



## Особливості запальної реакції у новонароджених, хворих на вроджену та набуту пневмонію

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:24-28. doi: 10.22141/2224-0551.12.1.2017.95013

**Резюме. Актуальність.** Вродженими чинниками захисту від інфекцій є білки-цитокіни, їх утворення і секреція відбуваються у відповідь на наявність в організмі антигену. **Мета:** дослідити особливості запальної реакції новонароджених при вродженій та набутій пневмонії за показниками інтерлейкінів (ІЛ) Іβ і І0. **Матеріали та методи.** Проведено клініко-параклінічне обстеження 69 доношених новонароджених, хворих на пневмонію. Їм проведені клінічні та параклінічні методи обстеження (С-реактивний білок (СРБ), вміст ІЛ-Іβ і ІЛ-І0 в сироватці крові, рентгенологічне дослідження органів грудної клітки). **Результати.** Було виявлено, що вміст ІЛ-Іβ у дітей І та ІІ груп вірогідно перевищував показники групи контролю. Разом із тим показник ІЛ-Іβ у дітей І групи був значно нижчим, ніж у дітей ІІ групи. У дітей ІІ групи, які потребували штучної вентиляції легень (ШВЛ), вміст ІЛ-І0 був значно вищим порівняно з тими, які ШВЛ не потребували. Також було визначено залежність показників ІЛ-Іβ та ІЛ-І0 від рівня С-реактивного білка: чим вищий СРБ, тим нижчий рівень ІЛ-Іβ та ІЛ-І0. Оцінка рівня ІЛ-Іβ та ІЛ-І0 залежно від локалізації запального процесу в легенях показала, що з поширенням інфільтративних змін у легенях у дітей ІІ групи спостерігалось збільшення рівня ІЛ-Іβ та ІЛ-І0, а у дітей І групи — зменшення. **Висновки.** Рівень ІЛ-Іβ у дітей І та ІІ груп вірогідно перевищував показники групи контролю, чого не можна сказати про показник ІЛ-І0. Але показник ІЛ-Іβ у дітей І групи був значно нижчим, ніж у дітей ІІ групи. Встановлено зворотню залежність вмісту ІЛ-Іβ та ІЛ-І0 від тяжкості запального процесу в легенях та величини показника СРБ у сироватці крові. **Ключові слова:** неонатальні пневмонії; С-реактивний білок; інтерлейкін-Іβ і -І0; рентгенологічне дослідження органів грудної клітки

### Вступ

Імунітет — це комплекс реакцій організму, спрямованих на захист від інфекцій і речовин, що відрізняються біологічними властивостями (від антигенів). Вродженими чинниками захисту є білки-цитокіни, які продукуються клітинами крові та тканин (моноцитами, макрофагами, гранулоцитами, лімфоцитами). Цитокіни передають сигнали між клітинами, забезпечуючи розвиток імунної відповіді. Цитокіни активні в дуже малих концентраціях. Їх утворення і секреція відбуваються короткочасно, у відповідь на наявність в організмі антигену [3, 5]. Інтерлейкін-1 (ІЛ-1) — один із перших відкритих цитокінів, регулятор процесів запалення та

імунітету. Він синтезується багатьма клітинами організму, в першу чергу активованими макрофагами, кератиноцитами, стимульованими В-лімфоцитами і фібробластами. ІЛ-1 здійснює різні функції: індукує хемотаксис поліморфноядерних лейкоцитів, хемотаксис макрофагів, проліферацію ендотеліальних клітин і остеобластів, стимулює диференціювання і проліферацію В-клітин, вивільнення факторів, пов'язаних з ростом і диференціюванням мієлоїдної та лімфоїдної клітинних ліній, відіграє роль у регуляції та транскрипції гена ІЛ-2 і гена ІЛ-3 у певних Т-клітинних лініях [4].

Родина ІЛ-1 включає в себе 3 гомологічних білки: інтерлейкін-1-альфа і -1-бета (ІЛ-1α і ІЛ-1β), які є

прозапальними, і IL-1 receptor antagonist (IL-1RN), молекула якого чинить антизапальну дію. Ці білки кодується генами IL1A, IL1B і IL1RN відповідно. Рівновага між експресією і пригніченням синтезу IL-1 визначає розвиток, регуляцію і результат запального процесу [1].

