

УДК: 618.3-06:616.8-009.24

Т.Е.Рогалёва, П.П.Терешков, Т.А.Федосеева,
Н.А.Макарова

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ГЕСТОЗАМИ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В. Говорин)

Резюме. Изучены особенности неврологической симптоматики и содержание ИЛ-1 α , ИЛ-6, ФНО α у новорожденных от матерей с гестозами. Установлено, что при развитии гестозов у матерей их младенцы наряду с симптомами поражения ЦНС имеют выраженный дисбаланс продукции провоспалительных цитокинов, что свидетельствует о важной роли медиаторов иммунного ответа в патогенезе церебральных нарушений.

Ключевые слова: гестоз, новорожденный, перинатальное поражение ЦНС, цитокины.

Гестоз по-прежнему является актуальной проблемой современного акушерства и занимает ведущее место в структуре материнской заболеваемости и смертности. Частота его колеблется от 2 до 20 % и не имеет тенденции к снижению, несмотря на существенные достижения в изучении этиологии, патогенеза и разработку новых методов профилактики и лечения этого осложнения беременности [12]. Отрицательно влияя на состояние плода и новорожденного, гестоз может быть причиной развития серьёзной перинатальной патологии, в том числе и гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Прогнозирование и предупреждение этого заболевания становится возможным при понимании причины и характера изменений в организме больного младенца. В основе ишемии мозга у новорожденных лежит антенатальная гипоксия [9], как следствие нарушений в фетоплацентарном комплексе при гестозе. Универсальным индикатором всех патологических процессов, происходящих в организме плода на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, является иммунная система [2]. Важным информативным показателем состояния иммунной системы новорожденного ребёнка в периоде адаптации является уровень продукции цитокинов [11], которые являются связующим звеном между иммунитетом, гемостазом, гемопоэзом, ангиогенезом и неспецифической резистентностью организма [4]. Увеличение концентрации провоспалительных цитокинов может быть

диагностическим признаком гипоксических изменений в организме новорожденного [5, 10]. Влияние гипоксии на показатели системного воспаления нуждаются в тщательном исследовании [2].

Цель работы. Изучить особенности неврологической симптоматики и содержание ИЛ-1 α , ИЛ-6, ФНО α при перинатальных поражениях ЦНС гипоксически-ишемического генеза у новорожденных детей от матерей с гестозами различной тяжести.

Материалы и методы исследования. Мы обследовали 50 новорожденных, у матерей которых беременность осложнилась развитием гестоза. В зависимости от степени тяжести гестоза дети были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 16 младенцев от матерей с гестозом лёгкой степени тяжести, во 2-ю - 18 детей от матерей с гестозом средней степени, 3-ю группу составили 16 новорожденных, матери которых имели тяжёлый гестоз. Клиническая характеристика обследуемых детей представлена в таблице 1.

Таблица 1
Клиническая характеристика обследуемых детей

	Гестоз лёгкой степени (n=16)	Гестоз средней степени (n=18)	Гестоз тяжёлой степени (n=16)
Гестационный возраст, недель	37-41	35-41	35-41
Масса тела при рождении, грамм	3420 \pm 350	2740 \pm 435	2420 \pm 348
Длина, см	51 \pm 1,5	49 \pm 2,3	44 \pm 1,6
Пол: мальчики девочки	7 9	10 8	8 10
Оценка по шкале Апгар, баллы: 1-я минута 5-я минута	7,3 \pm 0,1 7,9 \pm 0,08	6,6 \pm 0,2 7,7 \pm 0,1	6,0 \pm 0,2 7,3 \pm 0,1

Детям по показаниям проводилось лабораторное и инструментальное обследование (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование головного мозга и органов брюшной полости), при выявлении патологических состояний назначалась антибактериальная, гемостатическая, инфузионная, седативная терапия.

Контрольную группу составили 15 новорожденных с физиологическим течением периода адаптации. Они не имели соматических, невро-

логических нарушений и были выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 4 - 5 суток жизни.

Для определения количества провоспалительных цитокинов использовалась сыворотка крови. Кровь забирали из вены пуповины после рождения, а также из периферической вены на 3-ий и 7-ой день жизни. Концентрацию интерлейкинов и ФНО α определяли твердофазным иммуноферментным методом двойных антител с использованием реактивов ТОО "Протеиновый контур" (С.-Петербург) [8].

