



УДК 618.36-008-06:616.391:577.161.2]-07
DOI 10.24144/1998-6475.2022.55.43-52

ЗАПАЛЬНА ВІДПОВІДЬ У НЕМОВЛЯТ ІЗ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ВІД МАТЕРІВ ІЗ ДІАГНОСТОВАНОЮ TORCH-ІНФЕКЦІЄЮ

Горленко О. М., Чухран Ю. Ю.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих хвороб з курсом дитячих інфекцій м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Однією з найбільших проблем, з якою стикаються лікарі, є рішення, коли діагностувати внутрішньоутробну інфекцію та яку корекцію лікування призначити. Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) та неонатальний сепсис є найбільш актуальними та дискусійними питаннями сучасної неонатології, враховуючи, що інфекційна патологія визначає високий рівень захворюваності та смертності новонароджених [1, 2].

Мета дослідження. Дослідити стан та можливості маркерів запальної відповіді організму у немовлят з виявленою ВМУ, народжених від матерів з діагнозом TORCH-інфекція.

Матеріали та методи. До досліджуваної групи входили: діти з діагнозом ВМП (n=40), народжені від матерів (вік 31,31±2,08 року) з діагнозом TORCH-інфекція та контрольна група (n=25 немовлят). Пологи у всіх новонароджених були фізіологічними. Середня вага новонароджених становила 1877,69±981,78 г (мін – 600 г; макс – 4000 г). Термін вагітності: 32,25±5,15 тижня. Спостереження та лікування новонароджених тривали до 7 днів (з урахуванням перебування у відділенні невідкладної допомоги Ужгородського пологового будинку Закарпатської області). Вивчали профіль цитокінів, γ -IFN, TNF- α , Pg E2, сироватковий рівень неоптерину та прокальцитоніну.

Результати досліджень. Значення параметрів цитокінового профілю (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10) варіювали в межах референтних значень, але зі суттєвими відмінностями від показників контрольної групи, яка становила 1,2 ; 4; 10; 6 разів відповідно. Рівні медіаторів запалення (γ -IFN Прокальцитонін Неоптерин TNF- α Pg E2) суттєво відрізнялися від даних контрольної групи немовлят і перевищували верхню межу референтних значень на 1,3; 3; 25; 4 рази відповідно. За даними кореляційного аналізу, є позитивні кореляції середнього рівня: ІЛ 1 та прокальцитонін ($r=0,33$); ІЛ 6 та ІЛ10 ($r=0,44$); ІЛ 10 і простагландин E2 ($r=0,44$); неоптерину та простагландину E2 ($r=0,39$), що свідчить про синергізм у здійсненні біологічно активних процесів. Негативні кореляції середнього ступеня спостерігалися між такими параметрами: ІЛ 1 та гестаційним віком немовлят ($r=-0,36$); ІЛ 6 та ІЛ 8 ($r=-0,34$); γ -IFN і TNF- α ($r=-0,43$), що свідчить про різноманітність взаємодій між учасниками запальної відповіді організму.

Висновки. Різні інфекційні агенти можуть виступати «первинним впливом» сепсису як складного патологічного процесу, що залучає організм, і кожна з інфекцій має свої особливості патологічного процесу, тому сучасні зміни інфекційних обставин висувають нові вимоги до дослідження. Доведено, що внутрішньоутробна інфекція негативно впливає на гомеостатичні показники немовлят, зокрема, на показники запальної реакції дитячого організму. Симптоматичні запальні біомаркери можна використовувати для виявлення патологічного стану немовляти, на додаток до рутинних лабораторних досліджень, для ранньої корекції ВУІ. Така затримка з виявленням уражених немовлят може призвести до тривалої та непотрібної терапії, появи резистентних штамів мікроорганізмів, збільшення витрат на лікування і, зокрема, більш високого ризику таких ускладнень, як дитячий церебральний параліч або внутрішньошлуночковий крововилив.

Ключові слова: внутрішньоутробна інфекція, запальна реакція, цитокіновий профіль, новонароджені.

Inflammatory response status in infants with Intrauterine Infection from mothers with identified TORCH infection

Horlenko O.M., Chuhran Yu.Yu.

Abstract. *Introduction.* One of the biggest problems that doctors face is deciding when to diagnose an intrauterine infection and what correction to treatment prescribe. Intrauterine infections (IUI) and neonatal sepsis are the most relevant and controversial issues of modern neonatology, given that infectious pathology determines a high level of morbidity and mortality in newborns [1, 2].



The aim. To investigate the status and possibilities of markers of the inflammatory response of organism in infants with identified IUI born to mothers diagnosed with TORCH infection.

Materials and methods. The study group included: infants diagnosed with IUI (n=40), born to mothers (age 31.31 ± 2.08 years) with the diagnosis of TORCH infection and a control group (n=25 infants). Childbirth in all newborns was physiological. The average weight of newborns was 1877.69 ± 981.78 g (min - 600 g; max - 4000 g). Gestational age: 32.25 ± 5.15 weeks. Observation and treatment of newborns lasted up to 7 days (included stay in the emergency department of the Uzhhorod maternity hospital in the Zakarpattia region). Cytokine profile, γ -IFN, TNF- α , Pg E2, serum neopterin and procalcitonin levels were studied.

Results. The values of the parameters of the cytokine profile (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10) varied within the reference values, but with significant differences with the values of the control group, which was 1,2; 4; 10; 6 times, respectively. The levels of inflammatory mediators (γ -IFN Procalcitonin Neopterin TNF- α Pg E2) differed significantly from the data of the control group of infants and exceeded the upper limit of the reference values by 1,3; 3; 25; 4 times, respectively. According to the correlation analysis, there are positive correlations of medium level: IL 1 and procalcitonin ($r=0.33$); IL 6 and IL10 ($r=0.44$); IL 10 and prostaglandin E2 ($r=0.44$); neopterin and prostaglandin E2 ($r=0.39$), which indicates synergism in the performance of biologically active processes. Negative correlations of moderate degree were observed between the following parameters: IL 1 and gestational age of infants ($r=-0.36$); IL 6 and IL 8 ($r=-0.34$); γ -IFN and TNF- α ($r=-0.43$), which indicates the diversity of interactions between participants in the inflammatory response of the organism.