IL-1 $\beta$  є переважаючою формою IL-1. Це багатофункціональний цитокін з широким спектром дії, який відіграє ключову роль в розвитку і регуляції неспецифічного захисту і специфічного імунітету. Цитокіни можуть утворюватися клітинами крові або клітинами тканин (нервової тканини, шкіри). Клітина, в якій утворився цитокін, виділяє його на поверхню. Цей цитокін зв'язується з рецептором наступної клітини і так передає їй певний сигнал. IL-1 $\beta$  утворюється моноцитами і макрофагами. Крім того, його виділяють В-лімфоцити, гліальні й ендотеліальні клітини, клітини шкіри, синовіальні клітини в суглобах. Перші його молекули з'являються в крові через 4–6 годин після контакту з антигеном, а вироблення його клітинами триває близько 2 діб. Один із багатьох ефектів IL-1 $\beta$  — імунологічний. Імунологічна роль IL-1 $\beta$  полягає в запуску перших стадій імунної відповіді, залученні в процес певних Т-лімфоцитів — Т-хелперів. Він стимулює перетворення В-лімфоцитів у плазматичні клітини, прискорює утворення антитіл [2].

Інтерлейкін-10 (IL-10) належить до одних із найважливіших протизапальних цитокінів. IL-10 є одним із основних інгібіторів синтезу прозапальних цитокінів, пригнічує активність макрофагів і надмірний ріст ендотелію [6]. IL-10, будучи фактором міжклітинних взаємодій, навіть у мінімальних концентраціях сприяє ефективній регуляції клітинного гомеостазу через активацію/гальмування ефektorних клітинних функцій [5, 10]. Продуктується Т-клітинами (Th2) і може розглядатися як антагоніст ряду інших цитокінів. Він пригнічує продукцію всіх прозапальних цитокінів, інтерферону, проліферативну відповідь Т-клітин на антигени і мітогени, а також пригнічує секрецію активованими моноцитами IL-1 $\beta$ , фактором некрозу пухлини (TNF) і IL-6 [11] Але одночасно IL-10 може стимулювати синтез імуноглобуліну Е (IgE). Під впливом IL-10 пригнічується клітинна відповідь (регулюється Т-хелперами 1-го типу) і посилюється гуморальна відповідь (Т-хелпери 2-го типу). Таким чином, IL-10 захищає організм від надмірного впливу потужних факторів запалення, що призводять до ушкодження тканин, а також від імовірності виникнення аутоімунних реакцій [9, 12].

**Мета дослідження:** дослідити особливості запальної реакції новонароджених при вродженій та набутій пневмонії за показниками IL-1 $\beta$  і IL-10.

## Матеріали та методи

Проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 69 доношених новонароджених, хворих на пневмонію. Контрольну групу становили 25 доношених дітей, які не мали інфекційно-запальних

захворювань. Обстежені діти перебували у неонатальному центрі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, відділення патології новонароджених. Діагноз пневмонії в обстежених дітей встановлювали відповідно до Міжнародної класифікації захворювань-10 (<http://www.who.int/classifications/apps/icd10online/>) та чинного наказу Міністерства охорони здоров'я України № 18 від 13.01.2005 р. Критеріями включення були клінічні симптоми дихальної недостатності та інтоксикації, гестаційний вік 38–40 тижнів. Критеріями виключення були вроджені вади розвитку, затримка внутрішньоутробного розвитку, недоношеність.

Залежно від часу появи клінічних симптомів дітей основної групи розподілили на групу I, до якої включили 39 дітей із розладами дихання, що були діагностовані у перші 48 годин життя; у групу II увійшли 30 дітей, у яких клініка з'явилася після 48 годин.

Батьки усіх дітей надали письмову згоду на участь у дослідженні. На проведення дослідження було отримано дозвіл етичного комітету.

