

11. Кондратьева Е. И., Пузырев В. П., Тарасенко Н. В. и др. Сахарный диабет. 2007; 2: 9–13.
12. Конькова А. Б., Ратникова Л.И. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004; 3: 25–8.
13. Лебедев В. В., Бондаренко И. Н., Авдеева М. Г. и др. Инфекционные болезни. 2010; 8 (1): 19–24.
14. Макарова М. В., Бойчук С. В., Мустафин И. Г. и др. Инфекционные болезни. 2009; 7 (3): 18–24.
15. Малеев В. В., Полякова А. М., Астрина О. С. и др. Инфекционные болезни. 2009; 7 (1): 11–5.
16. Марков Х. М. Кардиология. 2005; 45 (12): 62–72.
17. Мартынов А. И., Аветяк Н. Г., Акатова Е. В. и др. Российский кардиологический журнал. 2005; 4: 94–8.
18. Митрофанова М. Ю. Нарушение гемостаза и функции эндотелия у больных рожой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2010.
19. Огородова Л. М., Петрова И. В., Иванчук И. И. и др. Педиатрия. 2007; 4: 14–8.
20. Петрищев Н. Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.; 2003.
21. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Типовые формы дисфункции эндотелия. В кн.: Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции. СПб.: ИИЦ ВМА; 2007.
22. Плехова Н. Г., Сомова Л. М., Слонова Р. А. и др. Биохимия. 2005; 70 (9): 1198–208.
23. Ратникова Л. И., Елисеев В. А., Выговский О. А. и др. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003; 5: 26–8.
24. Сомова Л. М., Плеханова Н. Г., Гончарук Ю. Н. и др. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2006; 3: 39–43.
25. Тепляков А. Т., Шилов С. Н., Березикова Е. Н., Яковлева Н. Ф. Кардиология. 2010; 4: 23–30.
26. Хабелова Т. А., Хунафина Д. Х., Кутуев О. И. и др. В кн.: Материалы X конгресса детских инфекционистов России. М.; 2011: 379.
27. Шин С. А. Особенности синтеза оксида азота и состояние процессов свободнорадикального окисления липидов у больных рожой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2012.
28. Щекотова А. П., Щекотов В. В., Булатова И. А., Ройтман А. П. Клиническая лабораторная диагностика. 2009; 10: 24–6.
29. Burgner D., Xu W., Rockett K. et al. Lancet. 1998; 352: 1193–4.
30. Casas J. P., Bautista L. E., Humphries S. E., Hingorani A. D. Circulation. 2004; 109: 1359–65.
31. Charbit M., Bialzy I., Pouzet B. et al. Pediatr. Nephrol. 1997; 11: 617–62.
32. Chartrain N. A., Geller D. A., Koty P. P. et al. J. Biol. Chem. 1994; 269: 6765–72.
33. Ohashi J., Naka I., Patarapotikul J., Hananantachai H. et al. J. Infect. Dis. 2002; 186: 578–81.
34. Colombo M. G., Paradossi U., Andreassi M. G. et al. Clin. Chem. 2003; 49: 389–95.
35. Helmy A., Newby D. E., Jalan R. Gut. 2003; 52: 410–5.
36. Justice J. M., Tanner M. A., Myers P. R. J. Cell Physiol. 2000; 67: 1665–7.
37. Kelly C. J., Cold D. P. Semin. Nephrol. 1999; 19: 233–95.
38. Kvietyis P. R., Granger D. N. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 1997; 273: 1189–99.
39. Levesque M. C., Hobbs M. R., Anstey N. M. et al. J. Infect. Dis. 1999; 180: 1994–2002.
40. Matheny H. E., Deem T. L., Cook-Mills J. M. J. Immunol. 2000; 164: 6550–9.
41. Wang X. L., Sim A. S., Badenhop R. L. et al. Nat. Med. 1996; 2: 41–5.

