

РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНИХ ТА НАУКОВО-ДОСЛІДНИХ РОБІТ RESULTS THESIS AND SCIENTIFIC-RESEARCH

УДК: 618.8.612.82-037-053.31

DOI: 10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.3

ПРОЗАПАЛЬНІ ЦИТОКІНИ (ІЛ-6, ФНП-А)
ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ ЧИННИК
ВАЖКОСТІ УРАЖЕННЯ МОЗКУ
У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

О. С. Яблонь, Т. В. Бондаренко

Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова МОЗ України
(м. Вінниця, Україна)

Резюме

Вступ. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) доношених новонароджених призводить до несприятливих віддалених наслідків та порушує якість життя дитини та цілої родини.

Мета дослідження. Встановити зв'язок між рівнем прозапальних цитокінів, досліджених у перший тиждень життя дітей з ГІЕ, та віддаленими несприятливими наслідками.

Матеріали та методи дослідження. Під спостереженням знаходились 40 доношених новонароджених дітей з ГІЕ. Середній термін гестації становив $39,1 \pm 1,9$ тижнів гестації. Вага при народженні 3290 ± 454 г, зріст $51,6 \pm 2,96$ см. Групу контролю склали 20 практично здорових новонароджених. У віці 3 днів були отримані зразки крові, в яких досліджувався вміст інтерлейкінів твердофазним імуноферментним методом, використовуючи набори фірми «ПроКон». Стан здоров'я оцінювали у віці 12 місяців. Віддаленими несприятливими наслідками ГІЕ вважали дитячий церебральний параліч, затримку психомоторного розвитку, гідроцефалію, епісиндром.

Результати дослідження. Всі діти народилися в стані асфіксії від вагітності, яка мала патологічний перебіг, і отримали невідкладну допомогу відповідно до сучасних протокольних рекомендацій. За результатами катamnестичного спостереження встановлено, що у віці 12 місяців 14 дітям була призначена соціальна допомога по інвалідності, що склало 35 %. Причинами інвалідності були дитячий церебральний параліч у 9 дітей (22,5 %), гідроцефалія – у 3 дітей (7,5 %), епісиндром – у 2 дітей (5 %). 8 дітей на першому році життя мали затримку психомоторного розвитку та синдром рухових порушень, що склало 20 % дітей з ГІЕ. Розвиток решти 18 (45 %) пацієнтів основної групи відбувався відповідно до фізіологічних закономірностей і у віці 12 місяців вони не мали несприятливих наслідків ГІЕ. Показник інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у новонароджених з ГІЕ становив $76,32 \pm 20,3$ нг/л і достовірно перевищував значення цього цитокіну у дітей контрольної групи ($p < 0,05$). Показник фактора некрозу пухлин - альфа (ФНП-а) був $336,37 \pm 79,3$ нг/л, що достовірно вище показника здорових новонароджених ($p < 0,05$). Подальший аналіз показників цитокінів був проведений у групах дітей, сформованих у залежності від наслідків ГІЕ. Вміст ІЛ-6 у дітей-інвалідів був у 3 рази вищим, ніж у дітей з ГІЕ без несприятливих віддалених наслідків. Показник ФНП-а в цих групах був вищим на 30 %. Аналіз оцінки специфічності та чутливості показника вмісту ІЛ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді для прогнозування несприятливих віддалених наслідків ГІЕ за допомогою ROC-кривих показав, що площа AUC під ROC-кривою склала 0,759 [95 % ДІ 0,579-0,939]. Точка відсічки знаходиться на рівні 27,8 нг/л (чутливість 73,3 %, специфічність 72,2 %).

Висновки. ГІЕ новонароджених призводить до несприятливих віддалених наслідків у 35 % дітей у віці 12 місяців. Встановлено наявність зв'язку між рівнем прозапальних цитокінів, досліджених у перший тиждень життя доношених дітей з ГІЕ, та наслідками ураження мозку у віці 12 місяців. Так, ІЛ-6 був у 3 рази вищим, ніж у дітей з ГІЕ без несприятливих віддалених наслідків. Показник ФНП-а у цій групі був вищим на 30 %. Показники корелюють з оцінкою за шкалою Апгар при народженні, тривалістю штучної вентиляції легень та оксигенотерапії. Показник вмісту ІЛ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді є чутливим (73,3%) і специфічним (72,2 %) маркером щодо прогнозування несприятливих віддалених наслідків ГІЕ.