Conclusions. Various infectious agents can act as «primary affect» of sepsis as a complex pathological process involving the organism, and each of the infections has its own characteristics of the pathological process, therefore current changes in infectious circumstances make new demands on research. It has been proven that intrauterine infection has a negative effect on the homeostatic parameters of infants, in particular, on the indicators of the inflammatory response of the child's organism. Symptomatic inflammatory biomarkers can be used to identify the pathological condition of the infant, in addition to routine laboratory tests, for early correction of VUI. This delay in identifying affected infants can lead to long and unnecessary therapy, the emergence of resistant strains of microorganisms, increased treatment costs and, in particular, a higher risk of complications such as cerebral palsy or intraventricular hemorrhage.

Key words: intrauterine infection, inflammatory response, cytokine profile, newborns.

Вступ

Однією з найбільших проблем, з якою стикаються лікарі, є вирішення, коли слід поставити діагноз внутрішньоутробної інфекції та яку корекцію призначити. Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) і неонатальний сепсис є найбільш актуальними і дискусійними проблемами сучасної неонатології, зважаючи, що інфекційна патологія визначає високий рівень захворюваності та смертності новонароджених [1, 2]. В останні роки проблема ВУІ набула особливої актуальності, оскільки досягнення сучасної реаніматології дозволяють забезпечити виживання новонароджених, що перенесли важку ВУІ [3, 4]. Результати досліджень, проведених в акушерсько-гінекологічних і неонатальних клініках, продемонстрували, що різноманітні умовно-патогенні мікроорганізми не лише викликають гострі і хронічні запальні процеси органів малого тазу вагітної, але й є причиною важких ВУІ плода і новонародженого, а також можуть формувати патологію, безпосередньо не пов'язану з розвитком запального процесу [5, 6]. ВУІ – це встановлений факт внутрішньоутробного проникнення до плода мікроорганізмів, при якому спостерігаються характерні для інфекційної патології патофізіологічні зміни, що виявляються пренаталь-

но або незабаром після народження, а під внутрішньоутробним інфікуванням плода і новонародженого розуміють патологічний стан, що формується під впливом інфекційної патології матері та пов'язаного з нею інфікування навколоплідних вод, плаценти, пуповини, плода на тлі зміни імунологічної реактивності новонародженого без ознак інфекційної хвороби [7, 6]. Частота ВУІ остаточно не встановлена, проте, за даними літератури, поширеність ВУІ може досягати 10-15 % усіх вагітностей, а внутрішньоутробне інфікування коливається в межах від 6 до 55 %, досягаючи 80 % серед недоношених дітей. У структурі ВУІ вірусні і/або вірус-асоційовані інфекції є найбільш небезпечними і важко прогнозованими. Вірусні інфекції під час вагітності призводять до цілого ряду наслідків для матері та плода, починаючи від безсимптомного перебігу захворювання та закінчуючи критичними станами, що спричиняють важку материнську захворюваність, мертвонародження, передчасні пологи, обмеження внутрішньоутробного розвитку та вроджені аномалії плода, що стає очевидним при народженні або пізніше [5, 8]. Найбільш високий ризик інфікування плода спостерігається у разі первинної інфекції вагітної [9]. Таким чином, ВУІ, особливо вірусні, залишаються



майже некерованою причиною репродуктивних втрат, дитячої захворюваності та інвалідності. Патологічний вплив мікроорганізмів на плід під час вагітності призводить до різноманітних порушень, в тому числі переривання вагітності, формування органних вад, розвитку важкого інфекційного запалення або латентно процесу з елементами персистенції в постнатальному періоді. ВУІ інфікування нерідко супроводжується розвитком станів, загрозливих для життя новонароджених, що визначає медико-соціальну значущість проблеми і потребує подальших поглиблених досліджень.

Мета дослідження

Дослідити стан та можливості маркерів запальної відповіді дитячого організму у немовлят з ідентифікованою ВУІ народжених від матерів з діагностованою TORCH-інфекцією.

Матеріали та методи

Обстежувана група включала: досліджуваних новонароджених із діагнозом

ВУІ (n=40), народжених від матерів (вік $31,31 \pm 2,08$ року) з діагностованою TORCH-інфекцією та контрольна група (n=25 немовлят). Пологи у всіх новонароджених були фізіологічними. Середня вага новонароджених $1877,69 \pm 981,78$ г (min – 600 г; max – 4000 г). Гестаційний вік: $32,25 \pm 5,15$ тижня. Спостереження та лікування новонароджених складалося до 7 днів. (перебування у відділенні невідкладної допомоги Ужгородського пологового будинку Закарпатської області). Було проведено дослідження цитокінового профілю IL-1, IL-6 IL-8 IL-10, γ -IFN, TNF- α , Pg E2, рівні неоптерину та прокальцитоніну сироватки крові.

Результати досліджень

При обстеженні були виявлені патологічні зміни рівнів імунологічних показників та факторів запальної відповіді дитячого організму, та їх взаємовпливи і взаємозв'язки (табл. 1).