Поступила 23.03.12

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.153.96-078.33-053.31

О. Б. Федерякина, А. Ф. Виноградов, М. А. Горшкова, А. Н. Шибаяев, И. В. Шелгунова

УРОВЕНЬ НЕОПТЕРИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В ПРОЦЕССЕ ИХ АДАПТАЦИИ К ВНЕУТРОБНОЙ ЖИЗНИ

ГБОУ ВПО Тверская медицинская академия Минздравсоцразвития России

Цель исследования – оценка уровня сывороточного неоптерина в процессе адаптации здоровых новорожденных к внеутробной жизни. Проведено динамическое клиническое наблюдение и сравнительное исследование уровня неоптерина в сыворотке пуповинной крови у 46 доношенных детей и в периферической крови у их матерей методом иммуноферментного анализа. Выявлено, что при рождении здорового ребенка содержание неоптерина достоверно превышает общепринятый нормативный показатель для взрослых – менее 10 нмоль/л. Повышенный уровень неоптерина в крови новорожденных и их матерей отражает совокупную реакцию иммунного ответа на родовую стресс. Установлена зависимость уровня неоптерина от патологического течения гестационного периода (ОРВИ, фетоплацентарная недостаточность) и морфофункциональной зрелости ребенка.

Ключевые слова: неоптерин, сыворотка крови, новорожденные, адаптация

O.B. Federyakina, A.F. Vinogradov, M.A. Gorshkova, A.N. Shibayev, I.V. Shelgunova

THE LEVEL OF NEOPTERIN IN BLOOD SERUM IN PREMATURE NEWBORN IN THE PROCESS OF THEIR ADAPTATION TO POSTNATAL LIFE

The study had a purpose to evaluate the level of serum neopterin in the process of adaptation of healthy newborns to postnatal life. The dynamic clinical monitoring and comparative analysis was applied to determine the level of neopterin in serum of umbilical blood in 46 children and in peripheral blood of their mothers. The immune-enzyme analysis was implemented. It is established that in healthy newborn the content of neopterin reliably exceeds common normative indicator of adults i.e. less than 10 nmol/l. The increased level of neopterin in blood of newborns and their mothers reflects the total reaction of immune response to delivery process. The dependence is established between the level of neopterin and pathologic course of gestation period (acute respiratory viral disease, fetoplacental insufficiency) and morphologic functional maturity of child.

Key words: neopterin, blood serum, newborn, adaptation

Одной из особенностей адаптации новорожденного к внеутробной жизни является транзиторный иммунодефицит, который характеризуется снижением активности клеточного и гуморального звена, в том числе концентрации интерферона- γ . Поскольку интерферон- γ является основным стимулом для продукции в организме неоптерина, уровень неоптерина в крови может быть дополнительным маркером активации клеточного иммунитета [6–8, 11].

В литературе последних лет имеются сведения, касающиеся определения уровня неоптерина в биологических жидкостях у новорожденных при различных патологических состояниях [1–5].

В исследованиях А. А. Грешилова [2], О. В. Гончаровой и соавт. [3], О. В. Гончаровой [4] установлена роль неоптерина в патогенезе перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС) гипоксического генеза и внутричерепных кровоизлияний. Исследования И. Г. Логиновой и соавт. [5] посвящены определению клинического и прогностического значения уровня неоптерина как маркера иммунного ответа у новорожденных при респираторных нарушениях и тяжелом поражении ЦНС. М. Г. Газязян и соавт. [1] разработали иммунологические критерии диагностики и прогнозирования инфицирования плода и новорожденного у беременных с хронической генитальной инфекцией.

Определение уровня неоптерина в биологических жидкостях (пуповинная кровь, сыворотка периферической крови, цереброспинальная жидкость) проводили в основном у больных новорожденных или у их инфицированных матерей. Дети без инфекционной патологии, перинатального поражения ЦНС и респираторных нарушений были не предметом исследования, а только группой сравнения. В то же время данные литературы о диагностическом значении уровня неоптерина у здоровых доношенных новорожденных немногочисленны и противоречивы, поэтому уровень неоптерина в крови у здоровых доношенных новорожденных требует более углубленного изучения.

