

Прогностическая значимость провоспалительных интерлейкинов у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией

RAR – научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-12-19>

Статья поступила 27.09.2021

Статья принята в печать 14.11.2021

УДК: 616-053.3

Источник финансирования и конфликт интересов отсутствуют.



Д. Ю. Барычева¹, А. С. Идрисова², Е. С. Кузьмина^{1,3}, О. В. Агранович^{1,3}, К. С. Межидов²

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра иммунологии с курсом ДПО, 355002, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 31, Россия

² Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки, 366041, Чеченская Республика, г. Грозный, ул. И.И. Бисултанова, д. 101, Россия

³ Краевая детская клиническая больница, 355029, г. Ставрополь, ул. Семашко, д. 3, Россия

Барычева Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация, ORCID ID 0000-0002-4069-0566, e-mail: for_ludmila@inbox.ru

Идрисова Аминат Султановна, заместитель главного врача по лечебной работе, Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки, г. Грозный, соискатель кафедры иммунологии с курсом ДПО Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация, ORCID ID 0000-0001-5161-3470, e-mail: aminat.idrisova.78@mail.ru

Кузьмина Екатерина Сергеевна, врач-невролог психоневрологического отделения, Краевая детская клиническая больница, заочный аспирант кафедры иммунологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация, e-mail: katerinamedic@mail.ru

Агранович Олег Виленович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрореабилитации, Ставропольский государственный медицинский университет, заведующий психоневрологическим отделением, Детская краевая клиническая больница, ORCID ID 0000-0002-0261-612X, e-mail: oagranovich@yandex.ru

Межидов Казбек Султанович, к.м.н., главный врач Республиканской детской клинической больницы им. Е.П. Глинки, г. Грозный, ORCID ID 0000-0002-6032-6286, e-mail: kmezhdov@mail.ru

Актуальность. Гипоксически-ишемическое повреждение ЦНС сопровождается гиперпродукцией провоспалительных интерлейкинов у новорожденных. Перинатальные воспалительные реакции способствуют формированию неблагоприятных исходов.

Методы исследования. Анализ цитокинового профиля в сыворотке крови выполнен у 45 доношенных новорожденных методом твердофазного иммуноферментного анализа в течение 4–96 ч. после рождения. У 32 детей определялись признаки ГИЭ 2 ст., у 13 — ГИЭ 3 ст. Неблагоприятные неврологические последствия сформировались у 47,4% детей.

Результаты исследования. Выявлено повышение уровней ИЛ-1β — 17,7 [13,6; 25,4] и ИЛ-6 — 35,2 [24,9; 45,0] у новорожденных с ГИЭ. Установлено существенное увеличение провоспалительных цитокинов у пациентов с неблагоприятными исходами по сравнению с благоприятными. При прогнозировании инвалидизирующих последствий ГИЭ установлена высокая предсказательная ценность для ИЛ-1β и ИЛ-6.

Заключение. У новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией наблюдается увеличение ИЛ-1β и ИЛ-6 в сыворотке крови. В качестве предикторов инвалидизирующих последствий ГИЭ целесообразно использовать увеличение ИЛ-1β > 19,4 пг/мл (OR=12,80; 95% CI: 2,90–56,58) и ИЛ-6 > 40,1 пг/мл (OR=11,33; 95% CI: 2,46–52,15).

Ключевые слова: гипоксически-ишемическая энцефалопатия, провоспалительные интерлейкины.

Благодарности. Авторы выражают благодарность директору ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, член-корр. РАН, доктору медицинских наук, профессору Куличенко А.Н. за помощь в организации исследования.

Исследование прошло одобрение в локальном этическом комитете. Все пациенты дали согласие на проведение исследования.

Для цитирования: Барычева ЛЮ, Идрисова АС, Кузьмина ЕС, Агранович ОВ, Межидов КС. Прогностическая значимость провоспалительных интерлейкинов у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 4: 12–19. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-12-19>

Для корреспонденции:

Барычева Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация,

ORCID ID 0000-0002-4069-0566,

Адрес: 355002, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 31, Россия

E-mail: for_ludmila@inbox.ru

For correspondence:

Barycheva Liudmila Yur'evna, Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University, Russian Federation,

ORCID ID 0000-0002-4069-0566,

Address: 310, Mira st., Stavropol, 355002, Russia

E-mail: for_ludmila@inbox.ru

Predictive significance of pro-inflammatory interleukins at newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-12-19>

Received 27.09.2021

The article is accepted for publication 14.11.2021

There is no source of funding and no conflict of interest.

L.Yu. Barycheva¹, A. S. Idrisova², E. S. Kuzmina^{1,3}, O. V. Agranovich^{1,3}, K. S. Mezhdov²

¹ Federal State Budgetary Institution for Higher Education Stavropol State Medical University of the Ministry of Health, Russian Federation; Department of Immunology; 310, Mira st., Stavropol, 355002, Russia

² Republican Children's Clinical Hospital named after E.P. Glinka, Chechenskaya Respublika, 101 ul. I.I. Bisultanova, Grozny, 366041, Russia

³ Children's Regional Clinical Hospital, 3 Semashko st., Stavropol, 355029, Russia.