Таблиця 1

Параметри запальної відповіді дитячого організму

Параметри	M $\pm$ m	min	max	Референтні величини	Контрольна група
IL-1, пг/мл	$0,83 \pm 0,73^*$	0,00	3,39	норма: 0-11 пг/мл 1,6 пг/мл	$0,65 \pm 0,06$
IL-6, пг/мл	$10,79 \pm 5,24^*$	1,23	19,30	норма: 0-10 пг/мл 2,0 пг/мл	$0,77 \pm 0,04$
IL-8, пг/мл	$4,56 \pm 3,72^*$	1,00	25,20	норма: 0-10 пг/мл -2,0 пг/мл	$0,48 \pm 0,056$
IL-10, пг/мл	$7,78 \pm 6,65^*$	0,50	28,30	норма: 0-20 пг/мл 5,0 пг/мл	$1,2 \pm 0,25$
γ -IFN, пг/мл	$20,14 \pm 25,56^*$	0,10	102,80	до 15,0 пг/мл	$5,8 \pm 0,3$
Прокальцитонін, нг/мл	$1,67 \pm 1,09^*$	0,15	4,23	до 0,5 нг/мл	$7,6 \pm 1,5$
Неоптерин, ммоль/л	$32,32 \pm 18,50^*$	0,50	77,40	до 10 ммоль/л	$0,12 \pm 0,022$
TNF- α , пг/мл	$157,21 \pm 21,05^*$	102,30	196,30	норма: до 6 пг/мл 0,5 пг/мл	$8,4 \pm 0,32$
Pg E2, пг/мл	$1671,38 \pm 1555,16^*$	956,80	11190,20	200-400 пг/мл	$390,21 \pm 31,19$

Достовірність значень: $P < 0,001^*$

За даними таблиці 1 спостерігається достовірне підвищення рівня IL-1 ($0,83 \pm 0,73$ пг/мл) порівняно з даними контрольної групи ($0,65 \pm 0,06$ пг/мл), але в межах референтних величин. Значне підвищення рівнів IL-6 у 14 разів ($10,79 \pm 5,24$ пг/мл) порівняно з контрольною групою немовлят ($0,77 \pm 0,04$ пг/мл) та у межах верхньої границі референції. Рівень

IL-8 у досліджуваного контингента ($4,56 \pm 3,72$ пг/мл) також достовірно різниться від даних контрольної групи ($0,48 \pm 0,056$ пг/мл), майже у 10 разів, але варіювання відбувається у межах референції. Також простежується достовірна відмінність значень IL-10 ($7,78 \pm 6,65$ пг/мл) від значень контрольної групи ($1,2 \pm 0,25$ пг/мл), співвідношення яких складає близько 6 разів.



Тобто значення цитокинового профілю варіювали у межах референтних величини, але з достовірними відмінностями зі значеннями контрольної групи, що складало 1,2;14, 10;6 разів відповідно

Рівень γ -IFN ($20,14 \pm 25,56$ пг/мл) також достовірно різнився (у 4 рази) від даних контрольної групи ($5,8 \pm 0,3$ пг/мл) та перевищував референтні значення у 1,3 рази. Значення прокальцитоніну ($1,67 \pm 1,09$ нг/мл) достовірно відрізнялося від даних контрольної групи ($7,6 \pm 1,5$ нг/мл) та перевищувало верхню межу референції у 3 рази. Рівень Неоптерину ($32,32 \pm 18,50$ nmol/l) суттєво відрізнявся (у 267 разів) від даних контрольної групи ($0,12 \pm 0,022$ nmol/l) та у 3 рази перевищував верхню межу референції. Значення TNF- α ($157,21 \pm 21,05$ пг/мл) у

досліджуваної групи достовірно відрізнявся від даних контрольної групи ($8,4 \pm 0,32$ пг/мл) та у 25 разів перевищував верхню межу референції. Дослідження Pg E2 презентувало також достовірну різницю у рівнях ($1671,38 \pm 1555,16$ пг/мл у порівнянні $390,21 \pm 31,19$ пг/мл), що складало значиму різницю даних та перевищувало верхню межу референції у 4 рази.

Отже, значення γ -IFN, Прокальцитоніну, Неоптерину, TNF- α , Pg E2 достовірно відрізнялися від даних контрольної групи немовлят та перевищували верхню межу референтних величин у 1,3,3; 25; 4 рази відповідно

Було проведено кореляційний аналіз взаємозв'язків між досліджуваними параметрами, та було виявлено достовірні кореляційні коефіцієнти різного ступеня (табл. 2).

Таблиця 2

Статистично значимі кореляційні зв'язки між досліджуваними лабораторними параметрами

Параметри	Коефіцієнт кореляції Пірсона, r	Статистична достовірність, p
IL-1 Прокальцитонін	0,33	0,04
IL-1 Гестаційний вік	-0,36	0,02
IL-6 IL-8	-0,34	0,03
IL-6 IL-10	0,44	0,005
γ -IFN TNF- α	-0,43	0,006
Pg E IL-10	0,44	0,006
Pg E Neopterin	0,39	0,02

За даними таблиці 2 спостерігається кореляційний зв'язок серенього рівня IL-6-IL-10 ($r=0,44$) та IL-6 -IL-8 ($r=-0,34$), що відповідає фізіологічним закономірностям взаємовпливів між інтерлейкінами. IL-1, 6 -які складають групу прозапальних інтерлейкінів, а IL-10 відноситься до складу протизапальних. IL-10 викликає супресію продукції практично всіх прозапальних цитокінів, та перешкоджає адгезії лейкоцитів до ендотелію та інгібує секрецію супероксидних радикалів і цитокінів (IL6, IL8, ФНО α) [8]. За даними провід-

них вчених доведено, що IL-10 інгібує ефект інтерферона- γ та синтез неоптерину моноцитами/макрофагами.

Повноцінна імунна відповідь забезпечена лише за активної взаємодії між цитокінами. Біологічний ефект одного цитокіна, зазвичай, реалізується разом із дією інших. Наводимо основні корелограми взаємозв'язків між учасниками запальної відповіді.

