

Иммунологические предикторы при гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-38-40>**Е.С. Кузьмина, Л.Ю. Барычева, О.В. Агранович, А.С. Идрисова***Ставропольский государственный медицинский университет, 355002, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия*

Для цитирования: Кузьмина ЕС, Барычева ЛЮ, Агранович ОВ, Идрисова АС. Иммунологические предикторы при гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 2: 38-40. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-38-40>

Immunological predictors in children with hypoxic-ischemic encephalopathy

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-38-40>**E.S. Kuzmina, L.Yu. Barycheva, O.V. Agranovich, A.S. Idrisova***Stavropol State Medical University, 310, Mira st., Stavropol, 355002, Russia*

For citation: Kuzmina ES, Barycheva LY, Agranovich OV, Idrisova AS. Immunological predictors in children with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 2: 38-40. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-38-40>

Церебральная ишемия является самой частой формой патологии мозга у детей раннего возраста, перенесших перинатальное поражение ЦНС (ПП ЦНС) и регистрируется с частотой 1–3 на 1000 доношенных новорожденных в развитых странах и в 5–10 раз чаще в развивающихся [1, 2, 3]. При этом около 40% детей погибают в раннем неонатальном периоде, у 30% — формируются отсроченные неврологические осложнения, такие как детский церебральный паралич, церебральная эпилепсия и когнитивные нарушения [1, 2]. Активация врожденной иммунной системы является важной частью воспалительного ответа и ключевым событием в неблагоприятном исходе ишемии головного мозга [4]. Известно, что нейроглиальная активация сопровождается увеличением синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, что приводит к индукции нейроповреждающих медиаторов и лейкоцитарной инфильтрации ткани мозга [2, 3, 4]. Установлена нейродеструктивная роль IL1, IL6, TNF α и нейропротективная — IL-10 и TGF β [2].

Целью работы явилось изучение активности провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-17) в сыворотке крови новорожденных детей с церебральной ишемией II–III степени.

Материалы и методы. Обследованы 26 детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ), рожденных в ГБУЗ «Ставропольский

краевой клинический перинатальный центр № 1» с гестационным возрастом ≥ 36 недель, весом ≥ 2000 г. При установлении диагноза ГИЭ учитывали наличие у новорожденного как минимум трех признаков: симптомы дистресса плода, респираторную поддержку методом ИВЛ не менее 5 минут, оценку 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, а также клинические симптомы неонатальной энцефалопатии и признаки полиорганной недостаточности [5]. В качестве контрольной группы обследованы 50 новорожденных, сопоставимых с больными детьми по массе тела и гестационному возрасту. Работа одобрена локальным этическим комитетом. Родители детей подписывали информированное согласие на исследование.

Определение активности цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17) в сыворотке крови новорожденных проводили на 2-е — 4-е сутки жизни. Количественное определение сывороточных цитокинов (ИЛ6, ИЛ8, ИЛ17) выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест» в соответствии с инструкцией производителя.

Для статистического анализа данных использовали пакет программ «Attestat 10.5.1». Количественные значения представляли, как среднее \pm стандартная ошибка средней ($X \pm s_x$). Для

оценки межгрупповых различий применяли непараметрический критерий Манна — Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Контрольную группу составили 25 здоровых новорожденных.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что течение беременности у матерей протекало на фоне анемии (38,5%), гестоза (19,23%), угрозы прерывания (15,4%), раннего токсикоза (15,4%) и гестационного сахарного диабета (7,7%). Хронические соматические заболевания отмечались у 17 женщин. В структуре соматической патологии встречались такие заболевания, как вегето-сосудистая дистония по гипотоническому типу, артериальная гипертензия, сахарный диабет, миопия, заболевания системы крови (тромбоцитопатия), анемия, ожирение, астигматизм. У 7 женщины до или во время беременности выявлялись гинекологические заболевания: хронический цервицит, кандидозный кольпит, уреаплазменная инфекция.

Все дети были доношенными. Большая часть детей рождались с массой тела более 3000 г, реже с массой тела менее 2000 г ($p < 0,05$). Дети с гипоксически-ишемической энцефалопатией III степени рождались в состоянии тяжелой гипоксии (38,5%). Сопутствующей патологией явилась ЗВУР (34,6%). Достоверных гендерных различий не получено в связи с малым объемом выборки.