Статистическую обработку данных проводили с вычислением средней арифметической (M), её ошибки (m), критерия Стьюдента - Фишера (t). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Состояние обследуемых младенцев в первые сутки жизни было расценено как среднетяжёлое у 32, тяжёлое - у 18 детей. Все они имели клинические симптомы перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС). Синдром угнетения ЦНС, отмеченный у 26 детей (52%), характеризовался снижением или отсутствием коммуникабельности, спонтанной двигательной активности, плавающими движениями глазных яблок, мышечной гипотонией, отсутствием или снижением рефлекс-

сов. Проявлениями синдрома гипервозбудимости у 24 детей (48%) были тремор, спонтанный рефлекс Моро, беспокойство, горизонтальный нистагм, косоглазие, повышенный мышечный тонус. Синдром внутрочерепной гипертензии манифестировал у 11 младенцев (22%) беспокойством, вскрикиваниями, тремором, сходящимся косоглазием, горизонтальным нистагмом, симптомом Грефе, выбуханием родничка и расхождением швов, гиперестезией. Судороги отмечались у 1 младенца в виде кратковременных тонико-клонических, у 2 - в виде парциальных. Вегетативные нарушения по типу гиперсимпатикотонии или гиперпарасимпатикотонии определялись у 13 детей (26%). Особенности неврологической симптоматики у обследуемых детей в зависимости от тяжести гестоза у их матерей демонстрирует таблица 2.

Результаты исследования содержания цитокинов в пуповинной крови выявили значительные нарушения (табл. 3).

Уровень ИЛ-1 α в пуповинной крови увеличивался по отношению к контрольной группе в 1,7 раза при гестозе лёгкой и 2 раза при гестозе средней степени. Дальнейшее прогрессирование осложнения сопровождалось наиболее выраженными изменениями: концентрация ИЛ-1 α в этом случае значительно превышала как показатель здоровых младенцев (в 3,5 раза), так и соответствующие показатели при менее тяжёлом течении гестоза.

Максимальным содержанием ИЛ-6 в пуповинной крови отличался гестоз средней степени:

Таблица 2
Неврологическая симптоматика у новорожденных от матерей с гестозами

Патологические синдромы	Новорожденные от матерей с гестозом лёгкой степени (n=16)	Новорожденные от матерей с гестозом средней степени (n=18)	Новорожденные от матерей с гестозом тяжёлой степени (n=16)
Синдром угнетения ЦНС	18% / 3	50% / 9	88% / 14
Синдром гипервозбудимости	82% / 13	50% / 9	12% / 2
Синдром внутрочерепной гипертензии	0	28% / 5	38% / 6
Судорожный синдром	0	6% / 1	13% / 2
Синдром вегетовисцеральных нарушений	18% / 3	28% / 5	31% / 5

Примечание: в числителе - относительные, в знаменателе - абсолютные значения.

Таблица 3

Уровень цитокинов в пуповинной крови у новорожденных от матерей с гестозами

Показатель	Контрольная группа (n=15)	Гестоз лёгкой степени (n=16)	Гестоз средней степени (n=18)	Гестоз тяжёлой степени (n=16)
ИЛ-1 α , пкг/мл	33,1 \pm 6,3	56,6 \pm 4,7 P1<0,05	72,1 \pm 4,1 P1<0,001 P2<0,05	114,8 \pm 8,5 P1<0,001 P2<0,001 P3<0,001
ИЛ-6, пкг/мл	38,4 \pm 5,1	54,6 \pm 5,4 P1<0,05	96,5 \pm 8,9 P1<0,001 P2<0,001	64,1 \pm 4,7 P1<0,001 P3<0,05
ФНО α , пкг/мл	53,4 \pm 5,4	173,3 \pm 15,2 P1<0,001	189,4 \pm 17,4 P1<0,001	219,2 \pm 11,2 P1<0,001 P2<0,05

Примечание: P1-достоверность различий по сравнению с новорожденными от физиологической беременности; P2 - достоверность различий по сравнению с лёгким гестозом; P3 - достоверность различий по сравнению с гестозом средней степени.

