ЗНАЧЕНИЕ ОТНОШЕНИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО И АНТИВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНОВ ФНО-А/ИЛ-4 В КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ СЕПСИСА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Пулатова Р.З.

Университет Альфраганус, кафедра внутренних болезней, НОУ факультет «Тиббиот», доктор медицинских наук (Dcs), доцент;

для связи: e-mail: madi448@rambler.ru

ID https://orcid.org/0009-0008-0251-2479

Ключевые слова: *сепсис у детей, иммунная система, интерлейкины, медиаторы воспаления, фактор некроза опухоли –альфа, клиника.*

Патогенетические механизмы воспаления при сепсисе у детей раннего возраста требуют углубленного изучения с учетом кооперативного взаимодействия между клетками иммунной системы, которые обеспечивают секрецию и рецепцию цитокинов (1,2,3).

В формировании воспаления принимает участие большое количество различных медиаторов воспаления, их функции много в чем взаимозависимы (4,5,6,7,8).

Подтверждением этому служат данные Taniguchi T. и соавт.(4), наблюдавших неблагоприятный исход при возрастании отношения ИЛ6/ИЛ10, то есть снижении продукции противовоспалительного цитокина ИЛ10. С другой стороны, установлено, что генетически

обусловленный дефицит ИЛ6 сопровождается иммунодефицитным состоянием (ИДС) и неспособностью к иммунологическому ответу на различные патогенны (13,14).

В связи с этим актуальным было бы исследование данных механизмов при сепсисе у детей раннего возраста, так как управление медиаторным балансом рассматривается в настоящее время как новая мишень для терапевтических воздействий при лечении сепсиса (9).

Целью данного исследования явилось определить закономерности циркуляции некоторых (провоспалительного медиатора - ФНО-α и антивоспалительного – ИЛ-4) медиаторов воспаления в клиническом течении сепсиса у детей раннего возраста.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находилось 134 больных сепсисом детей в возрасте от 1 месяца до 1,5 лет, которые лечились в отделении раннего возраста клиники РСНПЦ Педиатрии МЗ РУз. Всем больным проведено количественное определение продукции цитокинов ИЛ-4 и ФНО-α в сыворотке крови при помощи иммуноферментного анализа.

Изучено клиническое течение сепсиса при различных вариантах медиаторного дисбаланса системы иммунитета.

Диагноз сепсис ставился на основании анамнеза, анализа клинических признаков заболевания, бактериологических и серологических исследований (определяли титр антител к 10-ти микроорганизмам, вызывающих сепсис, при помощи РПГА с использованием свежеприготовленных эритроцитарных диагностикумов). Высокие титры антител к различным возбудителям свидетельствовали о наличии бактериемии.

Математическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики с вычислением средних арифметических значений (M), их стандартных ошибок (m), доверительных интервалов (σ) и достоверных различий по t-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение.

От соотношения ФНО-α / ИЛ-4 все больные были подразделены на три варианта медиаторного дисбаланса :

Первый вариант характеризовался угнетением выработки ФНО-α и ИЛ-4. В эту группу вошли 56 больных.

Второй вариант составили 42 больных у которых отмечалась усиленная продукция ИЛ-4 при угнетении ФНО-α по отношению к норме.

Третий вариант вошли 36 больных с усиленной продукцией ФНО-α и ИЛ-4.

Результаты проведенных исследований межклеточных пусковых механизмов показали усиленную продукцию провоспалительного цитокина ФНО-α при 3-м варианте и угнетение ее при 1-м и 2–м вариантах в сравнении с группой здоровых детей (P1-3,2-3<0,001;P1-4,2-4,3-4<0,001). Наиболее выраженное угнетение отмечали при 1-м варианте (p1-2 <0,001). Усиленная продукция противовоспалительного цитокина ИЛ-4 свидетельство затяжного течения или хронизации процесса. Исследования показали усиленную продукцию ИЛ-4 при всех вариантах медиаторного дисбаланса наиболее выраженную при 2-м и 3-м вариантах (P1-4,2-4,3-4<0,001; P1-2,1-3<0,001).

Таким образом, при сепсисе у детей раннего возраста отмечали выраженные нарушения в межклеточных иммунных механизмах,

которые проявлялись в дисбалансе между про- и противовоспалительными цитокинами и выражались в трех вариантах.