Ключові слова: гіпоксично-ішемічна енцефалопатія; несприятливі віддалені наслідки; інтерлейкін-6; фактор некрозу пухлин - α .

Вступ

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) доношених новонароджених є важливою проблемою громадської охорони здоров'я в світі та однією з найбільш загально визнаних причин важкого, довгострокового неврологічного дефіциту у дітей [1, 2]. Діти, які зазнали ушкодження центральної нервової системи (ЦНС) в перинатальному періоді та не мали важкої інвалідності, ризикують мати довгострокові інтелектуальні, мовні та рухові по-

рушення. Для клінічного прогнозу розвитку дитини, яка зазнала пошкодження ЦНС, необхідна своєчасна і точна оцінка ступеня пошкодження [3]. Сучасні методи нейровізуалізації дозволяють на макроскопічному рівні визначити глибину та поширеність дефекту. Водночас, діагностика змін на клітинному та молекулярному рівні ще не стала рутинною клінічною практикою.

Патогенетичні механізми ураження мозку, попри багаторічні дослідження, в своїй молекуляр-

ній основі залишаються невідомими. Конкретні нейронні системи і популяції клітин вражаються вибірково, механізми ушкодження включають окислювальний стрес, ексайтотоксичність, запалення і активацію кількох різних шляхів клітинної загибелі. Деякий прогрес в цій області намітився в останні роки, коли стало зрозумілим, що надмірний запальний процес лежить в основі виникнення тканинних уражень при багатьох патологічних станах, а чисельні медіатори запалення і, зокрема, прозапальні цитокіни, здатні прямо чи опосередковано ініціювати програмовану чи некритичну смерть клітин [4, 5, 6].

Сучасні дослідження показали роль дисбалансу прозапальних та протизапальних медіаторів запалення у розвитку основних патологічних станів та формуванні наближених та віддалених несприятливих наслідків [7, 8]. Водночас, достатньо фрагментарними і суперечливими є дані літератури щодо первинних механізмів реагування, які провокують так званий “цитокіновий шторм”. Крім того, визначити подальший розвиток цих дітей досить складно, головним чином, через відсутність реєстру новонароджених високого перинатального ризику та недосконалість системи катамнестичного спостереження.

Мета і завдання дослідження

Встановити зв'язок між рівнем прозапальних цитокінів, досліджених у першій тиждень життя дітей з ГІЕ, та віддаленими несприятливими наслідками.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходились 40 доношених новонароджених дітей з ГІЕ. Всі діти в ранньому неонатальному періоді були транспортовані з проявами пошкодження ЦНС у відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених виїзною реанімаційною неонатологічною бригадою. Середній термін гестації становив $39,1 \pm 1,9$ тижнів гестації. Вага при народженні у дітей становила 3290 ± 454 г, зріст – відповідно $51,6 \pm 2,96$ см. У віці 3 діб були отримані зразки крові, в яких досліджувався вміст інтерлейкінів твердофазним імуноферментним методом, використовуючи набори фірми «ПроКон».

Діагноз формулювався згідно МКХ-10 та клінічного протоколу «Первинна реанімація і післяреанімаційна допомога новонародженим» МОЗ

України № 312 від 08.06.2007 р. Обсяг обстежень, невідкладної та післяреанімаційної допомоги відповідав вищезазначеному документу. Зміни в мозку оцінювали за даними нейровізуалізації. Нейросонограму (НСГ) проводили апаратом Simens Sonoline, датчик 7 мГ, на 1 і 3 тижнях життя. При необхідності здійснювали магнітно-резонансу томографію головного мозку.

Групу контролю склали 20 практично здорових новонароджених. Середній термін гестації становив $39,9 \pm 1,2$ тижнів. Вага при народженні становила 3320 ± 344 г, зріст – відповідно $52,3 \pm 1,92$ см.

