



- nervosa: neuropsychopharmacologic rationale and evidence from controlled trials / T.D. Brewerton // Curr. Psychiatry Rep. 2012. - №14(4). - P. 398-405.
7. What potential role is there for medication treatment in anorexia nervosa? / S.J. Crow, J.E. Mitchell, J.D. Roerig, K. Steffen K. // Int. J. Eat. Disord. - 2009. - Vol. 42, №1. - P. 1-8.
8. Роль нейропептида Y в патогенезе репродуктивных расстройств у пациенток с нервной анорексией / В.О. Андреева, Л.Ю. Шабанова, Е.В. Зинкина, А.А. Андреева // Российский Вестник акушера-гинеколога. - 2008. - Том. 8, № 3. - С. 20-24.
9. Outcome in anorexia nervosa adult patients: a 13-year follow-up in 484 patients. / D. Rigaud, H. Pennacchio, C. Bizeul, V. Reveillard et al. // Diabetes Metab. - 2011. - Vol. 37, №4. - P.305-11.

ПОСТУПИЛА 04.08.2014

УДК616.83-0.53.3-06:618.36-005.4

М.А. Левкович, В.А. Линде, Т.Г. Плахотя

## ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС ОТ МАТЕРЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Ростовский НИИ акушерства и педиатрии*

*Россия, 344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: xlma@mail.ru.*

Цель: изучение цитокинового статуса у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС от матерей с плацентарной недостаточностью.

Материалы и методы: было обследовано 95 новорожденных от матерей с ХПН. Контрольная группа – новорожденные от матерей с физиологическим течением беременности и родов (n = 19). Определение в пуповинной крови новорожденных уровня IL-6, TNF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-4 проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов “Цитокин”, Санкт-Петербург.

Результаты: для детей с ранней манифестацией перинатального поражения ЦНС от матерей с декомпенсированной ХПН характерно повышение в пуповинной крови уровней IL-6, IL-1β, TNF-α, IFN-γ. Для детей отсроченной манифестацией перинатального поражения ЦНС от матерей с декомпенсированной ХПН характерно повышение уровня IL-6, TNF-α, IL-4, IFN-γ. Для детей, с отсроченной манифестацией перинатального поражения ЦНС от матерей с компенсированной ХПН характерно повышение уровня IL-4, IFN-γ, IL-6. Заключение: развитие перинатального поражения ЦНС у новорожденных от матерей с ХПН сопряжено с нарушением цитокинового баланса в пуповинной крови с тенденцией направленности по Th1-типу, что способствует формированию воспалительного режима иммунорегуляции.

*Ключевые слова:* плацентарная недостаточность, перинатальное поражение ЦНС, новорожденные.

М.А. Levkovich, V.A. Linde, T.G. Plakhotya

## INDICATORS OF CYTOKINE STATUS IN INFANTS WITH PERINATAL CNS DAMAGE TO MOTHERS WITH CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY

*Rostov research Institute of obstetrics and Pediatrics*

*43 Mechnikova st., Rostov-on-don, 344012, Russia. E-mail: xlma@mail.ru*

Purpose: the study of cytokine status in infants with perinatal CNS damage from mothers with placental insufficiency.

Materials and methods: were examined 95 newborns from mothers with chronic kidney disease. Control group - newborns from mothers with physiological pregnancy and childbirth (n = 19). The definition in the cord blood of newborns level of IL-6,



TNF-alpha, IFN-g, IL-1 $\beta$ , IL-4 were performed by the method of enzyme immunoassay with the use of diagnostic kits "Cytokine", St. Petersburg.

Results: for children from an early manifestation of perinatal Central nervous system from mothers with decompensated chronic kidney failure, by the increase in cord blood levels of IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF-alpha, IFN-g. For children delayed manifestation of perinatal Central nervous system from mothers with asthma, chronic kidney failure, by the increase in the level of IL-6, TNF-alpha, IL-4, IFN-g. For children, delayed manifestation of perinatal Central nervous system from mothers with compensated chronic kidney failure, by the increase in the level of IL-4, IFN-g, IL-6.

Summary: the development of perinatal CNS damage in newborns from mothers with chronic kidney disease associated with the violation of cytokine balance in cord blood, with a tendency to focus on Th1-type, which promotes the formation of inflammatory mode immune regulation.

Keywords: placental insufficiency, perinatal CNS, newborns.