Розглянемо корелограму залежності між рівнем γ -IFN та ФНП- α у крові обстежених новонароджених (рис. 1).

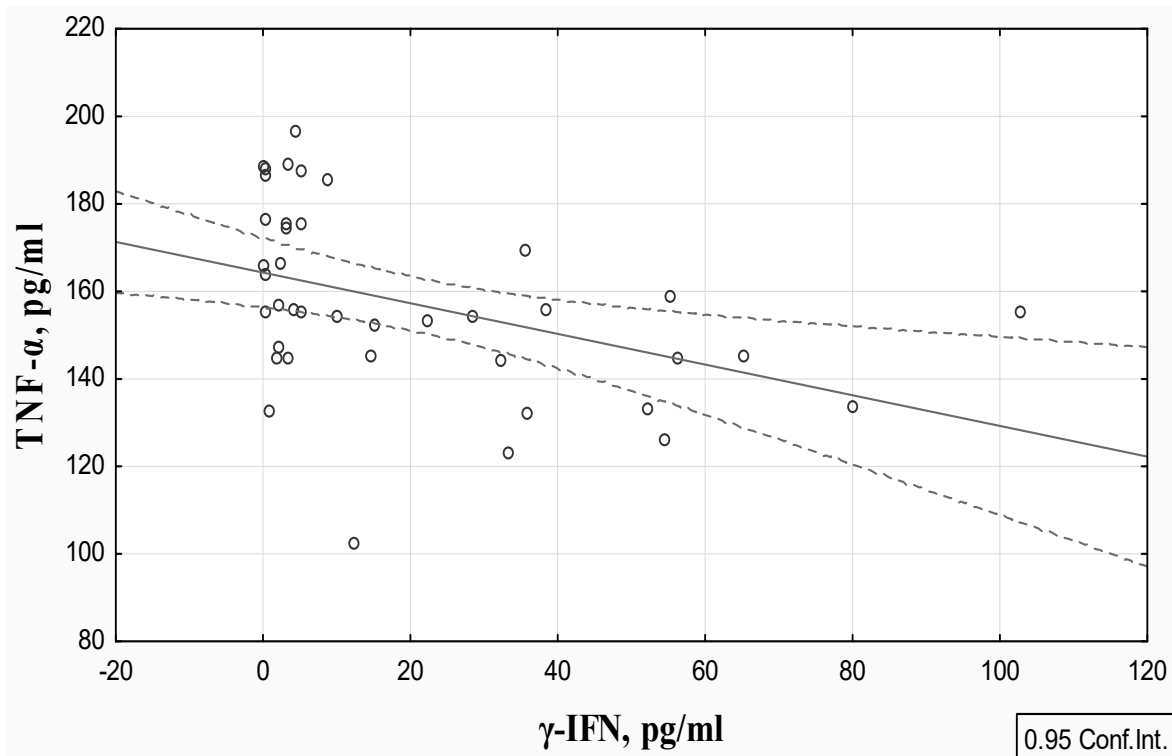


Рис. 1. Кореляційна залежність між рівнем γ -IFN та TNF- α у крові обстежених новонароджених.

Відомо, що цитокіни володіють широким спектром біологічних властивостей – взаємодіють між собою, утворюють універсальну мережу, яка запускає і регулює каскад запальних, імунних, метаболічних процесів – як локальних, так і системних, направлених на нейтралізацію і елімінацію патогенних агентів. До медіаторів запалення, які беруть участь у розвитку запальної відповіді, крім цитокінів, включені інтерферони. Головними прозапальними медіаторами є TNF- α та IL-1. Роль TNF- α у розвитку сепсису пов'язана з: підвищенням прокоагуляційних властивостей ендотелію, активацією адгезії нейтрофілів, індукції виділення інших прозапальних цитокінів, стимуляції катаболізму, лихоманки, синтезу гострофазних білків.

Важливість IFN γ в імунній системі частково зумовлена його здатністю безпосередньо інгібувати реплікацію вірусів, а також здатністю імуностимулюючого та імуномодельючого характеру. За нашими даними різнонаправлена кореляційна залежність між рівнями γ -IFN та TNF- α у крові обстежених новонароджених складає $r=-0,43$, яка зумовлена характерологічними даними розглянутих показників.

Інтерлейкіни – це цитокіни, відповідальні за передачу інформації між лейкоцитами. При їх застосуванні одна група лейкоцитів може впливати на іншу. Інтерлейкін 6 (IL 6) є різ-

носпрямованим. Він продукується моноцитами та макрофагами. IL 6 безпосередньо і дієво стимулює запальні процеси. Однак висока концентрація цієї речовини може обмежити розвиток запалення. Це пов'язано з тим, що інтерлейкін 6 блокує синтез запальних цитокінів через механізм інгібування зворотного зв'язку. IL-6 є прозапальним цитокіном із двома напрямками дії. З одного боку, він інгібує продукцію макрофагами прозапальних цитокінів, з іншого – індукує продукцію гострофазних білків, сприяє активації Т-лімфоцитів антигенпрезентуючими клітинами, посилює В-клітинну проліферацію та індукує утворення імуноглобулінів, стимулює гемопоез та утворення тромбоцитів. Синтезується активованими макрофагами і Т-клітинами [10, 11].

Підвищення рівня протизапального цитокіну IL10 можна пояснити збільшенням секреції цього цитокіну у відповідь на підвищений вміст у сироватці крові прозапальних цитокінів. IL10 супресує продукцію практично всіх прозапальних цитокінів, перешкоджає адгезії лейкоцитів до ендотелію і інгібує секрецію супероксидних радикалів і цитокінів (IL6, IL8, TNF- α). Позитивно направлений коефіцієнт кореляції між інтерлейкінами 6 та 10 ($r=0,44$) продемонстрував відповідність перебігу класичним правилам.