Цель исследования – оценка уровня сывороточного неоптерина в процессе неонатальной адаптации здоровых новорожденных.

Материал и методы. Нами проведено сравнительное исследование содержания неоптерина в сыворотке пуповинной крови здоровых доношенных детей и периферической крови их матерей, взятой в третьем периоде родов.

Проводили анализ данных анамнеза, клиническое наблюдение, определение содержания неоптерина в сыворотке крови с помощью набора Neopterin ELISA, предназначенного для его количественного определения методом иммуноферментного анализа. Содержание неоптерина в сыворотке крови менее 10 нмоль/л считали нормальным показателем, более 10 нмоль/л – превышением нормы [8]. Пуповинную кровь ребенка и периферическую кровь матери забирали в пробирки, центрифугировали при 400g в течение 10 мин. Образцы сывороток замораживали при -20° и хранили до проведения анализа до 2 мес.

Статистическую обработку проводили с помощью компьютерной программы Statplus 2006, достоверность различий при нормальном распределении признака оце-

нивали по критерию Стьюдента (t).

Под нашим наблюдением находились 46 новорожденных, родившихся в удовлетворительном состоянии при сроке 37–41 нед, средняя масса тела составила $3428,2 \pm 66,10$ г ($\bar{X} \pm m$). Среди всех обследованных детей два ребенка имели задержку внутриутробного развития по гипотрофическому варианту I степени, 9 новорожденных – клинические признаки морфофункциональной незрелости, определяемую по шкале Баллард.

Клиническое исследование имело этапный характер. Динамическое наблюдение за детьми в неонатальном периоде и в первом полугодии жизни позволило нам разделить их на 2 группы. В 1-ю группу мы выделили новорожденных, у которых впоследствии диагностировалось поражение ЦНС гипоксического генеза I–II степени (синдром внутрочерепной гипертензии, вегетативно-висцеральных расстройств, мышечной гипотонии), во 2-ю группу включены дети без отклонений в неврологическом статусе. Здоровых детей при динамическом наблюдении оказалось в 2 раза больше, чем с последствиями церебральной ишемии.

Результаты и обсуждение. Анализ данных анамнеза показал, что патологическое течение гестационного периода регистрировалось во всех случаях. Наиболее часто у матерей встречались анемия первой или второй половины беременности, угроза прерывания, ОРВИ и урогенитальная инфекция.

Все дети родились при самопроизвольных родах. Физиологический характер родов отмечен в 54,3% случаев. Несмотря на выявленную патологию беременности и особенности течения родов, новорожденные родились без асфиксии. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила $7,4 \pm 0,09$ балла, на 5-й минуте – $8,4 \pm 0,09$ балла. В то же время ранняя неонатальная адаптация у каждого третьего ребенка протекала с симптомами поражения ЦНС I степени в виде синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. В родильном зале производили забор крови у 46 новорожденных и их матерей для определения уровня неоптерина. В пуповинной крови новорожденных уровень неоптерина составлял $16,23 \pm 1,151$ нмоль/л, в крови их матерей, взятой в третьем периоде родов, – $11,13 \pm 0,958$ ($p < 0,001$).

Анализ данных таблицы показывает, что уровень неоптерина в крови новорожденных превысил общепринятый нормативный показатель (менее 10 нмоль/л) и оказался достоверно выше, чем у их матерей. Концентрация неоптерина в сыворотке крови, взятой в третьем периоде родов у рожениц, была незначительно выше стандартного показателя. По-видимому, у новорожденных и их матерей в период родов при участии неоптерина происходит активация макрофагов/моноцитов, причем этот процесс наиболее выражен у детей.