Після виписки зі стаціонару всі діти були поставлені на облік в кабінет катамнезу консультативної поліклініки Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Забезпечувався індивідуальний підхід до кожного пацієнта з визначенням програми огляду спеціалістами в день звернення (офтальмолог, отоларинголог, фізіотерапевт, невропатолог, ортопед, нейрохірург) та проведення обстежень (лабораторні обстеження, НСГ, ультразвукове обстеження, рентгенообстеження, електроенцефалографія). Стан здоров'я оцінювали у віці 12 місяців. Віддаленими несприятливими наслідками ГІЕ вважали дитячий церебральний параліч, затримку психомоторного розвитку, затримку фізичного розвитку, епісиндром.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакету програмного забезпечення Statistica 6.1. Для обробки результатів дослідження використовували стандартні методи математичної статистики із визначенням середньоарифметичних величин (M), стандартного відхилення (δ) і похибки середньої величини (m). Вірогідність відмінностей між відносними величинами визначалось за методом кутового перетворення Фішера “ ϕ ”. Порівняння кількісних показників з нормальним розподілом було проведено з використанням t-критерію Стюдента, з непараметричним розподілом – U-критерію Манна-Уїтні. Різницю параметрів вважали статистично значущою при $p < 0,05$. З метою визначення чутливості та специфічності було застосовано ROC – аналіз.

Дослідження схвалено Комісією з питань біомедичної етики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова.

Результати дослідження та їх обговорення

Всі діти народилися від вагітності, що мала патологічний перебіг. Дані представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Перебіг вагітності та пологів у матерів дітей з ГІЕ (абс., %)

Ускладнення даної вагітності і пологів		Основна група, n=40	Контрольна група, n=20
Вагітність	Загроза переривання вагітності	19 (47,5)*	2 (10)
	Анемія вагітних	28 (70)*	8 (40)
	Гестоз	22 (55)*	0
	Хоріонамніоніт	13 (32,5)*	0
	Мало- багатоводдя	8 (20)*	0
	Хронічна фетоплацентарна недостатність	24 (60)*	4 (20)
Пологи	Передчасне відшарування плаценти	11 (27,5)*	0
	Передчасний розрив плодових оболонок	16 (40)*	1 (5)
	Обвиття пуповиною навколо шиї плода	18 (45)*	3 (15)
	Тривалий безводний проміжок (>18 год.)	15 (37,5)*	0

Примітки: * - достовірна різниця відносно контрольної групи, $p < 0,05$

Аналіз даних про особливості перебігу вагітності і пологів показав, що у всіх дітей з гіпоксичною енцефалопатією мав місце обтяжений перебіг вагітності і пологів, а у 45 % жінок спостерігалося поєднання різних видів патології.

Стан після народження за шкалою Апгар у 55 % дітей основної групи оцінений від 1 до 4 балів, у решти дітей – 5-6 балів. Всім дітям відповідно до важкості стану проводилися невідкладні заходи у пологовій залі, які включали відновлення прохідності дихальних шляхів, стимуляцію та відновлення дихання, забезпечення респіраторної підтримки та підтримку серцевої діяльності. Слід зазначити, що більше половини дітей мали забруднені меконієм навколоплідні води, відповідно реанімаційні заходи включали санацію трахеї через інтубаційну трубку. Подальше лікування 30 (75 %) дітей полягало в забезпеченні штучної вентиляції легень (ШВЛ), середня тривалість перебування на ШВЛ складала $5,36 \pm 2,3$ дні. Проводилася підтримка гемодинаміки, парентеральне та ентеральне харчування, раннє відновне лікування.

Характеристика ураження мозку за даними НСГ у першу добу життя показала зміни пульсації судин головного мозку: зниження – у 24 (60 %) дітей, підвищення – у 8 (20 %); розширення бічних шлуночків мало місце у 15 (37,5 %) пацієнтів, ущільнення паренхіми мозку – у 12 (30 %). Подальше обстеження дозволило виявити нетрав-

матичні крововиливи в мозок у 6 (15 %) дітей, лейкомаляція сформувалася у 4 (10 %) пацієнтів.

За результатами катamnестичного спостереження встановлено, що у віці 12 місяців 14 дітям була призначена соціальна допомога по інвалідності, що склало 35 %. Причинами інвалідності були дитячий церебральний параліч (ДЦП) у 9 дітей (22,5 %), гідроцефалія – у 3 дітей (7,5 %), епісиндром – у 2 дітей (5 %). 8 дітей на першому році життя мали затримку психомоторного розвитку та синдром рухових порушень, що склало 20 % дітей з ГІЕ. Розвиток решти 18 (45 %) пацієнтів основної групи відбувався відповідно до фізіологічних закономірностей і у віці 12 місяців вони не мали несприятливих наслідків ГІЕ.