Barycheva LiudmilaYur'evna, Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University, Russian Federation, ORCID ID 0000-0002-4069-0566, e-mail: for_ludmila@inbox.ru

Idrisova Aminat Sultanovna, Deputy Chief Physician for Medical Work, Republican Children's Clinical Hospital E.P. Glinka, Grozny, graduate student of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University, Russian Federation, ORCID ID 0000-0001-5161-3470, e-mail: aminat.idrisova.78@mail.ru

Kuzmina Ekaterina Sergeevna, Neurologist Psychoneurological Department Children's Regional Clinical Hospital, correspondence postgraduate student of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol, Russian Federation, e-mail: katerinamedic@mail.ru

Agranovich Oleg Vilenovich, Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Neurology and Neurorehabilitation, Stavropol State Medical University, Head of the Psychoneurological Department, Children's Regional Clinical Hospital, Children's Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation, ORCID ID 0000-0002-0261-612X, e-mail: oagranovich@yandex.ru

Mezhidov Kazbek Sultanovich, Candidate of Medical Sciences, chief physician, Republican Children's Clinical Hospital E.P. Glinka, Grozny, Russian Federation, ORCID ID 0000-0002-6032-6286, e-mail: kmezhdov@mail.ru

Relevance. Hypoxic-ischemic damage to the central nervous system is accompanied by overproduction of pro-inflammatory interleukins in newborns. Perinatal inflammatory responses contribute to unfavorable outcomes.

Methods of investigation. The analysis of the cytokine profile in the blood serum was performed in 45 full-term newborns by the method of enzyme-linked immunosorbent assay within 4–96 hours after birth. 32 children had the signs of HIE stage 2, 13 children — HIE stage 3. Unfavorable neurological consequences were formed in 47,4% of children.

Research results. Revealed an increase in the levels of IL1 β — 17,7 [13,6; 25,4] and IL6 35,2 [24,9; 45,0] in newborns with HIE. A significant increase in pro-inflammatory cytokines was found in patients with unfavorable outcomes compared with favorable ones. When predicting the disabling consequences of DIE, a high predictive value was established for IL1 β and IL6.

Conclusion. In newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy, an increase in serum IL1 β and IL6 is observed. It is advisable to use an increase in IL1 β >19,4 pg/ml (OR=12,80; 95% CI: 2,90–56,58) and IL6 >40,1 pg/ml (OR=11,33; 95% CI: 2,46–52,15).

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy, pro-inflammatory interleukins.

For citation: Barycheva LYu, Idrisova AS, Kuzmina ES, Agranovich OV, Mezhdov KS. Predictive significance of pro-inflammatory interleukins at newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 4: 12–19. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-12-19>

ВВЕДЕНИЕ

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС является серьезной причиной перинатальной заболеваемости и смертности, а также неврологических нарушений у выживших детей [1, 2, 3, 4]. В современных исследованиях показана ведущая роль иммунной системы в патогенезе перинатальных поражений ЦНС [1, 2, 3, 4]. Развитие воспалительного ответа, инициированного гипоксически-ишемической травмой, характеризуется заметной активацией резидентных иммунных клеток, микроглии и периферических лейкоцитов, а также увеличением синтеза провоспалительных

цитокинов, способствующих развитию деструктивных процессов в ЦНС [1, 4, 5].

Показано, что цитокины могут увеличивать и уменьшать степень ишемического повреждения головного мозга, определена нейродеструктивная роль ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, ФНО- α [2, 6, 7]. Установлено, что показатели отдельных интерлейкинов положительно коррелируют со степенью тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии и могут использоваться в качестве ранних биомаркеров для диагностики церебральных повреждений у новорожденных высокого риска [8].

Цель: определить прогностическую ценность провоспалительных интерлейкинов у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

При выполнении исследования нами были поставлены вопросы:

1. Изменяется ли содержание провоспалительных интерлейкинов у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС?
2. Являются ли показатели ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-18 предикторами неблагоприятных неврологических исходов при гипоксически-ишемической энцефалопатии?

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективный когортный анализ цитокиновых профилей проведен у 45 детей, рожденных в ГБУ «Родильный дом» (г. Грозный) с признаками гипоксически-ишемического поражения ЦНС в 2019–2020 гг. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Получено информированное согласие от родителей. В исследование включены дети с умеренной и тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией, гестационным возрастом ≥ 36 недель, весом ≥ 2000 г. Из исследования исключены новорожденные с признаками внутриутробной инфекции, генетически обусловленными заболеваниями, пороками развития, метаболическими нарушениями.