Клінічні та параклінічні методи обстеження включали результати лабораторного та інструментального обстежень (С-реактивний білок (СРБ), вміст IL-1 $\beta$ , IL-10 в сироватці крові, рентгенологічне дослідження органів грудної клітки). Вміст IL-1 $\beta$ , IL-10 в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) за допомогою набору «Інтерлейкін-1-бета-ИФА-БЕСТ» (А-8766; ЗАТ «Вектор-Бест», Росія) та набору «Інтерлейкін-10-ИФА-БЕСТ» (А-8774; ЗАТ «Вектор-Бест», Росія) відповідно до інструкції фірми-виробника. Чутливість — 1 пг/мл, коефіцієнт варіації < 10 %. Контроль якості: в контрольній пробі вміст IL-1 $\beta$  — 76,6 пг/мл, що відповідає паспорту до набору (68–92 пг/мл); в контрольній пробі вміст IL-10 — 160,5 пг/мл, що відповідає паспорту до набору (128–172 пг/мл).

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики за допомогою пакета комп'ютерних програм Microsoft Office Excel 2009, адаптованого для медико-біологічних обчислень. За умов нормального розподілу величин використано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та похибки репрезентативності середньої величини (m). Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стюдента. Різниця параметрів вважалася статистично значущою при  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

Було проведено аналіз вмісту IL-1 $\beta$  і IL-10 у сироватці крові новонароджених дітей основної групи та групи контролю протягом перших трьох днів життя (табл. 1).

Після аналізу отриманих нами даних зроблено висновок, що вміст IL-1 $\beta$  у сироватці крові дітей з

клінікою дихальної недостатності та інтоксикації вірогідно перевищував показники групи контролю. Проте показник ІЛ-1 $\beta$  у дітей І групи був значно нижчим, ніж у дітей групи ІІ. Також проаналізовано показник ІЛ-10 у сироватці крові дітей усіх обстежуваних груп та встановлено, що вірогідних відмінностей між показниками не було ( $p > 0,05$ ).

Проаналізовано рівень ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 у сироватці крові дітей залежно від тяжкості стану, зважаючи на потребу у проведенні штучної вентиляції легень (ШВЛ) (табл. 2, 3).

Після отримання та порівняння показників ІЛ-1 $\beta$  у сироватці крові дітей, які перебували на ШВЛ, та тих, які її не потребували, було зроблено висновок, що вірогідних відмінностей між показниками не встановлено ( $p > 0,05$ ).

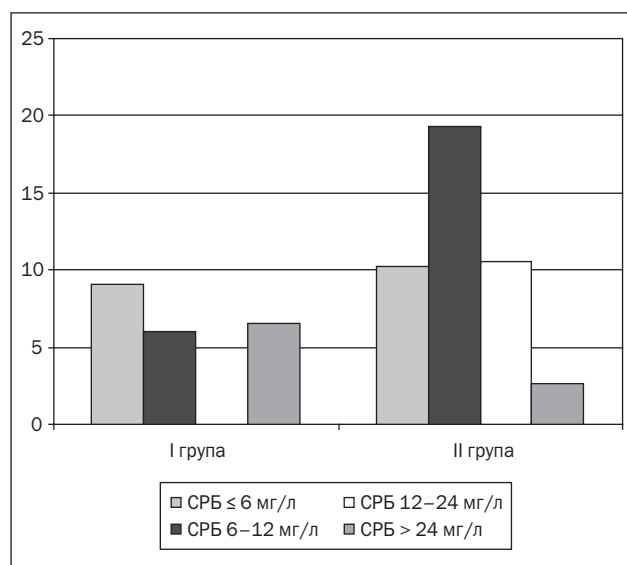
При порівнянні показників ІЛ-10 у сироватці крові дітей, які перебували на ШВЛ, та тих, які її не потребували, було зроблено висновок, що рівень показників ІЛ-10 вірогідно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) (у дітей І групи обстеження). На відміну від показників ІЛ-10 дітей ІІ групи, де він був значно вищим, у дітей, які потребували ШВЛ, ніж тих, які ШВЛ не потребували,  $p < 0,05$ .

Також було проведено аналіз показника ІЛ-1 $\beta$  у сироватці крові дітей залежно від рівня СРБ (рис. 1).