## Введение

**П**роблема гипоксии плода и новорожденного является актуальной, что обусловлено высокой частотой данной патологии, на долю которой приходится до 80% всех неврологических заболеваний детского возраста, характеризующихся инвалидизацией и социальной дезадаптацией детей [1,2].

В этом аспекте особенно важное значение имеет хроническая плацентарная недостаточность (ХПН), которая будучи частым осложнением беременности (от 14 до 22%) сопровождается комплексом нарушений транспортной, трофической и метаболической функций плаценты и связанной с этим хронической гипоксией плода [3,4]. При плацентарной недостаточности происходит нарушение иммунобиологических взаимодействий в системе мать-плацента-плод, инициируется запуск каскада патологических процессов, развитие которых может приводить, с одной стороны, к гибели нервных клеток, а с другой вызывать различные иммунологические сдвиги [5].

На основании современных и высокоинформативных методов доказана взаимосвязь иммунной системы и центральной нервной системы [6,7].

Становление системы иммунитета новорожденного начинается с первых недель внутриутробного развития. К моменту рождения иммунная система новорожденного имеет целый ряд особенностей, многие из которых определяются не столько ее незрелостью в онтогенезе, сколько тем что она носит следы пренатального периода развития, когда активация факторов иммунокомпетентной системы плода физиологически невыгодна и подавляется иммунной системой матери. Отдельные звенья защитных механизмов иммунитета, а также реакция на антигенную стимуляцию у новорожденных имеют существенные отличия от взрослого организма. Высокий иммуносупрессорный потенциал, обусловленный, в основном, гормонометаболическими влияниями, предотвращает полноценное развитие иммунного ответа. На иммунореактивность плода, тестируемую в реакциях оценки иммунного статуса, существенным образом влияют факторы иммунной системы матери [8].

Нервная, иммунная и сосудистая системы являются компонентами единой системы и выполняют совместную функцию сохранения динамического гомеостаза в организме. При гипоксии мозга вследствие деятельности сложного каскада микроциркуляторно-клеточных реакций происходит нарушение гематоэнцефалического барьера, что способствует проникновению в кровь не

только нейроспецифических белков, но и других крупномолекулярных соединений.

Важным информативным показателем состояния иммунной системы новорожденного в период адаптации является уровень продукции цитокинов, которые, являясь связующим звеном между иммунитетом, гемостазом, гемопоэзом, ангиогенезом и неспецифической резистентностью организма, выступают в роли регуляторов всех основных этапов жизнедеятельности. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов может быть ключевым моментом, обуславливающим клиническое состояние ребенка. В постнатальной адаптации иммунной системы новорожденных одним из ведущих механизмов является активация системы цитокинов, продуцируемых как иммунокомпетентными клетками, так и клетками головного мозга - астроцитами [9]. Цитокины TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , участвующие в регуляции иммунного ответа могут стимулировать или ингибировать иммунные реакции, выступая как нейроиммунотенотуляторы. Гипоксия является триггером активации каскада провоспалительных цитокинов.

Особенности функционирования цитокиновой сети стимулируемого ею гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы являются маркером тяжести гипоксического состояния, отражают иммунологическую реактивность ребенка. Повышение синтеза провоспалительных цитокинов может привести к усилению процессов коагуляции, тромбоза и воспаления. Таким образом, процессы воспаления могут быть частью этиопатогенеза перинатального поражения ЦНС [10].

Цель исследования - изучение цитокинового статуса у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС от матерей с плацентарной недостаточностью.

## Материалы и методы

Для решения поставленных задач на базе Ростовского НИИ акушерства и педиатрии было проведено комплексное обследование 114 беременных. Разделение беременных на клинические группы проводилось с учетом варианта течения хронической плацентарной недостаточности, на основании классификации, приведенной в Национальном руководстве по акушерству (2013). Все обследованные были разделены на клинические группы: I-я группа - пациентки с беременностью, осложненной плацентарной недостаточностью (декомпенсированная форма I-II степени), (n = 61). II-я группа - пациентки с беременностью, осложненной плацентарной недостаточностью (компенсированная форма), (n = 34). С учетом



сроков клинической манифестации церебральной патологии у их новорожденных обследуемые были разделены на подгруппы Ia – перинатальное поражение ЦНС, клинически выявляемые с рождения), (n = 35). Ib – перинатальное поражение ЦНС, клинически выявляемые через 1 месяц после рождения (n = 26). IIa – перинатальное поражение ЦНС, клинически выявляемые через 1 месяц после рождения (n = 18). IIb – условно-здоровые дети при рождении и отсутствием неврологической симптоматики в дальнейшем (n = 16). Контрольная группа – пациентки с физиологическим течением беременности и родов (n = 19).