Все новорожденные дети с ГИЭ имели отклонения в неврологическом статусе в виде синдрома угнетения (снижение двигательной активности, мышечная гипотония, гипорефлексия) или возбуждения (беспокойство, тремор, повышение мышечного тонуса), синдрома вегето-висцеральных нарушений. При НСГ у всех 26 (100%) новорожденных с ГИЭ II–III степени выявлены очаговые отеки, у 4 (15,4%) новорожденных — дилатация желудочков. Псевдокисты размерами 1,8–3,1 мм были обнаружены у 9 (34,6%) новорожденных детей. У 7 (26,9%) младенцев определялись КТ-признаки последствий гипоксически-ишемического поражения мозга в стадии порэнфалической дегенерации.

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*. 2016; 13 (5): 452–467. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/pf.v13i5.1641>

У пациентов с церебральной ишемией определялось статистически значимое увеличение уровня IL6 — $65,1 \pm 1,95$ пг/мл с достоверными отличиями от контрольной группы — $3,7 \pm 0,60$ пг/мл, $p < 0,05$.

Известно, что IL6 стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов, образование плазматических клеток, синтез иммуноглобулинов, рекрутирует нейтрофилы, усиливает их адгезию к клеткам эндотелия, способствуя развитию воспалительной реакции [2, 4].

При определении IL17 в сыворотке крови выявлено повышение его показателей по сравнению со здоровыми детьми. Уровень IL17 в контрольной группе составил $1,6 \pm 0,15$ пг/мл, при церебральной ишемии — $8,99 \pm 0,76$ пг/мл, $p < 0,05$.

В исследованиях последних лет показано, что IL17 регулирует миграцию клеток-эффекторов в ЦНС, способен активировать процессы апоптоза и утилизации нейтрофилов, усиливать активность фибробластов, увеличивать экспрессию металлопротеиназ [2, 4].

Показатели IL8 характеризовались той же закономерностью. Отмечалось существенное увеличение сывороточного IL8 у больных детей ($35,6 \pm 1,62$ пг/мл) по сравнению с контрольной группой ($8,3 \pm 0,57$ пг/мл), $p < 0,05$.

Полученные данные позволяют судить о патогенетической роли IL8 в прогрессировании перивентрикулярной лейкомаляции. Существует мнение, что длительное присутствие высоких концентраций IL17 и IL8 в ткани ЦНС может способствовать пролонгации воспалительно-деструктивных изменений и увеличению площади поражения [2, 4].

Таким образом, данные нашего исследования совпадают с данными литературы, свидетельствующими об участии цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17) в патогенезе церебральной ишемии, патологическими звеньями которой являются воспаление и нейродегенерация [2, 4, 6, 7]. Проведенные исследования открывают возможные перспективы для диагностики и мониторинга терапии гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей.

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. Grasselli C. Toll-like receptor 4 modulation influences human neural stem cell proliferation and differentiation / C Grasselli, D Ferrari, C Zalfa, M Soncini, G Mazzoccoli, FA Facchini, L Marongiu, F Granucci, M Copetti, AL Vescovi, F Peri, L De Filippis. *Cell Death Dis*. 2018. Vol. 15. № 9 (3). P. 280.
5. Федеральное руководство по детской неврологии / Под редакцией профессора Гузевой ВИ. М.: ООО «МК», 2016. 656 с. [Federal'noe rukovodstvo po detskoj nevrologii / Pod redaktsiej professora Guzevoy VI. М.: ООО «МК», 2016. 656 s. (In Russ.)]
6. 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>
7. Барычева ЛЮ, Идрисова АС, Кузьмина ЕС, Агранович ОВ. Клиническое значение провоспалительных интерлейкинов у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021; 16 (3): 310–312. [Barycheva LYu, Idrisova AS, Kuzmina ES, Agranovich OV. Clinical significance of proinflammatory interleukins in newborns with hypoxic-ischemic CNS damage. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza – Medical News of North Caucasus*. 2021; 16 (3): 310–312. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16074>.