На підставі аналізу отриманих результатів було зроблено висновок, що чим вищий показник СРБ, тим нижчий рівень ІЛ-1 $\beta$  у сироватці крові. А також у дітей І групи при високому показнику СРБ  $> 24$  мг/л рівень ІЛ-1 $\beta$  був утричі більшим, ніж у дітей ІІ групи (відповідно  $6,51 \pm 0,02$  пг/мл та  $2,68$  пг/мл). Такі самі результати спостерігались і при аналізі отриманих показників ІЛ-10 у сироватці крові.

Нами проведено аналіз вмісту ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 у сироватці крові дітей залежно від локалізації та поширеності запального процесу в легенях за даними рентгенографії органів грудної клітки. Встановле-

но, що у дітей І групи з вогнищевим і сегментарним запаленням вміст ІЛ-1 $\beta$  у сироватці крові значно перевищував такий у дітей зі зливними пневмоніями (відповідно  $14,68 \pm 0,04$  пг/мл та  $4,55 \pm 0,09$  пг/мл проти  $13,14 \pm 0,05$  пг/мл;  $p < 0,05$ ). Натомість у дітей ІІ групи спостерігався найвищий показник —  $16,85 \pm 0,04$  пг/мл у дітей зі зливним запальним процесом, а найнижчий —  $10,75 \pm 0,04$  пг/мл при вогнищевому характері ураження легень ( $p < 0,05$ ). Такі ж дані відзначались і при аналізі отриманих показників ІЛ-10 у сироватці крові дітей обстежуваних груп. Отже, проведене дослідження продемонструвало суттєві відмінності щодо вмісту ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 у сироватці крові при вродженому і набутому запальному процесі в легенях у доношених новонароджених дітей.



**Рисунок 1. Показник вмісту ІЛ-1 $\beta$  (пг/мл) у сироватці крові дітей із пневмонією залежно від рівня СРБ**

**Таблиця 1. Показники вмісту ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-10 у сироватці крові (пг/мл) у новонароджених дітей**

Показник	I група (n = 39)	II група (n = 30)	Контрольна група (n = 25)
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	$9,20 \pm 0,02^*$	$11,60 \pm 0,01$	$4,30 \pm 0,04$
ІЛ-10, пг/мл	$12,10 \pm 0,01$	$14,70 \pm 0,02$	$10,30 \pm 0,01$

Примітка: \* — вірогідність відмінностей щодо показників групи контролю,  $p < 0,05$ .

**Таблиця 2. Показники вмісту ІЛ-1 $\beta$  у сироватці крові (пг/мл) у новонароджених дітей залежно від потреби у ШВЛ**

Показник	I група (n = 39)		II група (n = 30)	
	ШВЛ проводилась (n = 19)	ШВЛ не проводилась (n = 20)	ШВЛ проводилась (n = 8)	ШВЛ не проводилась (n = 22)
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	$9,20 \pm 0,02^*$	$9,80 \pm 0,03$	$14,16 \pm 0,03^*$	$10,64 \pm 0,02$

Примітка: \* — вірогідність відмінностей щодо показників дітей, яким ШВЛ не проводилась,  $p > 0,05$ .

**Таблиця 3. Показники вмісту ІЛ-10 у сироватці крові (пг/мл) у новонароджених дітей залежно від потреби у ШВЛ**

Показник	I група (n = 39)		II група (n = 30)	
	ШВЛ проводилась (n = 19)	ШВЛ не проводилась (n = 20)	ШВЛ проводилась (n = 8)	ШВЛ не проводилась (n = 22)
ІЛ-10, пг/мл	$13,80 \pm 0,02$	$11,13 \pm 0,01$	$24,48 \pm 0,08^*$	$11,15 \pm 0,02$

Примітка: \* — вірогідність відмінностей щодо показників дітей, яким ШВЛ не проводилась,  $p < 0,05$ .

