

УДК 618.3-06:616-053.35:616.831

Т.Е. Роголёва, Т.Е. Белокриницкая,
Т.Г. Короленко, Е.В. Мурикова, Г.Д. Лапердина
**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
РАЗВИТИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕ-
НИЙ ЦНС У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МА-
ТЕРЕЙ С ГЕСТОЗАМИ**

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

***Резюме.** Изучена роль системной воспалительной реакции в формировании перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозами. В периферической крови беременных с гестозами и в пуповинной крови их новорожденных увеличивалась концентрация провоспалительных цитокинов. Установлена корреляционная взаимосвязь уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α у младенцев от соответствующих показателей у их матерей. Выявлены нарушения гемостаза у обследуемых младенцев.*

***Ключевые слова.** Гестоз, новорожденный, перинатальное поражение ЦНС, цитокины, гемостаз.*

Гестоз относится к числу наиболее распространенных осложнений беременности и родов, оставаясь одной из основных причин перинатальной 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 [9]. У 60,8% детей, матери которых перенесли гестозы различной степени тяжести, выявлены различные неврологические нарушения и отклонения в развитии [5].

В настоящее время гестоз рассматривается с позиций синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), в основе формирования которого лежит системная воспалительная реакция (СВР) [8, 13]. СВР характеризуется активацией фагоцитов-макрофагов, гранулоцитов, эндотелиоцитов, тромбоцитов, что может иметь неблагоприятные последствия не только для матери, но и для развивающегося плода, а затем и новорожденного. Результатом престаимуляции макрофагов является повышение уровня цитокинов, являющихся связующим звеном между иммунитетом, гемостазом, гемопоэзом, ангиогенезом и неспецифической резистентностью организма [7]. Цитокины

играют важную роль в развитии различных патологических состояний [6]. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов может быть ключевым моментом, обуславливающим клиническое состояние ребёнка [1].

Цель работы. Изучить содержание цитокинов и параметры гемостаза у новорожденных с перинатальными постгипоксическими поражениями ЦНС от матерей с гестозами.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 50 матерей, беременность у которых осложнилась развитием гестоза различной степени тяжести, и 50 их новорожденных. Возраст матерей варьировал от 16 до 40 лет, срок гестации - от 35 до 41 недель. У всех беременных диагностирована фетоплацентарная недостаточность различной степени тяжести и хроническая внутриутробная гипоксия плода. Вес обследуемых детей колебался от 1500 гр. до 4200 гр., мальчиков было 48% (24), девочек - 52% (26). Все они имели клинические симптомы перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза. Церебральная ишемия I степени диагностирована у 34 новорожденных (68%), II степени - у 13 детей (26%), III степени - у 3 пациентов (6%). В зависимости от степени тяжести гестоза матери и новорожденные были разделены на 6 групп. В 1-ю группу вошли 16 беременных с гестозом лёгкой степени тяжести, во 2-ю - 16 их новорожденных, к 3-й группе отнесены 18 матерей с гестозом средней степени, 4-ю группу составили 18 их детей, в 5-ю группу вошли 16 беременных, у которых течение гестоза было тяжёлым, в 6-ю - их дети (18 человек). Контрольная группа состояла из 15 женщин, беременность и роды у которых протекали без осложнений, и 15 их новорожденных, не имеющих отклонений в течение периода адаптации. Возраст матерей варьировал от 18 до 36 лет, первородящими были 9 из них, рожали повторно - 6. Срок гестации колебался от 36 до 40 недель.

У всех пациентов исследовали концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α в сыворотке крови. Забор крови у матерей проводился перед родоразрешением, у новорожденных для исследования использовалась кровь из вены пуповины. Содержание провоспалительных цитокинов определяли твердофазным иммуноферментным методом двойных антител с использованием реактивов ТОО "Протеиновый контур" (С.-Петербург) [10].

Для оценки коагуляционного гемостаза у новорожденных на 2-й день жизни определяли время свёртывания крови (ВСК), тромбиновое вре-

мя (ТВ), протромбиновое время (ПВ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген.