Диагноз гипоксически-ишемической энцефалопатии устанавливали при наличии не менее 3-х критериев: проявления дистресса плода (патологический характер сердцебиений, меконияльный характер околоплодных вод), потребность в респираторной поддержке методом ИВЛ в родильном зале не менее 5 минут, оценка по шкале Апгар 0–3 балла на 1-й минуте, показатели $pH < 7,1$ и (или) $BE < -16$ — при первом анализе КОС в артериальной крови, клинические симптомы неонатальной энцефалопатии (судороги, нарушение мышечного тонуса, рефлексов, сознания), признаки полиорганной недостаточности [9]. Определение кислотно-основного состояния (дефицит буферных оснований BE , лактат, pH крови) выполняли на биохимическом анализаторе GEM Premier 3500 (Instrumentation Laboratory, США). В соответствии с клинической классификацией гипоксически-ишемической энцефалопатии (Sarnat H. B., Sarnat M. S., 1976) [10] в группу ГИЭ 2 ст. включены 32 ребенка, ГИЭ 3 ст. — 13. В контрольную группу вошли 50 здоровых

новорожденных детей, обследованных в связи с физиологической желтухой, сопоставимых с больными детьми по массе тела и гестационному возрасту.

Дети наблюдались неврологом в неонатальном и младенческом периодах, в дальнейшем — в амбулаторно-поликлинических условиях и стационаре с периодичностью 1 раз в 1–3 месяца в зависимости от степени тяжести ГИЭ. Оценку неврологических исходов проводили в возрасте 18 месяцев на базе психоневрологического отделения ГБУ «РДКБ им. Е. П. Глинки» (Грозный). Динамику психомоторного развития оценивали с помощью коэффициентов моторного развития — MQ (Motor quotient) и интеллектуального развития ребенка — DQ (Developmental quotient) [9]. Из 45 новорожденных, включенных в исследование, резидуальные исходы удалось оценить у 38 детей. Трое детей умерли, четверо оказались недоступными для наблюдения. В зависимости от клинического исхода пациенты были разделены на группы: БИ — благоприятный исход, НИ — неблагоприятный неврологический исход или смерть. Под неблагоприятным неврологическим исходом понимали задержку психомоторного развития с показателями $DQ < 75\%$, $MQ < 70\%$ развитие микро- или гидроцефалии, глухоты, слепоты, эпилепсии, детского церебрального паралича.

Количественное определение цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-10) в сыворотке крови выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест» в соответствии с инструкцией производителя. Образцы крови собирали в течение 4–96 часов после рождения, центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин. Супернатанты хранили при -20°C . Исследование проводилось на базе ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора», научно-производственной лаборатории препаратов для диагностики особо опасных и других инфекций.

Статистический анализ результатов выполняли с помощью программ «Attestat 10.5.1», «Statistica SPSS», «Primer of Biostat 4,0». Количественные значения данных представляли в виде медианы и интерквартильного (25 и 75 процентиля) размаха ($Me (Q1-Q)$). Для анализа межгрупповых различий применяли критерии Манна — Уитни, Ньюмена — Кейлса, Данна. Достоверность различий качественных признаков оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Степень риска

развития неблагоприятного неврологического исхода оценивали по величине отношения шансов (OR). Диагностическую ценность признаков определяли их чувствительностью, специфичностью, положительной и отрицательной предсказательной ценностью. ROC-анализ использовали для определения концентрации интерлейкинов с оптимальной предикторной ценностью в отношении определенного клинического исхода. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У новорожденных с тяжелыми и среднетяжелыми формами ГИЭ регистрировались статистически значимые изменения оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, симптомы угнетения (93,3%), судороги (75,6%), брадикардия (40%), низкие показатели рН крови, увеличение парциального давления углекислого газа, лактата, дефицит оснований.

Уровень летальности составил 6,3%. Неблагоприятные неврологические последствия к 18 месяцам формировались у 47,4% детей в виде задержки психомоторного и речевого развития (47,4%), гидроцефалии (7,9%), микроцефалии (2,6%), эписиндрома (13,6%), потери слуха (5,3%), зрения (2,6%), детского церебрального паралича (10,5%).

Установлено увеличение показателей ИЛ-1 β у новорожденных с ГИЭ, более выраженное при тяжелой форме заболевания (рис. 1а) и неблагоприятных неврологических исходах (рис. 2а). Выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем

ИЛ-1 β и клиничко-лабораторными показателями, такими как оценка по шкале Апгар на 5-й минуте ($rs = -0,31$, $p = 0,01$) и рН крови ($rs = -0,46$, $p = 0,001$).