Определение в пуповинной крови новорожденных уровня IL-6, TNF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-4 проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов “Цитокин”, Санкт-Петербург. При определении статистической обоснованности различия исследуемых групп применялся критерий Манна-Уитни и Вилкоксона при максимально допустимом уровне ошибки первого рода  $p=0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

В пуповинной крови новорожденных в подгруппе Ia содержания IL-1β превысило показатели контрольной группы в 2,1 раз ( $62,5 \pm 14,8$  пг/мл против  $30 \pm 11,1$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). При сравнении показателей в подгруппах I группы не было выявлено достоверных различий. Повы-

шение уровня IL-1β может являться пусковым фактором воспалительных деструктивных реакций, приводящих к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера и появлению ранней неврологической симптоматики.

В подгруппах с отсроченной манифестацией перинатального поражения ЦНС отмечено повышение IL-1β, однако достоверных различий по сравнению с контрольной группой не выявлено. Цитокинопосредованная воспалительная реакция играет важную роль в каскаде процессов, приводящих к гипоксически-ишемическому поражению мозга.

С помощью анализа результатов исследования содержания IL-6 удалось установить следующие факты: в пуповинной крови у новорожденных в подгруппах Ia, Ib и IIa по сравнению с контрольной группой выявлено достоверное повышение IL-6 ( $104,6 \pm 32,9$  пг/мл,  $82,2 \pm 16$  пг/мл и  $58,4 \pm 10,4$  пг/мл против  $9,4 \pm 2,6$  пг/мл, соответственно,  $p < 0,05$ ).

Наиболее высокий уровень IL-6 зафиксирован у новорожденных с ранней манифестацией перинатального поражения ЦНС, родившихся от женщин с декомпенсированной ХПН, что превышало показатели контрольной группы в 11,1 раз.

При сравнении показателей в подгруппах отмечено, что уровень IL-6 в подгруппе IIa превысил показатели в подгруппе IIb в 5,6 раз ( $58,4 \pm 10,4$  пг/мл против  $10,4 \pm 5,1$  пг/мл,  $p < 0,05$ ).

Таблица 1

### Содержание про и противовоспалительных цитокинов в пуповинной крови новорожденных исследуемых групп

| пг/мл | Клинические группы |                   |                          |                 |                 |
|-------|--------------------|-------------------|--------------------------|-----------------|-----------------|
|       | Ia(n=35)           | Ib(n=26)          | IIa(n=18)                | IIb(n=16)       | Контроль (n=19) |
| IL-6  | $104,6 \pm 32,9^*$ | $82,2 \pm 16^*$   | $58,4 \pm 10,4^* \Delta$ | $10,4 \pm 5,1$  | $9,4 \pm 2,6$   |
| TNF-α | $105,3 \pm 36,2^*$ | $70,9 \pm 17,8^*$ | $60,7 \pm 19,5$          | $48,6 \pm 13$   | $36,6 \pm 7,8$  |
| IL-1β | $62,5 \pm 14,8^*$  | $42 \pm 6,6$      | $42,8 \pm 11,4$          | $35,3 \pm 14,4$ | $30 \pm 11,1$   |
| IL-4  | $18,1 \pm 6,2$     | $28,4 \pm 6,6^*$  | $25,6 \pm 3,6^*$         | $23,8 \pm 8,8$  | $15 \pm 0,8$    |
| IFN-γ | $62,8 \pm 15^*$    | $46,9 \pm 3,9^*$  | $44,6 \pm 4,2^* \Delta$  | $28,6 \pm 5,4$  | $18,9 \pm 3$    |

\*достоверность различий по сравнению с контролем ( $<0,05$ )

▲ достоверность различий между Ia и Ib подгруппой ( $<0,05$ )

Δ достоверность различий между IIa и IIb подгруппой ( $<0,05$ )

TNF-α усиливает постишемическое повреждение мозга, оказывая провоспалительное и прокоагулянтное действие на эндотелий, что ведет к нарушению микроциркуляции. Биологический эффект данного цитокина выражается в прогрессировании гипоксии, стимулировании синтеза других цитокинов и проникновении лейкоцитов в очаг ишемии. При декомпенсированной ХПН (подгруппы Ia и Ib) уровень TNF-α в пуповинной крови превышал показатели контрольной группы в 2,9 раз и в 1,9 раз соответственно ( $105,3 \pm 36,2$  пг/мл и  $70,9 \pm 17,8$  пг/

мл против  $36,6 \pm 7,8$  пг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ), а при компенсированной форме ХПН не было выявлено статистически значимых отличий показателей пуповинной крови между подгруппами.