Статистическую обработку данных проводили с вычислением средней арифметической (M), её ошибки (m), критерия Стьюдента - Фишера (t). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. При корреляционном анализе использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение. У беременных с гестозами отмечалась гиперпродукция всех изучаемых цитокинов (таблица 1). Концентрация ИЛ-1 β и ИЛ-6 максимальной была у пациенток с гестозом средней степени, значительно превышая показатель контрольной группы ($p < 0,001$). Количество ФНО α увеличивалось по мере нарастания тяжести осложнения, самый высокий уровень цитокина зарегистрирован при тяжёлом гестозе (в 5 раз выше аналогичного значения у здоровых беременных, $p < 0,001$).

Полученные результаты в основном согласуются с данными других авторов [2, 12], которые также описали значительное повышение концентрации медиаторов иммунного ответа при гестозах. Выявленные нами изменения отражают картину системного воспаления.

Дисбаланс цитокинов при гестозах может служить индикатором системных иммунных расстройств как в организме матери, так и плода. При исследовании пуповинной крови выявлены значительные нарушения продукции провоспалительных цитокинов в зависимости от тяжести гестоза (таблица 2).

Прогрессирование осложнения у матерей сопровождалось нарастанием продукции ИЛ-1 β , при тяжёлом гестозе концентрация цитокина превышала показатель здоровых младенцев в 3,5 раза ($p < 0,05$).

Максимальным содержанием ИЛ-6 в пуповинной крови отличался гестоз средней степени: по отношению к аналогичному показателю контрольной группы уровень этого цитокина был увеличен в 2,5 раза ($p < 0,001$). При нарастании тяжести патологии уровень ИЛ-6 снижался ($p < 0,001$), хотя по сравнению с контрольной группой оставался высоким ($p < 0,001$). Уменьшение продукции ИЛ-6 при тяжёлой патологии имело место и у беременных с гестозом.

Концентрация ФНО α нарастала пропорционально прогрессированию патологии и особенно высокой была при тяжёлом гестозе (219,2 \pm 11,2 пкг/мл), в 4 раза увеличиваясь по сравнению с

Таблица 1

Цитокиновый статус у беременных с гестозами

Показатель	Контрольная группа (n=15)	Гестоз лёгкой степени (n=16)	Гестоз средней степени (n=18)	Гестоз тяжёлой степени (n=16)
ИЛ-1 β , пкг/мл	85,5 \pm 6,2	153,8 \pm 15,2 $p_1 < 0,05$	342,5 \pm 26,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	206,8 \pm 20,3 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
ИЛ-6, пкг/мл	49,2 \pm 7,1	98,2 \pm 10,5 $p_1 < 0,05$	180,3 \pm 17,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	111,3 \pm 10,4 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$
ФНО α , пкг/мл	57,3 \pm 8,6	139,8 \pm 14,7 $p_1 < 0,05$	251,2 \pm 25,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	310,6 \pm 23,5 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание:

p_1 - достоверность различий по сравнению с физиологической беременностью;

p_2 - достоверность различий по сравнению с лёгким гестозом;

p_3 - достоверность различий по сравнению с гестозом средней степени

показателем новорожденных от физиологической беременности ($p < 0,001$).

Таким образом, в пуповинной крови новорожденных от матерей с гестозами выявлено увеличение концентрации всех изучаемых цитокинов, в большей степени изменения касались уровня ФНО α . Снижение секреции ИЛ-6 при тяжёлом гестозе по сравнению со среднетяжёлым отчасти можно объяснить истощением резервных возможностей клеток, продуцирующих этот цитокин.

Факт увеличения содержания 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 [4]. Продуцентом цитокинов в пуповинной крови могут быть также моноциты, попавшие туда из материнской циркуляции [14]. Кроме того, системная воспалительная реакция при гестозах может развиваться не только у беременной, но и в организме плода. В литературе описана активация моноцитов в пуповинной крови при преэклампсии [14, 16]. И, наконец, универсальность иммунных механизмов является причиной того, что увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в пуповинной крови может явиться неспецифической реакцией в ответ на гипоксию [1].