Известно, что ИЛ-1 β синтезируется активированными макрофагами и кератиноцитами, способствует экспрессии молекул адгезии, хемотаксису нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов, стимулирует выработку других провоспалительных интерлейкинов — ИФ- γ , ИЛ-6, ФНО- α [11]. В исследовании Szpечht D. с соавт. показано увеличение сывороточного ИЛ-1 β при церебральной ишемии с перивентрикулярной лейкомаляцией и внутрижелудочковыми кровоизлияниями [12]. Выявлено наличие взаимосвязи между высоким уровнем ИЛ-1 β и неблагоприятными неврологическими исходами — формированием ДЦП [13, 14], вентрикуломегалии [15, 16], микроцефалии [13, 16], эписиндрома [17], нарушениями моторного, когнитивного, языкового и социального развития [13, 14, 15, 16], что совпадает с полученными нами данными.

При определении ИЛ-6 отмечено его увеличение в сыворотке крови как при ГИЭ 2, так и ГИЭ 3 ст. Наиболее высокие показатели определены у младенцев с ГИЭ 3 ст. — 72,7 [35,6; 93,4] пкг/л (рис. 1б). Выявлены корреляции между уровнем ИЛ-6 и оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте ($rs = -0,44$, $p = 0,002$), рН крови ($rs = -0,65$, $p = 0,001$), дефицитом оснований ВЕ ($rs = -0,47$, $p = 0,001$). Установлена зависимость между уровнем ИЛ-6 и неблагоприятным неврологическим исходом (рис. 2б).

Таблица 1. Характеристика новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией
Table 1. Characteristics of newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy

Показатели	ГИЭ (n=45)	Контрольная группа (n=50)	P
Гендерный состав (мальчики/девочки)	33/12 (73,3%/28,1%)	29/21 (58%/42%)	P=0,118
Масса при рождении (г)	3100 (2290; 3495)	3150 (2290; 3495)	P=0,828
ОША, 1-я минута	4 (4; 5)	9 (8; 9)	P=0,0001
ОША, 5-я минута	5 (5; 6)	9 (9; 9)	P=0,0008
Угнетение	93,3%	—	P=0,01
Судороги	75,6%	—	P=0,01
Брадикардия	40%	—	P=0,01
рН крови	7,05 (6,96; 7,15)	7,37 (7,32; 7,44)	P=0,0001
рСО ₂ (мм. рт. ст)	60,7 (60,1; 66,2)	39,0 (36,3; 42,1)	P=0,0001
Дефицит ВЕ (ммоль/л)	-12 (-14; -9,6)	-1,9 (-4,1; 1,05)	P=0,0001
Лактат (ммоль/л)	5,2 (4,25; 7,10)	1,44 (0,76; 2,02)	P=0,0009

Примечание. ГИЭ — гипоксически-ишемическая энцефалопатия, ОША — оценка по шкале Апгар, P — статистическая значимость различий между группами (критерий χ^2 , Манна — Уитни).