Наводимо корелограму взаємозв'язків прокальцитоніну та інтерлейкіну 1 (рис. 2).

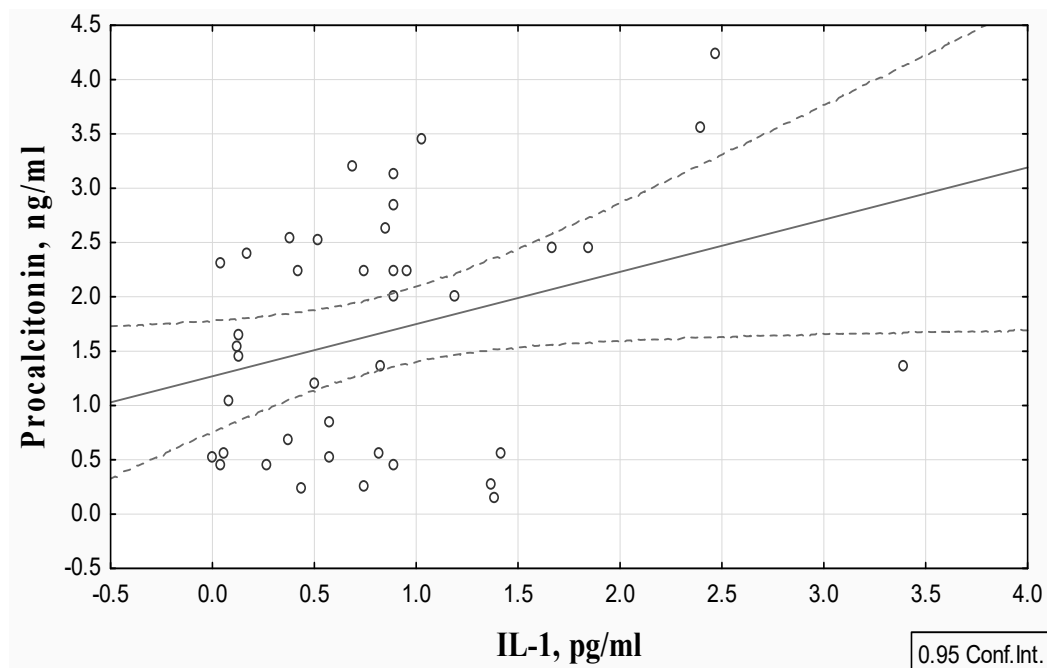


Рис. 2. Кореляційна залежність між рівнями прокальцитоніну та IL-1 у крові обстежених новонароджених.

Інтерлейкін 1 (IL 1) – це назва, яка визначає цілу групу цитокінів, які мають вирішальне значення в процесі запалення, є основним тригерним механізмом для ініціації продукції інших прозапальних цитокінів. І як наслідок розвивається біохімічний та функціональний каскад запальних патобіохімічних процесів. Він виробляється у відповідь на різноманітні антигени.

Тест на прокальцитонін має також високий діагностичний потенціал, який простежу-

ється у наших дослідження та дозволяє максимально діагностувати захворювання, визначати важкість, перебіг та подальший прогноз. Спостерігається синергізм взаємодій та позитивний кореляційний зв'язок з прозапальним цитокіном інтерлейкін-1 ($r=0,33$).

Важливою віхою у дослідженнях відіграє гестаційний вік немовлят, який має вагомі впливи на розвиток захворювання та характертику запального процесу. Наводимо корелограму взаємозв'язків (рис. 3).

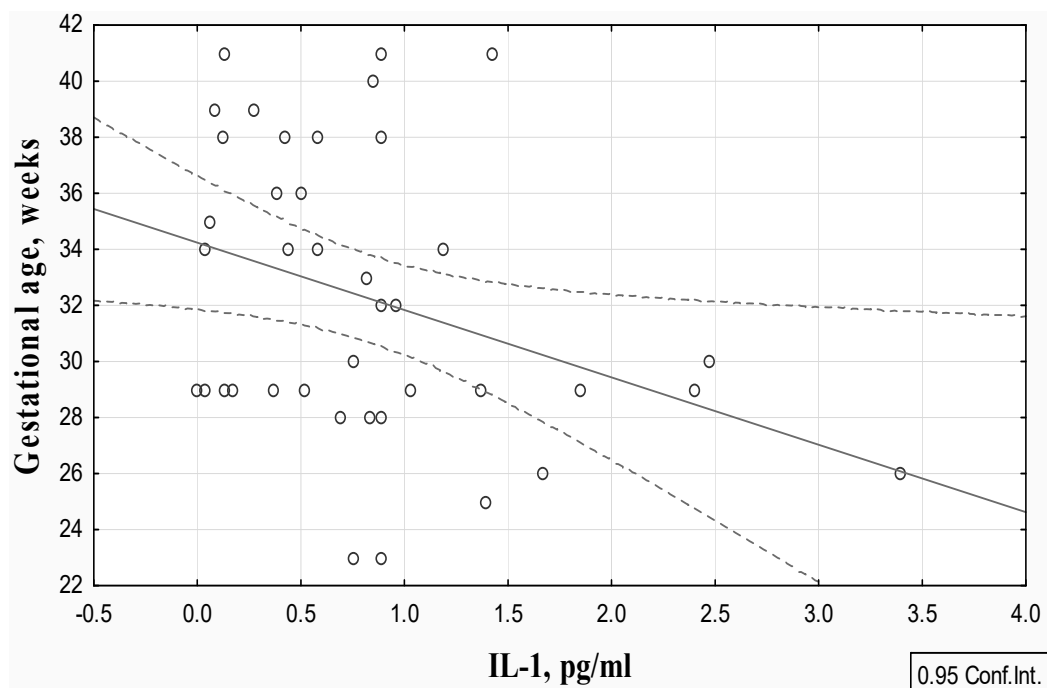


Рис. 3. Кореляційна залежність між рівнем IL-6 у крові та гестаційним віком обстежених новонароджених.