по отношению к аналогичному показателю контрольной группы уровень этого цитокина был увеличен в 2,5 раза. Нарастание тяжести патологии сопровождалось снижением уровня ИЛ-6 на 33,5%, хотя по сравнению с контрольной группой он оставался повышенным в 1,7 раза. Гестоз лёгкой степени в меньшей степени оказывал влияние на уровень исследуемого цитокина, который повышался на 40% по сравнению с группой контроля.

Концентрация ФНО α увеличивалась пропорционально нарастанию тяжести патологии и особенно высокой была при тяжёлом гестозе: в 4 раза больше по сравнению с показателями новорожденных от физиологической беременности.

Характер секреции ИЛ-1 α , ИЛ-6 и ФНО α у новорожденных на 3 день жизни в зависимости от тяжести гестоза у их матерей представлен в таблице 4.

Продукция ИЛ-1 α при среднетяжёлом и тяжёлом течении патологии заметно увеличивалась (в 4 раза по сравнению с контрольной группой), в то время как у новорожденных от матерей с лёгким гестозом не нарушалась.

Количество ИЛ-6 оставалось в пределах нормы при лёгком гестозе, повышалось у детей от матерей с гестозом средней и тяжёлой степени на 56% и 70% соответственно.

Уровень ФНО α увеличивался у всех обследуемых детей, максимальным был у новорожденных от матерей с гестозом тяжёлой степени, в 4 раза превышая показатель контрольной группы и в 1,5 раза - показатель детей от матерей с лёг-

ким и среднетяжёлым гестозом.

Исследование цитокинового статуса на 7-й день жизни продемонстрировало следующие нарушения (табл. 5).

Нами не было отмечено отклонений в содержании исследуемых цитокинов в периферической крови новорожденных на 7-е сутки жизни при лёгкой степени гестоза у их матерей.

У новорожденных, рождённых женщинами со среднетяжёлым гестозом, выявлено повышение концентрации ИЛ-1 α в 1,7 раза относительно контрольной группы. При дальнейшем прогрессировании патологии у матерей младенцы имели уровень ИЛ-1 α , превышающий показатель здоровых малышей и детей от матерей с гестозом средней степени в 4,5 и 2,7 раза соответственно.

Изменение секреции ИЛ-6 мы обнаружили только в группе новорожденных от матерей с гестозом тяжёлой степени: уровень цитокина у них повышался в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой.

Уровень ФНО α у детей на 7-е сутки жизни при среднетяжёлом гестозе у их матерей возрастал более чем в 1,5 раза относительно показателя здоровых младенцев. Наиболее заметное увеличение концентрации ФНО α отмечалось у новорожденных от матерей с гестозом тяжёлой степени: почти в 4 раза по отношению к контрольной группе, и в 2 раза по сравнению с показателем детей от матерей с гестозом средней степени.

Таким образом, в пуповинной крови новорожденных от матерей с гестозами выявлено уве-

Таблица 4

Цитокиновый статус у новорожденных детей от матерей с гестозами на 3-й день жизни

Показатель	Контрольная группа (n=15)	Гестоз лёгкой степени (n=16)	Гестоз средней степени (n=18)	Гестоз тяжёлой степени (n=16)
ИЛ-1 α , пкг/мл	54,6 \pm 4,5	63,6 \pm 6,7	220,6 \pm 15,7 P1<0,001 P2<0,001	252,1 \pm 13,2 P1<0,001 P2<0,001
ИЛ-6, пкг/мл	48,3 \pm 5,6	59,7 \pm 7,1	75,1 \pm 5,7 P1<0,05	82,8 \pm 7,5 P1<0,05 P2<0,05
ФНО α , пкг/мл	69,1 \pm 5,1	161,2 \pm 13,1 P1<0,001	201,6 \pm 12,3 P1<0,001 P2<0,05	276,6 \pm 19,9 P1<0,001 P2<0,001 P3<0,05

Примечание: P1-достоверность различий по сравнению с новорожденными от физиологической беременности; P2 -достоверность различий по сравнению с лёгким гестозом; P3 -достоверность различий по сравнению с гестозом средней степени.