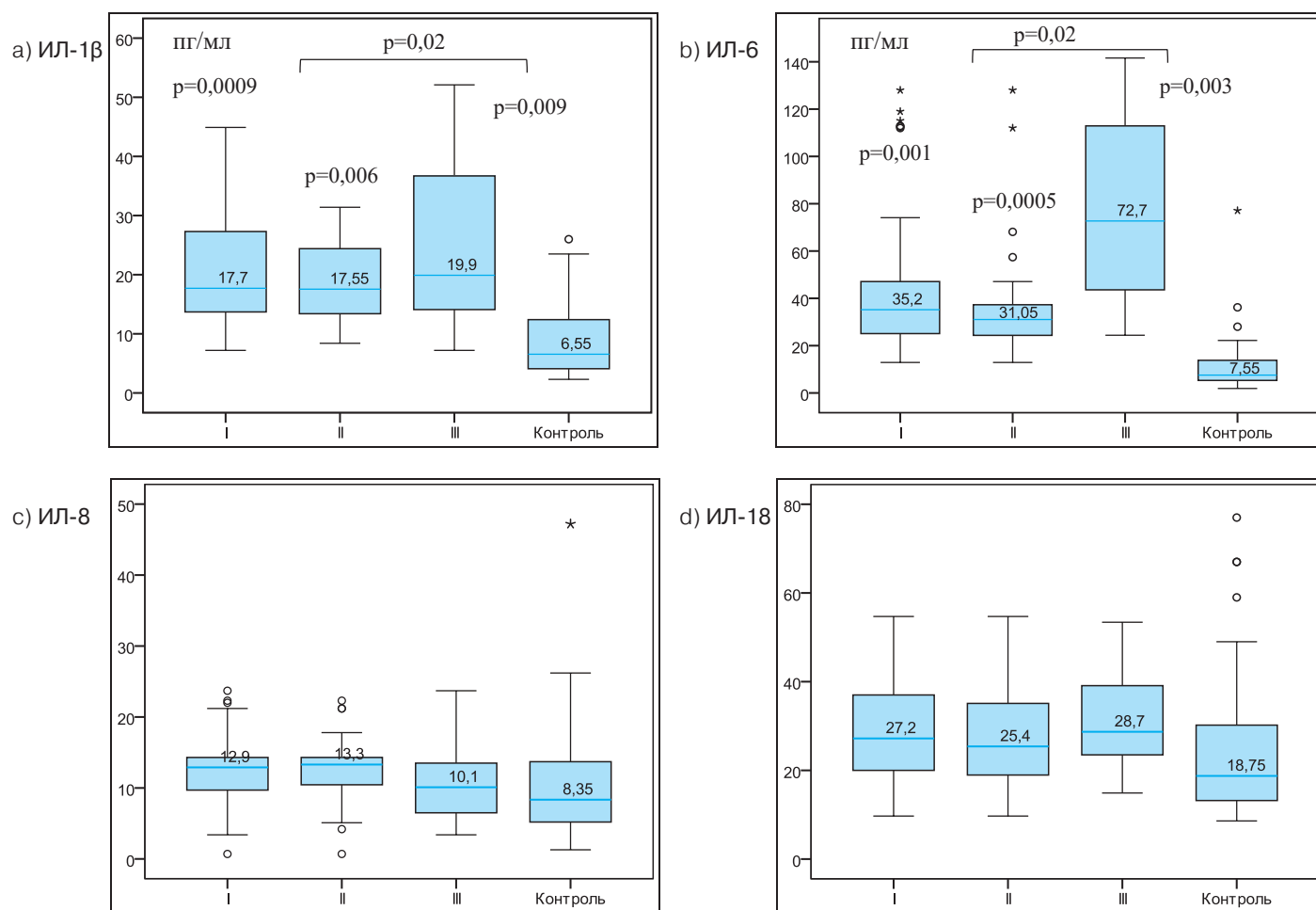


Рис. 1. Содержание провоспалительных интерлейкинов у пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией

Fig. 1. The content of proinflammatory interleukins in patients with hypoxic-ischemic encephalopathy

Примечание. На диаграмме для каждой группы отображены: медиана, квартильный размах (Q0,25 – Q0,75), размах (минимум; максимум) переменной. I – ГИЭ (общая группа), II – ГИЭ 2 ст., III – ГИЭ 3 ст., p – различия по сравнению с контролем и между группами II и III (критерии Ньюмена – Кейлса, Данна).

Принято считать, что ИЛ-6 является ранним маркером воспаления, достигающим пиковых уровней уже через несколько часов после химического и механического повреждения тканей [6]. Существует мнение, что ИЛ-6 играет двоякую роль при гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга, действуя как медиатор воспаления в острой фазе и как нейротрофический фактор в отдаленном периоде [2]. В ряде масштабных исследований показано увеличение ИЛ-6 в сыворотке крови у новорожденных с церебральной ишемией [2, 12]. Сообщалось о высоком уровне ИЛ-6 в спинномозговой жидкости, зависящем от степени тяжести ГИЭ и определяющим неврологические исходы [18]. Повышенные уровни ИЛ-6 предсказывали будущие когнитивные и моторные нарушения [13, 14, 15, 19], а также летальный исход. Однако в дру-

гих исследованиях не подтверждено увеличение ИЛ-6 у детей с резидуальными последствиями ГИЭ в период новорожденности, что, вероятно, обусловлено его отсроченным увеличением после гипоксически-ишемической травмы [20].

Содержание ИЛ-8 возрастало в сыворотке крови у младенцев с ГИЭ. Однако статистически значимых отличий от контроля в группах ГИЭ 2 и ГИЭ 3 ст. зарегистрировано не было (рис. 1с). Не установлено корреляций значений ИЛ-8 с оценкой по шкале Апгар, показателями кислотно-основного обмена – pH, дефицитом оснований ВЕ. Выявлено увеличение ИЛ-8 в группе детей с неблагоприятными неврологическими исходами – 13,50 [10,30; 4,80], $p=0,03$ (рис. 2с).

В экспериментальных исследованиях ранее доказана роль «хемотаксического» ИЛ-8 в повреждении