Учитывая данные литературы и результаты,

Таблица 2

Уровни 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 β , пкг/мл	33,1 \pm 6,3	56,6 \pm 4,7 $p_1 < 0,05$	72,1 \pm 4,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	114,8 \pm 8,5 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
ИЛ-6, пкг/мл	38,4 \pm 5,1	54,6 \pm 5,4 $p_1 < 0,05$	96,5 \pm 8,9 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	64,1 \pm 4,7 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$
ФНО α , пкг/мл	53,4 \pm 5,4	173,3 \pm 15,2 $p_1 < 0,001$	189,4 \pm 17,4 $p_1 < 0,001$	219,2 \pm 11,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$

Примечание:

p_1 - достоверность различий по сравнению с новорожденными от физиологической беременности;

p_2 - достоверность различий по сравнению с лёгким гестозом;

p_3 - достоверность различий по сравнению с гестозом средней степени.

полученные нами в процессе исследования, мы попытались определить корреляционные связи между содержанием цитокинов в периферической крови беременных с гестозами и в пуповинной крови их новорожденных детей. Выявлена прямая корреляционная зависимость уровней ИЛ-1 β ($r = 0,60$), ИЛ-6 ($r = 0,72$), и ФНО α ($r = 0,84$) у младенцев от соответствующих показателей у их матерей ($p < 0,05$), что ещё раз подчёркивает факт значимости нарушений цитокинового статуса у беременных с гестозами для развития аналогичных изменений в организме плода.

Известно, что цитокины участвуют в регуляции системы гемостаза [7].

На следующем этапе мы исследовали параметры гемостаза у обследуемых новорожденных (таблица 3). Нами выявлено статистически значимое укорочение времени свёртывания крови у младенцев от матерей со среднетяжёлым гестозом относительно группы сравнения.

Протромбиновое время у новорожденных от матерей с тяжёлым течением гестоза удлинялось на 40% относительно контрольной группы ($p < 0,001$).

Количество фибриногена у детей от матерей с гестозом лёгкой и средней степени увеличивалось ($p < 0,05$) по сравнению с показателем здоровых детей.

Таблица 3

Показатели гемостаза у новорожденных детей от матерей с гестозами

Показатель	Контрольная группа (n=15)	Гестоз лёгкой степени (n=16)	Гестоз средней степени (n=18)	Гестоз тяжёлой степени (n=16)
ВСК, сек	445 \pm 23	408 \pm 18	330 \pm 22 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	492 \pm 24 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
ТВ, сек	23,3 \pm 1,4	25,4 \pm 0,8	26,4 \pm 1,2	26,5 \pm 1,4
ПВ, сек	14,4 \pm 0,4	15,3 \pm 0,5	15,6 \pm 0,6	20,2 \pm 0,5 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
АЧТВ, сек	38,4 \pm 1,2	32,6 \pm 0,6 $p_1 < 0,001$	30,5 \pm 0,8 $p_1 < 0,001$	52,2 \pm 1,8 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Фибриноген, г/л	2,6 \pm 0,3	3,4 \pm 0,2 $p_1 < 0,05$	3,7 \pm 0,3 $p_1 < 0,05$	2,4 \pm 0,4 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примечание:

p_1 - достоверность различий по сравнению с новорожденными от физиологической беременности;

p_2 - достоверность различий по сравнению с лёгким гестозом;

p_3 - достоверность различий по сравнению с гестозом средней степени.

Отмечено укорочение ($p < 0,001$) активированного парциального тромбопластинового времени у новорожденных от матерей с гестозом лёгкой и средней степени по сравнению с физиологическими значениями ($p < 0,001$), в то время как у младенцев от матерей с гестозом тяжёлой степени АЧТВ удлинялось относительно всех сравниваемых групп ($p < 0,001$).

Таким образом, у новорожденных от матерей с лёгким и среднетяжёлым гестозом имеется склонность к гиперкоагуляции, а при тяжёлой патологии у матерей их младенцы имели лабораторные признаки гипокоагуляции.

Тромбогеморрагические расстройства часто сопутствуют развитию постгипоксического синдрома и являются серьёзным осложнением тяжёлых форм неонатальной патологии [11].