Показник інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у новонароджених з ГІЕ становив $76,32 \pm 20,3$ нг/л і достовірно перевищував значення цього цитокіну у дітей контрольної групи ($p < 0,05$). Показник фактора некрозу пухлин - альфа (ФНП- α) був $336,37 \pm 79,3$ нг/л, що достовірно вище показника здорових новонароджених ($p < 0,05$).

Подальший аналіз показників цитокінів був проведений в групах дітей, сформованих в залежності від наслідків ГІЕ у віці 12 місяців: групу А склали 14 дітей з важкими несприятливими наслідками ГІЕ, що призвели до інвалідності; у групу Б увійшли 18 дітей, які у віці 1 року не мали несприятливих наслідків та розвивалися фізіологічно. Показники цитокінів представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Показники прозапальних цитокінів у новонароджених дітей в залежності від несприятливих наслідків ГІЕ у віці 12 міс

Показники цитокінів	Група А	Група В
ІЛ-1, нг/л	$95,18 \pm 4,22^*$	$20,26 \pm 4,11$
ІЛ-6, нг/л	$108,47 \pm 16,45^*$	$36,26 \pm 8,12$
ФНП- α , нг/л	$435,64 \pm 23,12^*$	$326,16 \pm 35,24$

*Примітки: * - достовірна різниця групи А відносно групи В, $p < 0,05$*

Отримані дані свідчать про наявність суттєвих відмінностей у показниках прозапальних цитокінів у ранній неонатальний період у дітей, розвиток ГІЕ у яких привів до формування важких неврологічних наслідків та формування в подальшому інвалідності у віці 12 місяців. Так, ІЛ-6 був у 3 рази вищим, ніж у дітей з ГІЕ без несприятливих віддалених наслідків. Показник ФНП- α в цих групах був вищим на 30 %.

Аналіз кореляційних залежностей показав наявність достовірного зв'язку між прозапальними

цитокінами та клініко-параклінічними показниками ГІЕ, причому, вищу кореляцію показників мають діти з важчим ураженням мозку, котре призвело до формування несприятливих наслідків і інвалідності (табл. 3). Водночас, рівні прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНП- α не залежать від маси тіла при народженні, рівня гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, зокрема, лімфоцитів та моноцитів при народженні, білірубину крові, електролітів, цукру крові, тривалості зондового вигодовування та тривалості госпіталізації.

Таблиця 3

Коефіцієнти кореляції прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНП- α у новонароджених дітей з ГІЕ

№ п/п	Показники	Всі діти з ГІЕ		Діти з несприятливими наслідками ГІЕ	
		ІЛ-6	ФНП- α	ІЛ-6	ФНП- α
1.	Оцінка Апгар на 1 хв.	-0,33*	-0,39*	-0,36*	-0,45*
2.	Оцінка Апгар на 5 хв.	-0,17	-0,39*	-0,40*	-0,50*
3.	Тривалість ШВЛ	0,40*	0,81*	0,45*	0,81*
4.	Тривалість оксигенотерапії	0,50*	0,50*	0,53*	0,60*
5.	Гемоглобін у 4 тижні	-0,29	-0,43*	-0,33*	-0,47*

Проаналізовано діагностичну цінність значення вмісту ІЛ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді в залежності від наявності чи відсутності інвалідності у віці 12 міс. (рис. 1).

Аналіз оцінки специфічності та чутливості показника вмісту ІЛ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді для прогнозування несприятливих віддалених наслідків ГІЕ за допомогою ROC-кривих показав, що площа AUC під ROC-кривою склала 0,759 [95% ДІ 0,579-0,939]. Точка відсічки знаходяться на рівні 27,8 нг/л (чутливість 73,3 %, специфічність 72,2 %).

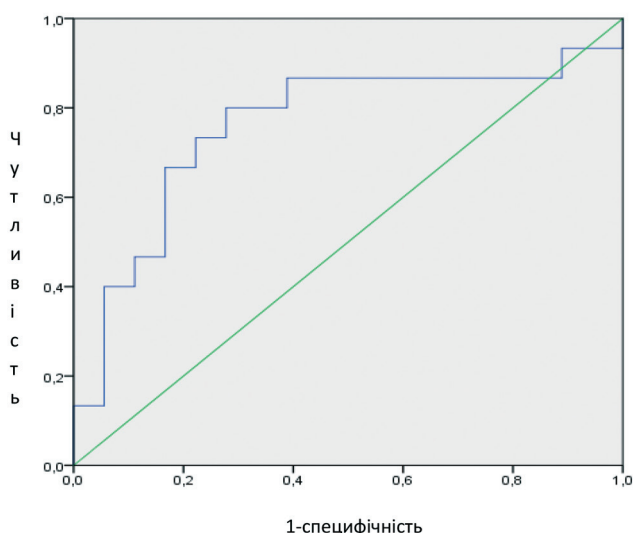


Рис. 1. ROC-крива залежності вмісту ІЛ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді від наявності чи відсутності інвалідності у віці 12 міс.