## Висновки

Рівень ІЛ-1 $\beta$  у сироватці крові обстежених дітей з клінікою дихальної недостатності та інтоксикації вірогідно перевищував показники групи контролю (відповідно  $9,20 \pm 0,02$  пг/мл,  $11,60 \pm 0,01$  пг/мл та  $4,30 \pm 0,04$  пг/мл). Однак показник ІЛ-1 $\beta$  у дітей з вродженою пневмонією був вірогідно нижчим ( $9,20 \pm 0,02$  пг/мл), ніж у дітей з набутою пневмонією ( $11,60 \pm 0,01$  пг/мл). При аналізі показника ІЛ-10 у сироватці крові дітей усіх обстежуваних груп було встановлено, що вірогідних відмінностей між ними не було ( $p > 0,05$ ).

При порівнянні показників ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 у сироватці крові дітей, які потребували ШВЛ, та тих, які їм не потребували, було зроблено висновок, що рівень показників ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 вірогідно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ). Лише рівень ІЛ-10 у дітей ІІ групи, які потребували ШВЛ, був значно вищим порівняно з тими, які ШВЛ не потребували,  $p < 0,05$ .

Зважаючи на тяжкість запального процесу в легенях (рентгенологічна картина поширеності інфільтративних змін), величини показника СРБ у сироватці крові та вміст ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-10, було встановлено обернену залежність: чим вищий показник СРБ у сироватці крові, тим нижчий рівень ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10; із поширенням інфільтративних змін у легенях у дітей ІІ групи спостерігалось збільшення рівня ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-10, а у дітей І групи — зменшення.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні зв'язків між показниками ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-10 та ознаками тяжкості вродженої і набутої пневмонії, встановленні діагностичного та прогностичного значення зазначених показників.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Отримано 03.01.2017 ■

## References

1. Bajgozina EA, Sovalkin VI, Dolgih TY. The cytokine profile in patients with ventilator-associated pneumonia. *Citokiny i Vospalenie*. 2007;2:35-39. (in Russian).
2. Markelova EV, Kostjushko AV, Krasnikov VE. Pathogenetic role of disturbances in the system of cytokines in infectious and inflammatory diseases. *Tihookeanskij Medicinskij Zhurnal*. 2008;3:24-29. (in Russian).
3. Jablon' OS. The role of excessive inflammatory response in the formation of the pathology associated with very low birth weight. *Perynatologija i pediatrija*. 2007;4:28-30. (in Ukrainian).
4. Bohrer B, Silveira RC, Neto EC, Procianny RS. Mechanical Ventilation of Newborns Infant Changes in Plasma Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines. *The Journal of Pediatrics*. 2010;156(1):16-19.
5. Cesur S, Irmak H, Eras Z, et al. Prognostic value of serum TNF-alpha, IL-10, leptin and CRP levels in newborns with septicemia. *Mikrobiyol Bul*. 2009;43(4):607-612.
6. Chung EY, Liu J, Homma Y, et al. Interleukin-10 expression in macrophages during phagocytosis of apoptotic cells is mediated by homeodomain proteins Pbx1 and Prep-1. *Immunity*. 2007;27(6):952-964.
7. Jobe AH. Blood cytokines and BPD. *J Pediatr*. 2009;154:A2.
8. Lindberg E, Magnusson Y, Karason K, Andersson B. Lower levels of the host protective IL-10 in DCM—a feature of autoimmune pathogenesis? *Autoimmunity*. 2008;41(6):478-483.
9. Pierson W, Liston A. A new role for interleukin-10 in immune regulation. *Immunol Cell Biol*. 2010;88(8):769-770.
10. Zhang X, Deriaud E, Jiao X, Braun D, Leclerc C, Lo-Man R. Type I interferons protect neonates from acute inflammation through interleukin 10-producing B cells. *J Exp Med*. 2007;204(5):1107-1118.
11. Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(3):170-181.
12. Sherwin C, Broadbent R, Young S, et al. Utility of Interleukin-12 and Interleukin-10 in Comparison with Other Cytokines and Acute-Phase Reactants in the Diagnosis of Neonatal Sepsis. *American Journal of Perinatology*. 2008;25(10):629-636.