Действие цитокинов на гемостаз осуществляется, в основном, через сосудистую стенку. Цитокины являются ведущими сигнальными молекулами, обеспечивающими специфический и неспецифический ответ эндотелиоцитов. Эндотелиальные клетки являются одновременно продуцентами и эффекторами ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО [7]. Показано, что при заболеваниях, сопровождающихся повышением содержания ИЛ-1 или ФНО, развивается гиперкоагуляция, связанная с

повышением прокоагулянтных и подавлением антикоагулянтных свойств сосудистого эндотелия [2].

Таким образом, полученные результаты позволяют судить о развитии системной воспалительной реакции не только у беременных с гестозами, но и у их младенцев.

Выводы:

1. У беременных с гестозами и в пуповинной крови их новорожденных повышена концентрация ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, причём выраженность нарушений цитокинового статуса у детей определяется степенью тяжести осложнения у их матерей.
2. Установлена корреляционная взаимосвязь уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α у младенцев от соответствующих показателей у их матерей.
3. Повышение концентрации цитокинов и нарушения коагуляционного гемостаза у новорожденных от матерей с гестозами свидетельствует о развитии у них системной воспалительной реакции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные проблемы неонатологии/ Под ред. Н.Н. Володина. - М.: Издательский дом "Гэотар-Мед", 2004. - 446 с.
2. Витковский Ю.А., Белокриницкая Т.Е., Кузник Б.И. О возможной роли цитокинов и нейтрофилов в патогенезе хронического ДВС-синдрома у беременных с поздним гестозом // *Акушерство и гинекология*. - 1998. - №3. - С. 13-15.
3. Володин Н.Н., Дегтярёва М.В., Симбирцев А.С. и др. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей // *International Journal on Immunorehabilitation*. - 2000. - Vol. 2, № 1. - P. 175-185.
4. Дегтярёва М.В., Дегтярёв Д.Н., Володин Н.Н. Роль интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей у новорожденных детей в норме и патологии // *Педиатрия*. - 1996. - №1. - С. 93-97.
5. Караганова Е.Я., Шалина Р.И. Прогнозирование церебральных поражений у детей при ОПГ-гестозе // *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. - 1997. - №1. - С. 20-23.
6. Кетлинский С.А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета // *Иммунология*. - 1995. - №3. - С. 30-44.
7. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. - Чита: ООО "Типография газеты "Ваша реклама", 2004. - 336 с.
8. Медвинский И.Д. Синдром системного воспалительного ответа при гестозе // *Вестник интенсивной терапии*. - 2000. - №1. - С. 21-24.
9. Мурашко Л.Е. Актуальные вопросы патологии родов, плода и новорожденного: Пособие для врачей/ Л.Е. Мурашко. - Москва, 2003. - 141 С.
10. Фримель Д. Иммунологические методы. - М.: Медицина, 1987. - 472 С.
11. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного // *Педиатрия*. - 2000. - №3. - С. 84-91.
12. Щербавская Э.А. Изменение цитокинового профиля как адаптационный процесс в ходе прогрессирования гестоза // *Проблемы репродукции*. - 2003. - №3. - С. 49-53.
13. Broughton Pipkin F. Defining preeclampsia - the problems and the pitfalls // *New approaches in terminology, prevention and therapy of hestosis: Book of abstracts, first international symposium*. - Moscow, 1997. P. 13-16.
14. Brune T., Koch H.G., Plumpe U. et al. Effect of pathological perinatal conditions on the maternofetal transfer of mononuclear cells // *Fetal Diagn. Ther.* - 2002. - Vol. 17, №2. - P. 110-114.
15. Bujold E., Chaiworapongsa T., Romero R. et al. Neonates born to pre-eclamptic mothers have a higher percentage of natural killer cells (CD3-/CD56+16+) in umbilical cord blood than those without pre-eclampsia // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* - 2003. - Vol. 14, № 5. - P. 289-290.
16. Tamiolakis D., Venizelos L., Lambropoulou M. et al. Altered intrahepatic hematopoiesis in neonates from women with pregnancy induced hypertension/preeclampsia // *Acta Medica*. - 2004. Vol. 47, №2. - P. 119-123.