Активный синтез неоптерина усиливается при многих патологических состояниях новорожденных, что отмечено в ряде исследований [3, 5, 8, 13]. Нельзя исключить и чрезмерное влияние родового стресса на систему макрофагального звена иммунитета. Родовой стресс испытывает организм как матери, так и новорожденного, так как макрофагальная система защиты активизируется не только при инфекционной или соматической патологии, но и при стрессорном воздействии. В период родов и ранней неонатальной адаптации происходит существенное изменение гомеостаза в виде транзиторной активации перекисного окисления липидов, которая является адаптационной реакцией в условиях изменения кислородного обеспечения ребенка, а также и активации фагоцитоза и как следствие нарастание уровня неопте-

Для корреспонденции:

Федерякина Ольга Борисовна, канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии педиатрического фак.

Адрес: 170033, Тверь, ул. Фадеева, 32/50

Телефон: 8-915-727-00-45

E-mail: federyakina_olga@mail.ru

рина в сыворотке крови ребенка. Способность неоптерина ингибировать продукцию перекисей была доказана в эксперименте [12]. Антиоксидантная функция неоптерина и его восстановленных форм была подтверждена и другими исследователями [9, 10]. Исходя из этого, в нашей ситуации становится понятной особенность метаболических изменений в виде повышения уровня неоптерина крови у новорожденных.

Мы проанализировали исходный показатель неоптерина при рождении у тех детей, у которых в динамике было диагностировано последствие церебральной ишемии I–II степени. Уровень неоптерина в пуповинной крови у детей с последствиями церебральной ишемии в 1,3 раза превысил показатель у здоровых и составил $19,201 \pm 2,492$ и $14,704 \pm 1,336$ нмоль/л соответственно ($p > 0,05$). Умеренно повышенные значения в обеих группах детей свидетельствовали только о признаках напряженности параметров клеточного иммунитета при рождении и не могли служить прогностическим маркером развития перинатальных поражений ЦНС легкой или средней степени тяжести в дальнейшем.

Принимая во внимание, что синтез неоптерина усиливается при инфекционных заболеваниях или при инфицировании, мы изучили исходный уровень неоптерина у новорожденных, матери которых перенесли во время беременности инфекцию. У 10 женщин беременность протекала на фоне ОРВИ, у 15 были диагностированы бактериальный вагиноз, генитальный герпес, обострение пиелонефрита, 4 женщины во время гестационного периода перенесли ОРВИ и бактериальный вагиноз одновременно. Все женщины получали адекватную терапию и в роды «вошли» здоровыми. Уровень неоптерина у новорожденных, матери которых перенесли перинатальную ОРВИ, превышал значение такового у детей, рожденных от здоровых женщин, в 1,4 раза ($21,89 \pm 2,14$ и $15,53 \pm 1,309$ нмоль/л, $p < 0,05$) и в 2 раза был выше общепринятого содержания неоптерина в сыворотке крови.

При патологических состояниях, связанных с активацией клеточного иммунитета, концентрация неоптерина может увеличиваться на 2–3 порядка. В этой ситуации можно предположить повышение неоптерина только как следовую реакцию у ребенка на перенесенную матерью во время беременности вирусную инфекцию в виде активации клеток моноцитарно-макрофагального звена. Катамнестическое наблюдение за детьми показало, что ни один из детей в первый месяц жизни не заболел ни вирусной, ни бактериальной инфекцией.

Уровень неоптерина в сыворотке пуповинной крови детей зависел от наличия у их матерей фетоплацентарной недостаточности (ФПН). По нашим данным, ФПН I A–B степени была диагностирована у 6 беременных. Достоверно выше уровень неоптерина оказался в группе детей, рожденных от матерей с ФПН ($21,33 \pm 2,386$ и $15,43 \pm 1,169$ нмоль/л, $p < 0,05$). Такое повышение содержания неоптерина можно объяснить предшествующей рождению ребенка активацией клеток моноцитарно-макрофагального звена на фоне развивающейся гипоксии плода, вызванной недостаточностью плаценты. Поскольку детей, родившихся в состоянии среднетяжелой и тяжелой гипоксии, среди них не было, то это повышение уровня неоптерина следует рассматривать как компенсаторную реакцию.