Оцінка неврологічного прогнозу немовлят, які перенесли перинатальну гіпоксію та ГІЕ є складним завданням. Прогнози зазвичай базуються на даних,

Література

1. Касян СН, Тарасова ИВ, Клименко ТМ. Состояние здоровья детей, перенесших перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы. Перинатология и педиатрия. 2014;1:101-4. doi: 10.15574/PP.2014.57.101
2. Pin TW, Eldridge B, Galea MP. A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. Eur J Paediatr Neurol. 2009;13(3):224-34. doi: 10.1016/j.ejpn.2008.05.001.
3. van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, Post B, van der Lee JH. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. Pediatrics. 2013;131(1):88-98. doi: 10.1542/peds.2012-1297.
4. Graham EM, Everett AD, Delpech JC, Northington FJ. Blood biomarkers for evaluation of perinatal encephalopathy: state of the art. Curr Opin Pediatr. 2018;30(2):199-203. doi: 10.1097/MOP.0000000000000591.
5. Wang Y, Cao M, Liu A, Di W, Zhao F, Tian Y, et al. Changes of inflammatory cytokines and neurotrophins emphasized their roles in hypoxic-ischemic brain damage. Int J Neurosci. 2013;123(3):191-5. doi: 10.3109/00207454.2012.744755.
6. Bajnok A, Berta L, Orbán C, Tulassay T, Toldi G. Cytokine production pattern of T lymphocytes in neonatal arterial ischemic stroke during the first month of life—a case study. J Neuroinflammation. 2018;15(1):191. doi: 10.1186/s12974-018-1229-y.
7. Perrone S, Weiss MD, Proietti F, Rossignol C, Cornacchione S, Bazzini F, et al. Identification of a panel of cytokines in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia. Cytokine. 2018;111:119-24. doi: 10.1016/j.cyto.2018.08.011.
8. Northington FJ, Chavez-Valdez R, Martin LJ. Neuronal cell death in neonatal hypoxia-ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 2011;31(1):178-89. doi: 10.1002/ana.22419.
9. Chaparro-Huerta V, Flores-Soto ME, Merin Sigala ME, Barrera de León JC, Lemus-Varela ML, Torres-Mendoza BM, et al. Proinflammatory Cytokines, Enolase and S-100 as Early Biochemical Indicators of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Following Perinatal Asphyxia in Newborns. Pediatr Neonatol. 2017;58(1):70-6. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.05.001.
10. Šumanović-Glamuzina D, Čulo F, Čulo MI, Konjevoda P, Jerković-Raguž M. A comparison of blood and cerebrospinal fluid cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α) in neonates with perinatal hypoxia. Bosn J Basic Med Sci. 2017;17(3):203-10. doi: 10.17305/bjbm.2017.1381.

отриманих від неврологічних тестів, електроенцефалографії і нейровізуалізації, але їхня чутливість і специфічність далеко не оптимальні, і вони не завжди надійно прогнозують майбутні неврологічні наслідки. Задля поліпшення прогностичної оцінки застосовують різні біохімічні маркери, зокрема, прозапальні цитокіни. Отримані нами дані співпадають з даними інших дослідників [9, 10] щодо суттєвого збільшення вмісту ІЛ-6 та ФНП- α в перші дні після народження у дітей, які мають глибокий неврологічний дефіцит у віці 12 місяців

Висновки

1. ГІЕ новонароджених призводить до несприятливих віддалених наслідків у 35 % дітей у віці 12 місяців. Причинами інвалідності були ДЦП у 22,5 %, гідроцефалія – у 7,5 %, епісиндром – 5 %.

2. Отримані дані свідчать про наявність зв'язку між рівнем прозапальних цитокінів, досліджених у перший тиждень життя доношених дітей з ГІЕ, та наслідками ураження мозку у віці 12 місяців. Так, ІЛ-6 був у 3 рази вищим, ніж у дітей з ГІЕ без несприятливих віддалених наслідків. Показник ФНП- α в цій групі був вищим на 30 %. Показники корелюють з оцінкою за шкалою Апгар при народженні, тривалістю ШВЛ та оксигенотерапії.