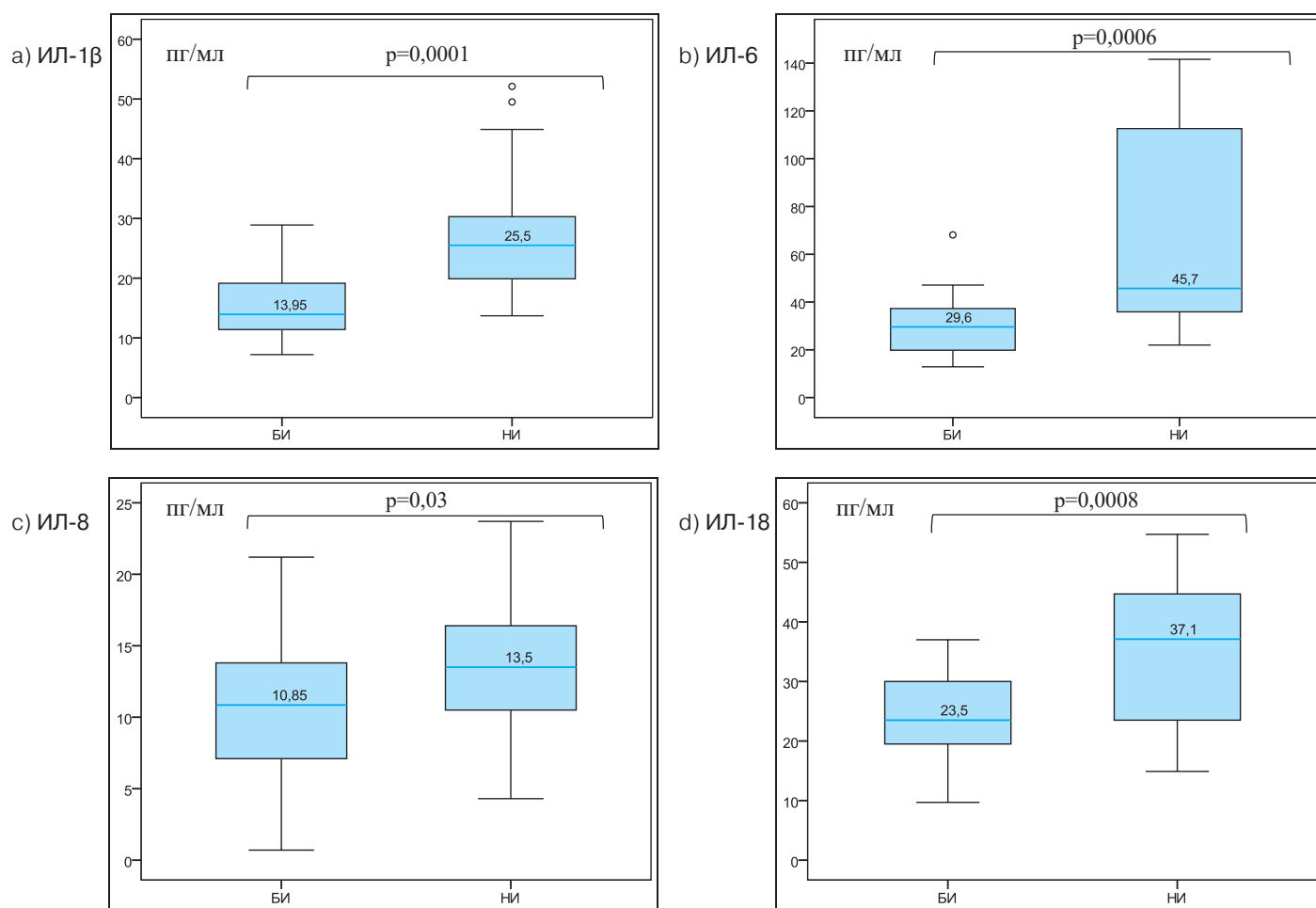


Рис. 2. Содержание провоспалительных интерлейкинов у пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией с благоприятным и неблагоприятным исходами

Fig. 2. The content of proinflammatory interleukins in patients with hypoxic-ischemic encephalopathy with favorable and unfavorable outcomes.

Примечание. На диаграмме для каждой группы отображены: медиана, квартильный размах (Q0,25–Q0,75), размах (минимум; максимум) переменной. БИ — благоприятный исход, НИ — неблагоприятный исход, p — различия между группами (критерии Ньюмена — Кейлса, Данна).

головного мозга новорожденных [21]. Клинические результаты определения ИЛ-8 при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС не однозначны. В ряде исследований установлено увеличение ИЛ-8 у новорожденных с тяжелой церебральной ишемией и аномальными результатами нейровизуализации [19, 22]. Высокие уровни ИЛ-8 в сыворотке крови предлагаются в качестве предикторов неблагоприятного неврологического исхода, в том числе тяжелой эпилепсии [23], детского церебрального паралича [13, 14, 18], микроцефалии [13, 14, 16, 18], что не подтверждается другими авторами [24].

При определении ИЛ-18 в нашем исследовании отмечено его увеличение у детей с ГИЭ по сравнению с контролем, однако статистически значимых различий не установлено (рис. 1d). Выявлено повышение показателей у новорожденных с разви-

ем неблагоприятных исходов (37,10 [23,45; 39,80], $p=0,0008$). Установлена корреляционная зависимость средней силы между уровнем ИЛ-18 и pH крови ($rs = -0,56$, $p=0,0001$).

Известно, что ИЛ-18 синтезируется в астроцитах и клетках микроглии, потенцирует синтез ИЛ-2, ИЛ-1β и может опосредовать повреждение белого вещества головного мозга новорожденных [12, 21]. Высокие неонатальные уровни ИЛ-18 коррелируют с развитием детского церебрального паралича, постгеморрагической вентрикуломегалией, дефицитом интеллектуального и моторного развития [12, 25], что совпадает с полученными нами данными.