Таблица 5

Цитокиновый статус у новорожденных детей от матерей с гестозами на 7-й день жизни

Показатель	Контрольная группа (n=15)	Гестоз лёгкой степени (n=16)	Гестоз средней степени (n=18)	Гестоз тяжёлой степени (n=16)
ИЛ-1 α , пкг/мл	66,2 \pm 6,1	69,3 \pm 5,7	112,4 \pm 8,2 P1<0,001 P2<0,001	302,2 \pm 20,2 P1<0,001 P2<0,001 P3<0,001
ИЛ-6, пкг/мл	45,1 \pm 6,7	51,1 \pm 6,8	58,2 \pm 7,7	66,8 \pm 6,3 P1<0,05
ФНО α , пкг/мл	74,4 \pm 6,4	71,2 \pm 5,6	126,4 \pm 10,6 P1<0,001 P2<0,001	287,7 \pm 18,1 P1<0,001 P2<0,001 P3<0,001

Примечание: P1-достоверность различий по сравнению с новорожденными от физиологической беременности; P2 -достоверность различий по сравнению с лёгким гестозом; P3 -достоверность различий по сравнению с гестозом средней степени.

лишение концентрации всех изучаемых цитокинов, в большей степени изменения касались уровня ФНО α . Снижение секреции ИЛ-6 при тяжёлом гестозе по сравнению со среднетяжёлым можно объяснить истощением резервных возможностей клеток, продуцирующих этот цитокин. Факт увеличения секреции провоспалительных цитокинов в пуповинной крови может явиться следствием повышенного их уровня в организме матери и в плацентарной ткани. В литературе имеются сведения о возможном переходе цитокинов через плаценту и проникновении в фетальную циркуляцию, и наоборот [10]. Полученные нами данные свидетельствуют о сохраняющейся гиперпродукции цитокинов на 3-й день жизни у новорожденных от матерей с тяжёлым и среднетяжёлым гестозом, в большей степени изменения касались уровня ФНО α и ИЛ-1 α . При лёгком течении патологии повышенным была только концентрация ФНО α . На 7-й день жизни у новорожденных от матерей с гестозом средней степени тяжести оставались высокими уровни ИЛ-1 α и ФНО α , а у младенцев от матерей с гестозом тяжёлой степени, кроме того, была увеличенной концентрация ИЛ-6.

Увеличение концентрации ИЛ-1 α , ИЛ-6, ФНО α в пуповинной крови может служить ранним диагностическим признаком гипоксических изменений в организме новорожденного и свидетельствует об участии данных иммуоцитокинов в патогенезе транзиторных нарушений гемодинамики в раннем периоде адаптации [10]. Причинно-следственная связь между высокой концентрацией ИЛ-1 α и ФНО α в сыворотке крови новорожденных и последующими осложнениями течения раннего периода адаптации в виде симптомов нарушения гемодинамики остаётся не до конца ясной [2]. Иммунные медиаторы играют особую роль в запуске реакций воспаления и нарушения микроциркуляции и проницаемости гематоэнцефалического барьера, участвуют в механизмах смерти и выживания нейронов [13]. Известно, что ИЛ-1 α и ФНО α являются ключевыми медиаторами микроглиальных нейроиммунных функций и вырабатываются локально в ответ на ишемизацию головного мозга [14]. Кроме того, высокий уровень ИЛ-1 α указывает, возможно, на интенсивность иммунологических реакций в организме ребёнка и является прогностическим критерием по развитию неврологических нарушений в раннем периоде адаптации [2]. Вероятно, антигенная нагрузка выше у новорожденных с патологией ЦНС. Высокие

концентрации ИЛ-1 α запускают иммунный ответ на возможное в условиях гипоксии повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и попадание в циркуляцию мозговых аутоантигенов, что может играть важную роль в патогенезе перинатального поражения ЦНС [3]. Вместе с тем, активация моноцитов может происходить за счёт других, не мозговых, антигенов. Высокий уровень ИЛ-1 α может явиться пусковым фактором воспалительных деструктивных реакций, приводящих к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера и предшествующих появлению неврологической симптоматики в раннем периоде адаптации [2]. Доказано, что ИЛ-1 α приводит к повышению продукции специфических протеаз и к развитию апоптоза [9].