3. Показник вмісту ІЛ-6 у сироватці крові в ранньому неонатальному періоді є чутливим (73,3 %) і специфічним (72,2 %) маркером щодо прогнозування несприятливих віддалених наслідків ГІЕ .

Перспективи подальших досліджень полягають у оптимізації катамнестичного спостереження за дітьми з ГІЕ з метою поліпшення віддалених несприятливих наслідків.

Конфлікт інтересів: автори не заявляли будь-якого конфлікту інтересів.

Джерела фінансування: самофінансування.

**ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ
(ИЛ-6, ФНО- α) КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ
ФАКТОР ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЯ МОЗГА
У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

О.С. Яблонь, Т.В. Бондаренко

**Винницкий национальный медицинский
университет им. Н.И. Пирогова МЗ Украины
(г. Винница, Украина)**

Резюме

Вступление. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЕ) доношенных новорожденных приводит к неблагоприятным отдаленным последствиям и нарушает качество жизни ребёнка и всей семьи.

Цель исследования. Установить связь между уровнем провоспалительных цитокинов, исследованных в первую неделю жизни детей с ГИЕ, и отдаленными неблагоприятными последствиями.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 40 доношенных новорожденных детей с ГИЕ. Средний срок гестации составил $39,1 \pm 1,9$ недель. Вес при рождении 3290 ± 454 г, рост $51,6 \pm 2,96$ см. Группу контроля составили 20 практически здоровых новорожденных. В возрасте 3 суток были получены образцы крови, в которых исследовали содержание интерлейкинов твердофазным иммуноферментным методом, используя наборы фирмы «ПроКон». Состояние здоровья оценивали в возрасте 12 месяцев. Отдаленными неблагоприятными последствиями ГИЕ считали детский церебральный паралич, задержку психомоторного развития, гидроцефалию, эписиндром.

Результаты исследования. Все дети родились в состоянии асфиксии от беременности, которая имела патологическое течение, и получили неотложную помощь в соответствии с современными протокольными рекомендациями. По результатам катамнестического наблюдения установлено, что в возрасте 12 месяцев 14 детям была назначена социальная помощь по инвалидности, что составило 35 %. Причинами инвалидности были детский церебральный паралич у 9 детей (22,5 %), гидроцефалия – у 3 детей (7,5 %), эписиндром – у 2 детей (5 %). 8 детей на первом году жизни имели задержку психомоторного развития и синдром двигательных нарушений, что составило 20 %. Развитие остальных 18 (45 %) пациентов основной группы происходило в соответствии с физиологическими закономерностями и в возрасте 12 месяцев они не имели неблагоприятных последствий. Показатель интерлейкина-6 (ИЛ-6) у новорожденных с ГИЕ составил $76,32 \pm 20,3$ нг/л и достоверно превышал значение этого цитокина у детей контрольной группы ($p < 0,05$). Показатель фактора некроза опухолей - альфа (ФНО- α) был $336,37 \pm 79,3$ нг/л, что достоверно выше показателя здоровых новорожденных ($p < 0,05$). Дальнейший анализ показателей цитокинов был проведен в группах детей, сформированных в зависимости

**INFLAMMATORY CYTOKINES
(IL-6, TNF- α) AS A PROGNOSTIC FACTOR IN
THE SEVERITY OF BRAIN DAMAGE
IN NEWBORNS**

O. S. Yablon, T. V. Bondarenko

**National Pirogov Memorial
Medical University, Vinnytsia
(Vinnytsia, Ukraine)**

Summary

Introduction. Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) of newborn infants leads to unfavorable long-term consequences and violates the quality of life of the child and the whole family.

Objective. Establish the connection between the level of proinflammatory cytokines studied in the first week of life of children with HIE, and the remote adverse consequences.

Materials and methods. Under observation, there were 40 full-term newborns with HIE. The average gestation period was 39.1 ± 1.9 weeks gestation. Weight at birth was 3290 ± 454 g, height 51.6 ± 2.96 cm. The control group consisted of 20 virtually healthy newborns. At the age of 3 days, samples of blood were obtained, in which the content of interleukins was studied by solid-phase immunoassay using the ProKon firmware sets. The state of health was estimated at the age of 12 months. The remote adverse consequences of HIE were considered by children's cerebral palsy, delayed psychomotor development, hydrocephalus, episride.