При исследовании уровня IFN-γ было обнаружено достоверное повышение его содержания в пуповинной крови новорожденных при различных формах ХПН, наиболее высокие показатели отмечены в подгруппе Ia ( $62,8 \pm 15$  пг/мл), которые превышали показатели контроля и подгруппы Ib в 3,3 и 1,4 раза соответственно, ( $p < 0,05$ ).



В полученных результатах содержание IL-4 в пуповинной крови было выше в подгруппах новорожденных с отсроченной манифестацией перинатального поражения ЦНС от матерей как с декомпенсированной, так и компенсированной ХПН, по сравнению с контрольной группой. Показатели IL-4 в подгруппе Ib превысили показатели контрольной группы в 1,8 раз, а показатели в подгруппе IIa были выше, чем в контрольной группе в 1,7 раз ( $28,4 \pm 6,6$  пг/мл и  $25,6 \pm 3,6$  пг/мл против  $15 \pm 0,8$  пг/мл, соответственно,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, для детей с ранней манифестацией перинатального поражения ЦНС от матерей с декомпенсированной ХПН, характерно повышение в пуповинной крови уровней IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ . Для детей отсроченной манифестацией перинатального поражения ЦНС от матерей с декомпенсированной, ХПН, характерно повышение уровня IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-4, IFN- $\gamma$ . Для детей, с отсроченной манифестацией перинатального поражения ЦНС от матерей с компенсированной ХПН, характерно повышение уровня IL-4, IFN- $\gamma$ , IL-6.

У детей без перинатального поражения ЦНС от матерей с компенсированной ХПН, параметры цитокинового статуса не отличались от таковых в контрольной группе.

### Заключение

Развитие перинатального поражения ЦНС у новорожденных от матерей с плацентарной недостаточностью сопряжено с нарушением цитокинового баланса в пуповинной крови с тенденцией направленности по Th1-типу, что способствует формированию воспалительного режима иммунорегуляции.

Изучение цитокинового статуса у новорожденных от матерей с плацентарной недостаточностью позволит разработать ранние (доклинические) иммунологические критерии ранней диагностики данной патологии, что даст возможность своевременно формировать группы риска и будет способствовать снижению тяжести течения церебральной патологии у данного контингента детей.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Петрухин А.С. Детская неврология: в 2-х т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 845 с.
2. Grivell R.M., Reilly A.J., Oakey H. et al. Maternal and infant outcomes by onset of labour at term: a population-based cohort study // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2012. – Vol. 91, N 2. – P. 198-203.
3. Краснополский В.И., Логутова Л.С., Петрухин В.А. и др. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2008. – № 5. – С. 87-95.
4. Серов В.Н. Диагностика и лечение плацентарной недостаточности // *РМЖ.* – 2008. – С. 35-40.
5. Беликова М.Э. Особенности иммунного статуса у новорожденных детей // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2005. – № 1. – С. 50-51.
6. Рогалева Т.Е., Терешков П.П., Федосеева Т.А., Макарова Н.А. Роль цитокинов в развитии церебральных поражений у новорожденных от матерей с гестозами // *Забайкальский медицинский вестник.* – 2007. – № 2. – С. 21-25.
7. McAdams R.M. The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury // *Neurol. Res. Int.* – 2012. – Vol. 2012. – 561494. doi: 10.1155/2012/561494.
8. Сухих Г.Т., Вихляева Е.М., Ванько Л.В. и др. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии // *Акушерство и гинекология.* – 2008. – № 5. – С. 3-7.
9. Shalak L.F., Perlman J.M. Infection markers and early signs of neonatal encephalopathy in the term infant // *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews.* – 2002. – Vol. 8, N 1. – P. 14-19.
10. Li M., Huang S.J. Innate immunity, coagulation and placenta-related adverse pregnancy outcomes // *Thrombosis Research.* – 2009. – Vol. 124, N. 6. – P. 656-662.

ПОСТУПИЛА: 08.09.2014