ФНО α является интегративным медиатором, играющим важную роль в различных физиологических процессах и патофизиологических реакциях при острых и хронических поражениях ЦНС. При этом как чрезмерная, так и недостаточная продукция ФНО α может отражаться на функциональном состоянии ЦНС [19]. Избыточное образование ФНО α имеет, во-первых, прямой токсический эффект, а во-вторых, путём активации эндотелиально-лейкоцитарной адгезии молекул вызывает микроциркуляторное повреждение и васкулярную инфильтрацию с высвобождением цитотоксических факторов, активных форм кислорода и цитокинов. Следующие за этим реперфузия и реоксигенация повышают активность фосфолипазы А2 и вновь вызывают активацию эндотелиально-лейкоцитарной адгезии молекул [9]. Показано, что ФНО α имеет отношение к повреждению миелина и олигодендроцитов [15]. Однако ФНО α имеет и нейропротективные свойства, которые связаны, возможно, со стимуляцией антиоксидантных механизмов [16].

Исследования ИЛ-6 - мультифакториально-го протеина, продуцируемого активированными моноцитами, макрофагами, а также эндотелиальными клетками, при экспериментальной церебральной ишемии доказали его значимость в регуляции острофазового ответа и формировании инфарктных изменений наряду с ИЛ-1 α и ФНО α [17, 18].

Таким образом, выявленные нарушения свидетельствуют о важной роли провоспалительных цитокинов в патогенезе церебральных поражений у детей от матерей с гестозами. Изучение влияния гипоксии на функционирование иммунной системы новорожденного является чрезвычайно актуальной для решения вопросов профи-

лактики, диагностики и лечения заболеваний перинатального периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Возианов В.К. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства/ В.К. Возианов. - Киев: "Наукова думка", 1988.
2. Володин Н.Н. и др. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей/ Н.Н. Володин, М.В. Дегтярёва, А.С. Симбирцев // *International Journal on Immunorehabilitation*. - 2000. - Vol 2, N1. - P. 175-185.
3. Караганова Е.Я., Прогнозирование церебральных поражений у детей при ОПГ-гестозе/ Е.Я. Караганова, Р.И. Шалина // *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. - 1997. - №1. - С 20-23.
4. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови/ Б.И.Кузник. - Чита: "Поиск", 2001.
5. Малашхия Ю.А. Проблемы неврологической и иммунологической памяти и перспективы реабилитации/ Ю.И.Малашхия// *International Journal on Immunorehabilitation*. - 1996. - N2. - P.53-58.
6. Павлова Т.В.. Патоморфологические особенности фетоплацентарного барьера при гестозах/ Т.В. Павлова, Н.П. Григоренко, Л.А. Павлова// *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. - 1998. - №4. - С 33-36.
7. Фримель Д. Иммунологические методы/ Д. Фримель. - Москва: "Медицина", 1987.
8. Шабалов Н.П. Асфиксия новорожденных/ Н.П. Шабалов. - Москва: "МЕДпресс-информ", 2003.
9. Пальчик А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных/ А.Б.Пальчик. - Москва: "МЕДпресс-информ", 2006.
10. Дегтярёва М.В. Роль интерлейкина 1 и фактора некроза опухолей у новорожденных детей в норме и патологии/ М.В. Дегтярёва, Д.Н. Дегтярёв, Н.Н. Володин, Л.В. Ковальчук// *Педиатрия*. - 1996. - №1. - С. 93-97.
11. Актуальные проблемы неонатологии/ Под ред. Н.Н. Володина. - Москва: Издательский дом "Гэотар-Мед", 2004.
12. Л.Е. Мурашко Актуальные вопросы патологии родов, плода и новорожденного: Пособие для врачей/ Мурашко Л.Е. - Москва, 2003.
13. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга/ Е.И. Гусев, В.И Скворцова. - Москва: Медицина, 2001.
14. Yanagimoto S., Kinugawa H., Oe H. et al. *Cerebrovasc Dis*. - 1996. -№ 6. - P. 121.
15. Feuerstein G.Z., Liu T., Barone F.C. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. - 1994.- № 6. - P. 341-360.
16. Bruse A.J. Baling W., Kindy M.S. et al. *Nat Med*. - 1996. - № 2. - P. 788-794.
17. Hovard M.S. *Fundamental Immunology*/ M.S. Hovard, A. Miyajima, R. Coffman. - New York, 1993.
18. Akira S., Togo T., Kishimoto T. *Adv. Immunol*. - 1993. - Vol 54. - P. 1-78.
19. Probert L. TNF and related molecules: Trends in neuroscience and clinical application/ L. Probert, K. J. Selmaj// *Neuroimmunol*. - 1997. - № 2. - P. 113-117.