Диагностическую ценность интерлейкинов для прогнозирования неблагоприятного неврологического исхода определяли их чувствительностью,

специфичностью, положительной и отрицательной предсказательной ценностью. При прогнозировании инвалидизирующих последствий ГИЭ установлена высокая предсказательная ценность только для ИЛ-1 β и ИЛ-6, но не для ИЛ-8 и ИЛ-18.

Увеличение риска формирования неблагоприятного неврологического исхода определялось при увеличении ИЛ-1 β более 19,4 пг/мл (OR=12,80; 95 % CI: 2,90–56,58, AUC0,86) и ИЛ-6 более 40,1 пг/мл (OR=11,33; 95 % CI: 2,46–52,15, AUC0,70). Уровни чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной предсказательной ценности составили 85,0 %, 76,2 %, 80,0 %, 76,0 % и 66,7 %, 85,0 %, 82,0 %, 71,0 % соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией наблюдается увеличение ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови, зависящее от степени тяжести заболевания и коррелирующее с клинико-лабораторными показателями — оценкой по шкале Апгар, pH крови, дефицитом BE. Не установлено статистически значимых изменений сывороточных показателей ИЛ-8 и ИЛ-18.

У детей с неблагоприятными неврологическими исходами ГИЭ отмечаются высокие уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, определяемые в первые 4–96 часов после рождения. В качестве факторов риска формирования неблагоприятных инвалидизирующих последствий ГИЭ целесообразно использовать увеличение ИЛ-1 β >19,4 пг/мл (OR=12,80; 95 % CI: 2,90–56,58) и ИЛ-6 >40,1 пг/мл (OR=11,33; 95 % CI: 2,46–52,15).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

AUC (Area under Curve) — площадь под ROC кривой
BE (Base excess) — дефицит оснований
DQ (Developmental quotient) — коэффициент интеллектуального развития
IL — интерлейкины
MQ (Motor quotient) — коэффициент моторного развития
OR (Odds Ratio) — анализ шансов
pH — водородный показатель, кислотность
ROC (Receiver operating characteristic) — анализ качества модели
БИ — благоприятный исход
ГИЭ — гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ИЛ — интерлейкины
КОС — кислотно-основное состояние

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каркашадзе ГА, Аникин АВ, Зимина ЕП, Давыдова ИВ, Каримова ХМ. [и др.]. Современные данные о патогенезе и лечении гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных. Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (5): 452–467. [Karkashadze GA, Anikin AV, Zimina EP, Davydova IV, Karimova KhM. [i dr.]. Recent Information on the Pathogenesis and Treatment of Hypoxic-Ischemic Brain Lesions in Newborns. *Pediatricheskaya farmakologiya. Pediatric pharmacology.* 2016; 13(5): 452–467. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/pf.v13i5.1641>
2. Boskabadi H, Moradi A, Zakerihamidi M. Interleukins in diagnosis of perinatal asphyxia: A systematic review. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2018; 17(5): 303–314. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i5.4598>.
3. Jiang LJ, Xu ZX, Wu MF, Dong GQ, Zhang LL [et al.]. Resatorvid protects against hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *Neural Regen Res*. 2020; 15(7): 1316–1325. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.272615>.
4. Xiong LL, Xue LL, Al-Hawwas M, Huang J, Niu RZ [et al.]. Single-nucleotide polymorphism screening and RNA sequencing of key messenger RNAs associated with neonatal hypoxic-ischemia brain damage. *Neural Regen Res*; 2020; 15: 86–95. doi:10.4103/1673-5374.264469
5. Chang Y, Kong R. Ganoderic acid A alleviates hypoxia-induced apoptosis, autophagy, and inflammation in rat neural stem cells through the PI3K/AKT/mTOR pathways. *Phytother Res*. 2019; 33: 1448–1456. <https://doi.org/10.1002/ptr.6336>
6. Orrock JE, Panchapakesan K, Vezina G, Chang T, Harris K [et al.]. Association of brain injury and neonatal cytokine response during therapeutic hypothermia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*. 2016; 79: 742–747.
7. Numis AL, Foster-Barber A, Deng X, Rogers EE, Barkovich A J [et al.]. Early changes in pro-inflammatory cytokine levels in neonates with encephalopathy are associated with remote epilepsy. *Pediatr Res*. 2019; 86: 616–621. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0473-x>
8. Debillon T, Bednarek N, Ego A. LyTONEPAL: longterm outcome of neonatal hypoxic encephalopathy in the era of neuroprotective treatment with hypothermia: a French population-based cohort. *BMC Pediatr*. 2018; 18: 255. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1232-6>
9. Федеральное руководство по детской неврологии. Под редакцией профессора Гузевой ВИ. М: ООО «МК», 2016; 656 с. [Federal'noe rukovodstvo po detskoj nevrologii. Pod redaktsiey professora Guzevoy VI. Moscow: ООО «МК», 2016; 656 p. (In Russ.)]

10. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Archives of Neurology*. 1976; 33(10): 696–705.
11. Sadowska GB, Threlkeld SW, Flangini A, Sharma S, Stonestreet BS. Ontogeny and the effects of in utero brain ischemia on interleukin-1 β and interleukin-6 protein expression in ovine cerebral cortex and white matter. *Int J Dev Neurosci*. 2012; 30(6): 457–463. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2012.06.001>
12. Szepecht D, Gadzinowski J, Seremak-Mrozikiewicz A, Kurzawińska G, Drews K [et al.]. The significance of polymorphisms in genes encoding IL-1 β , IL-6, TNF α , and IL-1RN in the pathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Childs Nerv Syst*. 2017; 33(11): 1905–1916. <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3458-2>
13. Leviton A, Allred EN, Fichorova RN, Kuban KC, O'Shea TM [et al.]. Systemic inflammation on postnatal days 21 and 28 and indicators of brain dysfunction 2 years later among children born before the 28th week of gestation. *Early Human Development*, 2016; 93: 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.11.004>
14. Berg JP van den, Westerbeek EA, Broring-Starre T, Garssen J, Elburg RM van. Neurodevelopment of preterm infants at 24 months after neonatal supplementation of a prebiotic mix: A randomized trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016; 63(2): 270–276. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001148>
15. Leviton A, Allred EN, Fichorova RN, O'Shea TM, Fordham LA [et al.]. Circulating biomarkers in extremely preterm infants associated with ultrasound indicators of brain damage. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2018; 22: 440–450. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.01.018>
16. Yanni D, Korzeniewski S, Allred EN, Fichorova RN, O'Shea TM [et al.]. Both antenatal and postnatal inflammation contribute information about the risk of brain damage in extremely preterm newborns. *Pediatric Research*. 2017; 82, 691–696. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.128>
17. Numis AL, Foster-Barber A, Deng X, Rogers EE, Barkovich AJ [et al.]. Early changes in pro-inflammatory cytokine levels in neonates with encephalopathy are associated with remote epilepsy. *Pediatr Res*. 2019; 86(5): 616–621. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0473-x>
18. O'Hare FM, Watson RW, O'Neill A, Segurado R, Sweetman D [et al.]. Serial cytokine alterations and abnormal neuroimaging in newborn infants with encephalopathy. *Acta Paediatr*. 2017; 106(4): 561–567. <https://doi.org/10.1111/apa.13745>
19. Kuban KC, Joseph RM, O'Shea TM, Heeren T, Fichorova RN [et al.]. Circulating inflammatory-associated proteins in the first month of life and cognitive impairment at age 10 years in children born extremely preterm. *Journal of Pediatrics*. 2017; 180: 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.054>
20. Ahearne CE, Chang RY, Walsh BH, Boylan GB, Murray DM. Cord Blood IL-16 Is Associated with 3-Year Neurodevelopmental Outcomes in Perinatal Asphyxia and Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy. *Dev Neurosci* 2017; 39: 59–65. <https://doi.org/10.1159/000471508>
21. McAdams RM, Juul SE. The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury. *Neurol Res Int*. 2012; 2012: 561494. <https://doi.org/10.1155/2012/561494>
22. Zareen Z, Strickland T, Eneaney VM, Kelly LA, McDonald D [et al.]. Cytokine dysregulation persists in childhood post Neonatal Encephalopathy. *BMC Neurol*. 2020; 20: 115. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01656-w>
23. Numis AL, Foster-Barber A, Deng X, Rogers EE, Barkovich AJ [et al.]. Early changes in pro-inflammatory cytokine levels in neonates with encephalopathy are associated with remote epilepsy. *Pediatr Res*. 2019; 86: 616–621. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0473-x>
24. Sweetman DU, Strickland T, Melo AM, Kelly LA, Onwuneme C [et al.]. Neonatal Encephalopathy Is Associated With Altered IL-8 and GM-CSF Which Correlates With Outcomes. *Front Pediatr*. 2021; 8: 556216. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.556216>
25. Šumanović-Glamuzina D., Jerković-Raguž M. Cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α) in Blood and Cerebrospinal Fluid in Neonatal Hypoxia/Ischemia). *J Cell Immunol*. 2020; 2(4): 183–187. <https://www.scientificarchives.com/journal/journal-of-cellular-immunology>

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Барычева Л. Ю. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, подготовка текста.

Идрисова А. С. — сбор материала, анализ данных.

Кузьмина Е. С. — сбор материала, анализ данных.

Агранович О. В. — анализ данных, редактирование.

Межидов К. С. — анализ данных, математическая обработка материала.