Реминная И.И.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина

## Особенности воспалительной реакции у новорожденных с врожденной и приобретенной пневмонией

**Резюме. Актуальность.** Врожденными факторами защиты от инфекций являются белки-цитокины, их образование и секреция происходят в ответ на присутствие в организме антигена. **Цель:** исследовать особенности воспалительной реакции новорожденных при врожденной и приобретенной пневмонии по показателям интерлейкинов (ІЛ) 1 $\beta$  и 10. **Материалы и методы.** Проведены клинико-параclinicalические обследования 69 доношенных новорожденных, больных пневмонией. Им проведены клинические и параклинические методы обследования (С-реактивный белок (СРБ), содержание ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-10 в сыворотке крови, рентгенологическое исследование органов грудной клетки). **Результаты.** Обнаружено, что содержание ІЛ-1 $\beta$  у детей І и ІІ групп достоверно превышало показатели группы контроля. Вместе с тем показатель ІЛ-1 $\beta$  у детей І группы был значительно ниже, чем у детей ІІ группы. У детей ІІ группы, нуждающихся в искусственной вентиляции легких (ІВЛ), содержание ІЛ-10 было значительно выше по

сравнению с теми, которые в ІВЛ не нуждались. Также была определена зависимость показателей ІЛ-1 $\beta$  и ІЛ-10 от уровня СРБ — чем выше СРБ, тем ниже уровень ІЛ-1 $\beta$  и ІЛ-10. Оценка уровня ІЛ-1 $\beta$  и ІЛ-10, в зависимости от локализации воспалительного процесса в легких показала, что с распространением инфильтративных изменений в легких у детей ІІ группы наблюдалось увеличение уровня ІЛ-1 $\beta$  и ІЛ-10, а у детей І группы — уменьшение. **Выводы.** Уровень ІЛ-1 $\beta$  у детей І и ІІ групп достоверно превышал показатели группы контроля, чего нельзя сказать о показателе ІЛ-10. Но показатель ІЛ-1 $\beta$  у детей І группы был значительно ниже, чем у детей ІІ группы. Установлена обратная зависимость содержания ІЛ-1 $\beta$  и ІЛ-10 от тяжести воспалительного процесса в легких и величины показателя СРБ в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** неонатальные пневмонии; С-реактивный белок; интерлейкины-1 $\beta$  и -10; рентгенологическое исследование органов грудной клетки



*I.I. Reminna**M.I. Pirogov Vinnytsia National Medical University, Vinnytsia, Ukraine*

### Features of the inflammatory response in infants with congenital and acquired pneumonia

**Abstract. Background.** Congenital infection protection factors are proteins-cytokines, their formation and secretion occurs in response to the presence of the antigen in the body. **Objective:** to explore the features of the inflammatory response of newborns with congenital and acquired pneumonia in terms of interleukin (IL) 1 $\beta$  and 10. **Materials and methods.** Clinical and paraclinical examination of 69 term infants with pneumonia were performed. They underwent clinical and paraclinical studies (C-reactive protein (CRP), interleukin 1 $\beta$  and 10 content in the blood serum, X-ray examination of the chest). Results. It was found that the content of IL-1 $\beta$  in children of group I and II significantly exceeded the indicators of the control group. However, the rate of IL-1 $\beta$  in children from group I was significantly lower than in children of group II. In children from group II, who required artificial ventilation, IL-10 content was significantly higher compared to those, who did not need artificial ventilation. It was also

determined the dependence of IL-1 $\beta$  and IL-10 indicators on CRP levels — the higher the CRP, the lower the level of IL-1 $\beta$  and IL-10. Evaluation of IL-1 $\beta$  and IL-10 content depending on the localization of the inflammatory process in the lungs showed that with the proliferation of infiltrative changes in the lungs of children from group II, there was an increase in the level of IL-1 $\beta$  and IL-10, and in children from group I — a reduction. **Conclusions.** The level of IL-1 $\beta$  in children of group I and II significantly exceeded the levels of the control group, and the IL-10 index — did not. However, the rate of IL-1 $\beta$  in children from group I was significantly lower than in children of group II. It was established the inverse correlation of IL-1 $\beta$  and IL-10 content with the severity of inflammation in the lungs and the level of CRP in the blood serum.

**Keywords:** neonatal pneumonia; C-reactive protein; interleukin 1 $\beta$  and 10; X-ray of the chest