При аналізі корелограми (рис. 3) потрібно звертати увагу на особливості неспецифічної резистентності у плода та новонародженого. Внутрішньо утробний здатність фагоцитуючих клітин порівняно незначна. Після народження дитини фагоцитна здатність лейкоцитів збільшується. У той же час і нейтрофіли, і моноцити в перші 6 місяців життя дитини не справляються із завершальною фазою фагоцитозу – знищенням ліганду, що особливо проявляється по відношенню до патогенних мікроорганізмів. У цьому віці фагоцити дитини не здатні боротися з пневмококами, що пояснює досить часто виникнення пневмоній і відносно високу летальність у немовлят. У новонародженої дитини, поряд з недосконалістю фагоцитозу, відзначається низька здатність синтезувати інтерферони [1, 8]. У зв'язку з цим у новонародженого є схильність до генералізації бактеріального запалення та виникнення сепсису. Дані закономірності спостерігаються і в наших дослідженнях. Взаємозв'язки IL-1 та гестаційний вік має зворотній кореляційний зв'язок середнього рівня ($r = -0,36$). Даний факт можна розцінювати наступним чином, що чим менший гестаційний вік тим більше буде продукція IL-1 у зв'язку із фізіологічними віковими особливостями.

Дія IL-6 реалізується після взаємодії з двома компонентами специфічного гетеродимерного рецептора (gp130 і IL-6R). IL-6 є прозапальним цитокином із двома напрямками дії. З одного боку, він інгібує продукцію макрофагами прозапальних цитокінів, з іншого – індукує продукцію гострофазових білків (які активують синтез кортикостероїдів), сприяє активації Т-лімфоцитів антигенпрезентуючими клітинами, посилює В-клітинну проліферацію та індукує утворення імунoglobulinів, стимулює гемопоєз та утворення тромбоцитів. IL-8 один із основних прозапальних хемокинів, утворений макрофагами, епітеліальними та ендотеліальними клітинами. Інтерлейкін 8 (IL-8) – це цитокін, який стимулює міграцію імунних клітин по всьому тілу. Це означає, що він стимулює рух і поширення Т-лімфоцитів, нейтрофілів та моноцитів. Ця дія має оборонний характер. [8]. За нашими даними спостерігається кореляційний взаємозв'язок середнього рівня ($r = 0,44$), що презентує однонаправленість взаємодії біологічно активних субстратів.

Презентуємо корелограму залежності між рівнями неоптерину та простагландину E2 у крові обстежених новонароджених (рис. 4).

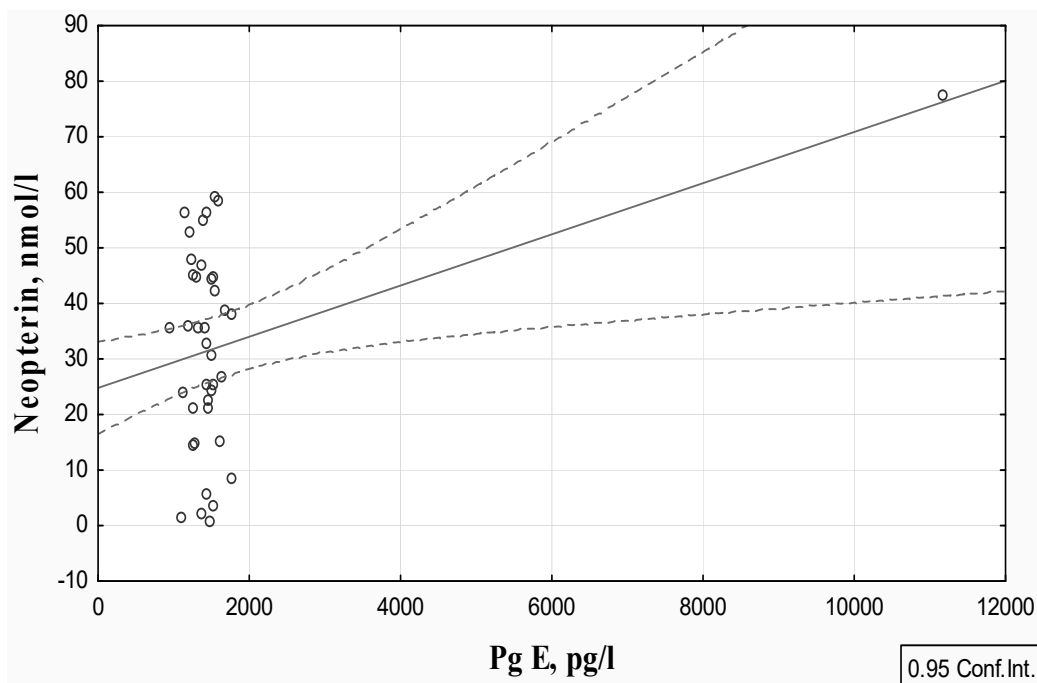


Рис. 4. Кореляційна залежність між рівнями неоптерину та простагландину E2 у крові обстежених новонароджених.

У запальному процесі важлива роль належить медіаторам запалення — цитокинам. Але концентрація окремих цитокінів відображає лише обмежений погляд на взаємо-

дію між ними та імунокомпетентними клітинами. Тому найоптимальнішим є вимірювання рівня неоптерину. Неоптерин – речовина, яка синтезується моноцитами та макрофа-



гами під впливом інтерферону γ та у меншій мірі – активованими клітинами судинного ендотелію. Неоптерин відіграє певну роль у реалізації механізму цитотоксичної дії активованих макрофагів. Його концентрація відображає спільну дію різних цитокінів на популяцію моноцитів/макрофагів.

