатального інфікування  $207,82 \pm 16,61$  пг/мл (Me=204,8; 50L=191,8; 50U=225,20;  $\Sigma r=39,0$ ; n=5) (U=24,0;  $p=0,40$ ). Кореляційний аналіз також не виявив зв'язку між характером патології і рівнем ІФН- $\alpha$  ( $R=-0,18$ ;  $p=0,20$ ; n=54). Тобто, можна констатувати, що зміни рівня ІФН- $\alpha$  у обстежених новонароджених мають універсальний характер.

Крім порівняння рівня концентрації ІФН- між групами

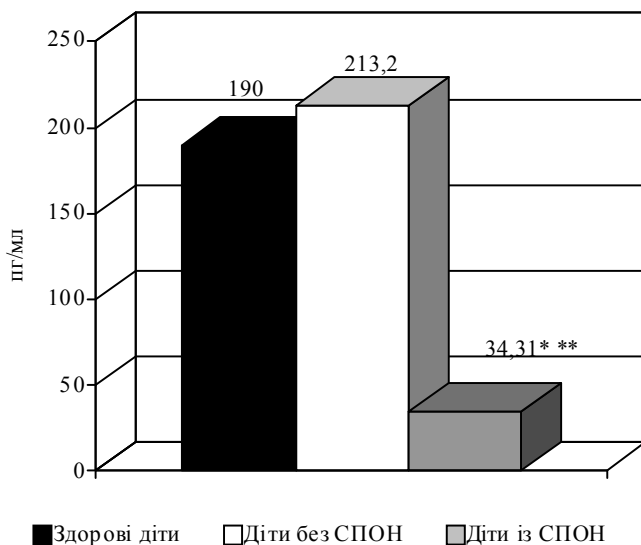


Рис. 1. Рівень інтерферону-альфа в сироватці крові обстежених новонароджених та здорових дітей.

Примітки: \* -  $p<0,05$  відносно здорових дітей; \*\* -  $p<0,05$  відносно дітей без СПОН

дослідження цей показник також був співставлений між групами, що досліджувались відносно цього показника у здорових дітей, який був запозичений з літературних джерел і відповідно до цих даних складав  $190,0 \pm 46,0$  пг/мл [5].

Під час порівняння рівня ІФН- $\alpha$  у здорових новонароджених із цим показником в групах дослідження за t-критерієм Стюдента було встановлено, що в основній групі, куди увійшли діти із СПОН, рівень ІФН- $\alpha$  був достовірно нижчий від цього показника у здорових дітей і склав  $34,31 \pm 5,54$  пг/мл ( $t=3,36$ ;  $p=0,01$ ). Серед дітей групи порівняння, які не мали СПОН середній рівень цього цитокіну хоч і був вищий ( $213,2 \pm 13,20$  пг/мл), але статистично не відрізнявся від такого у здорових дітей ( $t=0,48$ ;  $p=0,70$ ).

Узагальнюючі характеристики проведеного дослідження представлені на рис. 1.

Зважаючи на отримані результати можна твердити, що отримані дані збігаються з даними інших авторів [8] і свідчать про пригнічення здатності до продукції ІФН- $\alpha$  у новонароджених із СПОН.

### Висновки

1. У новонароджених із СПОН, на відміну від новонароджених без такого синдрому, переважають патологічні зміни, пов'язані з наслідками внутрішньоутробного інфікування.
2. Особливості продукції ІФН- $\alpha$  у новонароджених із СПОН пов'язані із формуванням даного синдрому і характеризуються суттєвим зниженням рівня вище вказаного цитокіну.
3. Зміни рівня ІФН- $\alpha$  у обстежених новонароджених носять універсальний характер і не залежать від виду основного захворювання.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці методів корекції означених змін рівня ІФН- $\alpha$  у новонароджених із СПОН.

### Література

1. Зильбер А.П. Полиорганная недостаточность как новый вид патологии: клиническая физиология, интенсивная терапия, профилактика / А.П. Зильбер // Актуальные проблемы медицины критических состояний. -2000.-№7.-С. 71-91.
2. Кешишян Е.С. Особенности системы интерферона у новорожденных. Обоснование применения препарата виферон в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний / Е.С. Кешишян, В.В. Малиновская // Вестник педиатрической фармакологии инутрициологии. -2006.-№3, Т.3.-С. 212-214.
3. Особенности микробной колонизации кишечника новорожденных и недоношенных детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии / Л.И. Кафарская, Н.Н. Володин, Б.А. Ефремов [и др.] // Вестник российской АМН. – 2006. – №1. – С. 10 – 15.
4. Пат. 55445 Україна, МПК А61В 5/145. Спосіб діагностики синдрому полі органної недостатності у новонароджених / Шкурулій Д.А.; заявник і патентовласник Шкурулій Д.А. - u201008024; заявл 29.06.2010; опубл. 10.12.2010, Бюл. № 23.
5. Профилактика инфекционных осложнений у новорожденных при инфекционно-воспалительных заболеваниях урогенитального тракта у матерей / И.И. Бочарова, Т.Г. Тареева, А.Н. Аксенов [и др.] // Инфекционный контроль. -2009.-№1.-С. 26-28.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA / Реброва О. Ю. – М: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
7. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева, А.С. Симбирцев [и др.] // International Journal of Immunorehabilitation. – 2000. – Vol. 2, №1. – С. 175 – 185.
8. Чайковская О.Е. Особенности и коррекция интерферонового статуса у новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию и острую асфиксию в родах / О.Е. Чайковская, Е.Е. Шунько // Современная педиатрия. – 2005. - № 2(7). – С. 151-154.
9. Шмелев В.А. Интерферон-гамма, фактор некроза опухоли, тирозин-альфа1 – противоионфекционные и противоопухолевые цитокины и препараты / Шмелев В.А. -М.:МЕДПРАКТИКА-М, 2008.- 536 с.

Одержано 15.04.2012 року.