На количественное содержание неоптерина в сыворотке пуповинной крови доношенных новорожденных оказывал влияние фактор морфофункциональной незрелости детей, которую мы определяли по шкале Баллард. Девять доношенных новорожденных при рождении

были признаны незрелыми к сроку родов. Установлено, что уровень неоптерина в сыворотке пуповинной крови у незрелых доношенных новорожденных достоверно превышал таковой у новорожденных, не имевших признаков незрелости к сроку родов, и составил соответственно $25,25 \pm 2,72$ и $14,87 \pm 1,098$ нмоль/л ($p < 0,01$). Указанная особенность характера иммунного ответа может свидетельствовать о более выраженном напряжении защитно-компенсаторных механизмов у незрелых новорожденных на родовой стресс и в определенной мере может характеризовать морфофункциональную незрелость организма в целом.

Заключение. В ходе проведенного исследования установлено, что у доношенных новорожденных, которые были признаны здоровыми на момент рождения, уровень неоптерина в сыворотке пуповинной крови превышает нормативный показатель взрослого человека (менее 10 нмоль/л). Более высокий уровень неоптерина в пуповинной крови здоровых новорожденных и матерей отражает их совокупную стрессовую реакцию на роды. Во время родов и в период ранней неонатальной адаптации происходят существенные изменения метаболизма, в том числе и активация моноцитарно-макрофагального звена иммунитета, которую следует считать адаптационной реакцией в условиях изменения кислородного обеспечения ребенка. Повышенное содержание неоптерина в пуповинной крови – это вариант нормы для здоровых новорожденных. Патологическое течение гестационного периода на фоне ОРВИ и урогенитальной инфекции матери, ФПН приводит к напряжению иммунологической реактивности ребенка, которая проявляется усиленным синтезом неоптерина. Повышение концентрации неоптерина в крови незрелых доношенных новорожденных свидетельствует об их измененном иммунном ответе на родовой стресс, что может стать дополнительным объективным критерием общей незрелости организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Газазян М. Г., Степаненко И. В., Юдина С. М. // Пробл. репрод. – 2008. – Спецвыпуск. – С. 33.
2. Гончарова О. В., Баканов М. И., Муталов А. Г. // Рос. педиатр. журн. – 2007. – № 4. – С. 13–18.
3. Гончарова О. В. Система диагностических и корригирующих технологий у детей с последствиями перинатальных гипоксических поражений ЦНС: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008.
4. Грешилов А. А. Нейроиммунологические критерии диагностики и прогнозирования перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных и детей раннего возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Уфа, 2004.
5. Логинова И. Г., Эстрин В. В. // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2008. – № 4. – С. 23–24.
6. Свиридов Е. А., Телегина Т. А. // Успехи биол. химии. – 2005. – С. 355–390.
7. Шевченко О. П., Олефриенко Г. Ф., Орлова О. В. // Лаборатория. – 2000. – № 4. – С. 22–23.
8. Шевченко О. П., Олефриенко Г. Ф., Орлова О. В. Неоптерин. – М.: Реафарм, 2003.
9. Benfield T. L., Schattenkerk J. K., Hofmann B. et al. // J. Infect. Dis. – 1994. – Vol. 169. – P. 1170–1173.
10. Francini N., Bachli E. B., Blau N. et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 186–192.
11. Fuchs D., Malkovsky M., Reibnegger G. et al. // Immunol. Lett. – 1989. – Vol. 23. – P. 103–108.
12. Milstien S., Katusic Z. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1999. – Vol. 263. – P. 681–684.
13. Wede I., Altindag Z., Winder B. et al. // Free Radic. Res. – 1998. – Vol. 29. – P. 331–338.

Поступила 20.03.12