Простагландини мають надзвичайно широкий спектр фізіологічних ефектів, відносяться до найактивніших біогенних речовин, які виконують в організмі три основні функції: підтримуючу, молекулярну, медіаторну. Доведена участь простагландинів у запальному процесі. Вони здатні змінювати активність ферментів, впливати на синтез гормонів та коригувати їхню дію на різні органи та

тканини. Дисбаланс у тому синтезі призводить до розвитку багатьох захворювань. Так, у тканинах дихальних шляхів утворюються простагландини F₂ і E₂, зокрема E синтезується в легеневій тканині у бронхах і здатний викликати скорочення м'яза бронхів. Простагландини можна віднести до внутрішньоклітинних низькомолекулярних регуляторів, але є активними і в позаклітинному просторі. Кореляційний аналіз отриманих результатів показав позитивні залежності середнього рівня концентрації НП від PgE₂ ($r=0,39$, $p=0,02$)).

Розглянемо корелограму залежності між рівнями IL-10 та простагландином E₂ у крові обстежених новонароджених (рис. 5).

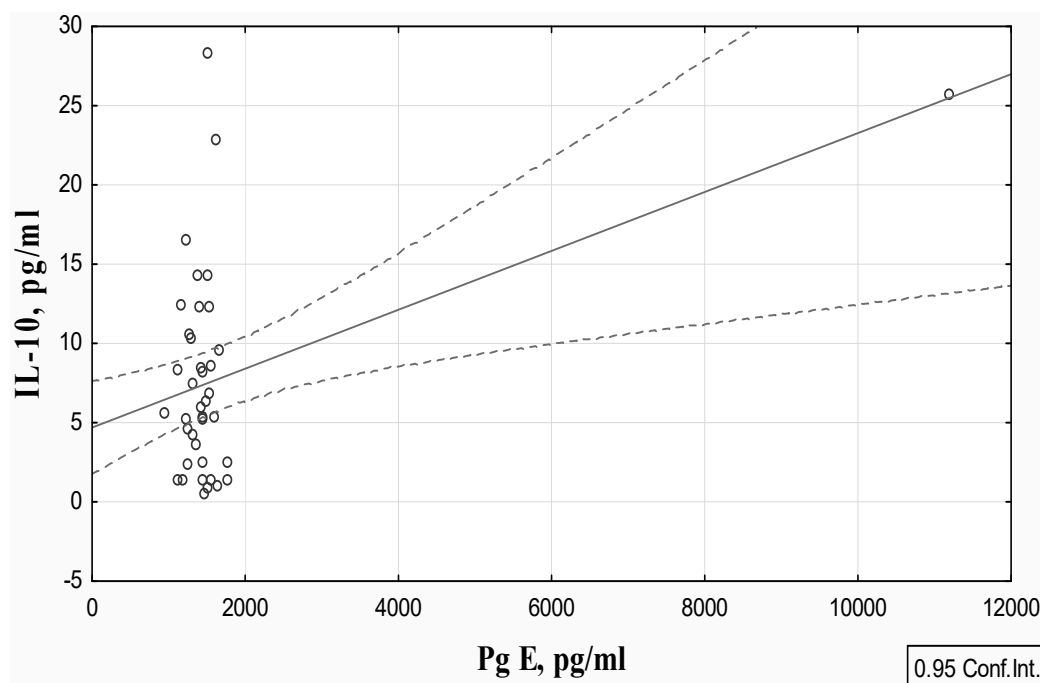


Рис. 5. Кореляційна залежність між рівнями IL-10 та простагландином E₂ у крові обстежених новонароджених.

За нашими даними спостерігаються достовірні кореляції взаємозв'язки також між рівнями IL-10 та простагландином E₂. При запальному процесі PgE₂ бере участь в усіх процесах, що призводять до класичних ознак запалення: почервоніння, набряк, біль, також має імуномодельючі властивості та вплив на ріст, структуру кісток, що дуже важливо для немовлят. IL-10 супресує продукцію практично всіх прозапальних цитокінів, перешкоджає адгезії лейкоцитів до ендотелію та інгібує секрецію супероксидних радикалів та цитокінів, інгібує ефект інтерферону на синтез неоптерину моноцитами/макрофагами. Підвищення рівня протизапального цитокіну IL-10 можна пояснити збільшенням секреції цього ци-

токіну у відповідь на підвищений вміст у сироватці крові прозапальних цитокінів [8, 12].

За результатами кореляційного аналізу презентовано позитивний середнього ступеню взаємозв'язок Pg E₂ до IL-10 ($r=0,44$, $p=0,006$).

Висновки

1. Значення параметрів цитокінового профілю (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10) варіювали у межах референтних величини, але з достовірними відмінностями зі значеннями контрольної групи, що складало 1,2; 14, 10; 6 разів відповідно.

2. Рівні запальних медіаторів (γ -IFN, прокальцитоніну, неоптерину, TNF- α , Pg E₂) достовірно відрізнялися від даних контроль-

ної групи немовлят та перевищували верхню межу референтних величин у 1,3,3; 25; 4 рази відповідно.

3. За даними кореляційного аналізу відмічаються позитивні кореляційні зв'язки середнього ступеня : ІІ 1 та прокальцитонін ($r=0.33$); ІІ 6 та ІІ10 ($r=0.44$); ІІ 10 та простагландин E2 ($r=0.44$); неоптерин та простагландин E2 ($r=0.39$), що свідчить про синер-

гізм у здійсненні біологічно активних процесів.