При оценке клинических признаков сепсиса при различных вариантах медиаторного дисбаланса было отмечено достоверное различие в частоте проявлений токсикоза: 36,1±8% в третьей группе против 89,2±4,1% в первой и 71,4±6,9% во второй группах (P<0,001); инфекционно-токсической энцефалопатии: 5,5±3,7% в третьей группе против 78,5±5,4% в первой и 35,7±7,3% во второй группах (P<0,001), неврологических расстройств: 11,2±5,2% в третьей группе против 30,9±7,1% во второй и 32,2±6,2% в первой группах (P<0,05). Только для первого варианта характерны были судороги, абсцесс или киста мозга, и менингоэнцефалит. У всех больных заболевание сопровождалось лихорадкой от субфебрильных до фебрильных цифр. Высокая частота фебрильной лихорадки встречалась только при втором варианте в 100% случаев: 100±0% против 69,6±6,1% в первой (P<0,001) и 75±7,2% в третьей группах (P<0,01).

Результаты серологических исследований показали, что для первого и второго вариантов была характерна достоверно высокая частота сочетанного грамположительной и грамотрицательной этиологии сепсиса (90%; 72% соответственно) по сравнению с третьим вариантом (37%) (P1-3,2-3<0,001). Видимо в связи с этим клиническая картина при первом и втором вариантах протекала тяжелее, и проявлялась в выраженном токсикозе и поражении центральной нервной системы.

Выводы:

У наблюдаемых нами детей отмечали выраженные нарушения в межклеточных иммунных механизмах, которые проявлялись в

дисбалансе между про- и противовоспалительными цитокинами ФНО-α/ИЛ-4 и выражались в трех вариантах.

Клиническая картина сепсиса при различных вариантах медиаторного дисбаланса была разной и зависела от исходного состояния межклеточного иммунитета и этиологии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА:

1.Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных.// Журнал педиатрия им. Сперанского.-2003, №5.-С.46-56.

2. Bon R.C.. The pathogenesis of sepsis. Ann.Int.Med. 1991;115: 457-469.

3. Bone R.C.// Clin. Chest Med.-1996.- Vol.17.-P.175-181.

4. Caresta E, Pierro A. et.al. Oxidation of intravenous lipid in infants and children with systemic inflammatory response syndrome and sepsis. Pediatr Res. 2007 Feb;61(2):228-32.

5. Carvalho PR, Feldens L. et.al. [Prevalence of systemic inflammatory syndromes at a tertiary pediatric intensive care unit]. J Pediatr (Rio J). 2005 Mar-Apr;81(2):143-8.

6. Chernyh U.R., Leplina O.J., Tikhonova M.A., Paltsev A.V., Ostanin A.B. Cytokinoviy balans v patogeneze sistemnogo vospalitelnogo otveta: novaya mishen immunoterapevticheskih vozdeystviy pri lechenii sepsisa**.(**Cytokine balance in pathogenesis of systemic inflammatory answer: a new target ofimmunetherapeutic influences for sepsis treatment). Med.Immunology. 2001; 3(3): 415-429.

7. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6(1):2-8.

8.Haglund U., Iwarson S., Lunberg D. Sepsis sirs mods. Gotthenburg, Sweden, Bogas. 1995; 1- 165.(Etiology and therapy)

9. Lin XJ, Li YL, Mei GP, Zou F, He DD, Liu XQ, Li YJ, Zhao TB,Lin MT. Activated protein c can be used as a prophylactic as well as a therapeutic agent for heat stroke in rodents. Shock. 2009 Mar 13.

10.Meduri G.U.// J. Chemotec.-1999.-Vol.11, №6.-P.541-550.

11. Murakami K, McGuire R, Cox RA, Jodoin JM, Bjertnaes LJ,Katahira J, et al. Heparin nebulization attenuates acute lunginjury in sepsis following smoke inhalation in sheep. Shock. 2002;18:236–41.

12.Michalek J, Svetlikova P et.al. Interleukin-6 gene variants and the risk of sepsis development in children. Hum Immunol. 2007 Sep;68(9):756-60. Epub 2007 Jul 16.

13. Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, Prieto B. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. Intensive Care Med. 2007 Mar;33(3):477-84. Epub 2007 Jan 27.

14. Wolfler A, Silvani P, Musicco M, Antonelli M, Salvo I. Incidence of and mortality due to sepsis, severe sepsis and septic shock in Italian Pediatric Intensive Care Units: a prospective national survey.Intensive Care Med. 2008 Sep;34(9):1690-7. Epub 2008 May 24.