4. Спостерігалися негативні кореляційні зв'язки середнього ступеня між наступними параметрами: ІІ 1 та гестаційний вік немовлят ($r=-0.36$); ІІ 6 та ІІ 8 ($r=-0.34$); γ -IFN та TNF- α ($r=-0.43$), що свідчить про різнонаправленість взаємодій учасників запальної відповіді дитячого організму

ЛІТЕРАТУРА

1. Tamayo E, Fernández A, Almansa R, Carrasco E, Goncalves L, Heredia M, et al. Beneficial role of endogenous immunoglobulin subclasses and isotypes in septic shock. *J Crit Care*. 2012 Dec;27(6):616-22. DOI: 10.1016 / j.jcrrc.2012.08.004.
2. Danladi J, Sabir H. Perinatal infection: A major contributor to the efficacy of cooling in newborns following birth asphyxia. *Int J Mol Sci*. 2017;2(88):32-40. DOI: 10.11603/1681-2727.2017.2.7998.
3. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018 Mar;6(3):223-230. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8. 58.
4. Chudnovets A, Liu J, Narasimhan H, Liu Y, Burd I. Role of inflammation in virus pathogenesis during pregnancy. *J Virol*. 2020 Dec 22;95(2):01381-01391. DOI: 10.1128 / JVI.01381-19.
5. Bermejo-Martín JF, Rodriguez-Fernandez A, Herrán-Monge R, Andaluz-Ojeda D, Muriel-Bombín A, Merino P, et al. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis. *J Intern Med*. 2014 Oct;276(4):404-412. DOI: 10.1111 / joim.12265.
6. Семеняк АВ, Андрієць ОА, Ніцович ІР, Коляндарецька СВ, Волошинович НС. Внутрішньоутробне інфікування плоду – реалії діагностики та лікування. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2021;11(2-40):27-32. DOI: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.5.
7. Salmanov AG, Ishchak OM, Dobarin SA, Susidko OM, Mosendz OV. Perinatal infections in Ukraine: Results of a Multicenter study. *Wiadomości Lekarskie*. 2021 Sep; LXXIV(9-1):2025-2032. DOI: 10.36740/WLek202109101.
8. Кузнецова ЛВ, Бабаджан ВД, Харченко НВ. Імунологія: підручник. Вінниця: Меркьюрі Поділья; 2013. 565 с.
9. Fernandes ND, Arya K, Ward R. Congenital Herpes Simplex. 2021 Jan 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507897/#article-19855.4>.
10. Raskin SA, editor. Neuroplasticity and Rehabilitation. New York, NY: The Guilford Press; 2011. 351 p. DOI: 10.1080/09084282.2012.686797.
11. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine – 40 years in immunology. *Annual Review of Immunology*. 2005 Apr 23;(23):1-21. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115806.
12. Пипа ЛВ, Мургіна ММ. Сучасні уявлення про патогенез і діагностику гнійно-септичних станів у дітей (частина 1). *Інфекційні хвороби*. 2017;2(88):32-40. DOI: 10.11603/1681-2727.2017.2.7998.

REFERENCES

1. Tamayo E., Fernández A., Almansa R. Carrasco E, Goncalves L, Heredia M, et al. Beneficial role of endogenous immunoglobulin subclasses and isotypes in septic shock. *J Crit Care*. 2012 Dec;27(6):616-22. DOI: 10.1016 / j.jcrrc.2012.08.004.
2. Danladi J, Sabir H. Perinatal infection: A major contributor to the efficacy of cooling in newborns following birth asphyxia. *Int J Mol Sci*. 2017;2(88):32-40. DOI: 10.11603/1681-2727.2017.2.7998.
3. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018 Mar;6(3):223-230. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8. 58.
4. Chudnovets A, Liu J, Narasimhan H, Liu Y, Burd I. Role of inflammation in virus pathogenesis during pregnancy. *J Virol*. 2020 Dec 22;95(2):01381-01391. DOI: 10.1128 / JVI.01381-19.



5. Bermejo-Martín JF, Rodriguez-Fernandez A, Herrán-Monge R, Andaluz-Ojeda D, Muriel-Bombín A, Merino P, et al. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis. *J Intern Med.* 2014 Oct; 276(4):404-412. DOI: 10.1111 / joim.12265.
6. Semenyak AV, Andriyets' OA, Nitsovych IR, Koliandretska SV, Voloshynovych NS. Vnutrishn'outrobne infikuvannya plodu – realiyi diagnostyky ta likuvannya [Intrauterine Fetal Infection – Realities of diagnosis and treatment]. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine.* 2021;11(2-40):27-32. DOI: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.5 (in Ukrainian).
7. Salmanov AG, Ishchak OM, Dobarin SA, Susidko OM, Mosendz OV. Perinatal infections in Ukraine: Results of a Multycenter study. *Wiadomości Lekarskie.* 2021 Sep; LXXIV(9-1):2025-2032. DOI: 10.36740/WLek202109101.
8. Kuznetsova LV, Babadzhan VD, Kharchenko NV. Immunohiya: pidruchnyk [Immunology (textbook)]. Vinnytsya: Merk'yuri Podillya; 2013. 565 p. (in Ukrainian).
9. Fernandes ND, Arya K, Ward R. Congenital Herpes Simplex. 2021 Jan 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507897/#article-19855.4>.
10. Raskin SA, editor. Neuroplasticity and Rehabilitation. New York, NY: The Guilford Press; 2011. 351 p. DOI: 10.1080/09084282.2012.686797.
11. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine – 40 years in immunology. *Annual Review of Immunology.* 2005 Apr 23;(23):1-21. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115806.
12. Pyra LV, Murhina MM. Suchasni uyavlennya pro patohenez ta diahnostyku hniyno-septychnykh staniv u ditey (chastyna 1) [Modern ideas about the pathogenesis and diagnosis of purulent-septic conditions in children (Part 1)]. *Infectious diseases.* 2017;2(88):32-40. DOI: 10.11603/1681-2727.2017.2.7998 (in Ukrainian).

Отримано 09.03.2022 р.