Results. All children were born in the state of asphyxia from pregnancy, which had a pathological course and received emergency care in accordance with modern protocol recommendations. According to the results of catamnestic observation, it was determined that at the age of 12 months, 14 children were assigned social assistance in disability, which was 35%. The causes of disability were cerebrospinalism in 9 children (22.5 %), hydrocephalus - 3 children (7.5%), episride - 2 children (5 %). 8 children in the first year of life had a delay in psychomotor development and motor disorders, accounting for 20 % of children with HIE. The development of the remaining 18 (45%) patients in the main group occurred in accordance with physiological patterns and at the age of 12 months they had no adverse effects of HIE. Indicator interleukin-6 (IL-6) in newborns with HIE was 76.32 ± 20.3 ng/l and significantly exceeded the values of this cytokine in the control group ($p < 0.05$). Tumor necrosis factor - α (TNF- α) was 336.37 ± 79.3 ng/l, which is significantly higher than healthy newborns ($p < 0.05$). Further analysis of cytokine parameters was performed in groups of children formed according to the effects of HIE. The content of IL-6 in children with disabilities was 3 times higher than in children with HIE without adverse long-term consequences. The TNF- α index in these groups was higher by 30 %. The analysis of the specificity and sensitivity of the indicator of serum IL-6 content in the early neonatal

от последствий ГИЕ. Содержание ИЛ-6 у детей-инвалидов был в 3 раза выше, чем у детей без неблагоприятных отдалённых последствий. Показатель ФНО- α в этих группах был выше на 30 %. Анализ оценки специфичности и чувствительности показателя содержания ИЛ-6 в сыворотке крови в раннем неонатальном периоде для прогнозирования неблагоприятных отдалённых последствий ГИЕ с помощью ROC-кривых показал, что площадь AUC под ROC-кривой составила 0,759 [95% ДИ 0,579-0,939]. Точка отсечки находится на уровне 27,8 нг/л (чувствительность 73,3 %, специфичность 72,2 %).

Выводы. ГИЕ новорождённых приводит к неблагоприятным отдалённым последствиям у 35 % детей в возрасте 12 месяцев. Установлено наличие связи между уровнем провоспалительных цитокинов, исследованных в первую неделю жизни доношенных детей с ГИЕ, и последствиями поражения мозга в возрасте 12 месяцев. Так, ИЛ-6 был в 3 раза выше, чем у детей с ГИЕ без неблагоприятных отдалённых последствий. Показатель ФНО- α в этой группе был выше на 30 %. Показатели коррелируют с оценкой по шкале Апгар при рождении, продолжительностью искусственной вентиляции лёгких и оксигенотерапии. Показатель содержания ИЛ-6 в сыворотке крови в раннем неонатальном периоде является чувствительным (73,3 %) и специфическим (72,2 %) маркером по прогнозированию неблагоприятных отдалённых последствий ГИЕ.

Ключевые слова: гипоксически-ишемическая энцефалопатия; неблагоприятные отдалённые последствия; интерлейкин-6; фактор некроза опухолей - α .

period to predict the adverse long-term effects of HIE using ROC curves showed that the AUC area under the ROC curve was 0.759 [95 % CI 0.579-0.939]. The cut-off point is 27.8 ng/l (sensitivity 73.3 %, specificity 72.2 %).

Conclusions. HIE in newborns leads to adverse long-term effects in 35 % of children 12 months of age. There was established a connection between the level of proinflammatory cytokines examined in the first week of life of term children with HIE and the consequences of brain damage at the age of 12 months. Thus, IL-6 was 3 times higher than in children with HIE without adverse long-term consequences. The TNF- α score in this group was higher by 30 %. Indicators correlate with the estimate for Apgar at birth, duration of mechanical ventilation and oxygen therapy. Indicator of serum IL-6 content in the early neonatal period is sensitive (73.3 %) and a specific (72.2 %) marker in predicting adverse long-term effects of HIE.

Key words: Hypoxic Ischemic Encephalopathy; Unfavorable Long-Term Effects; Interleukin-6; Tumor Necrosis Factor - α .

Контактна інформація:

Яблонь Ольга Степанівна – д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна).

Контактна адреса: вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21027, Україна.

Контактний телефон: +38 (067) 9548557. Факс: +38 (043) 2552048.

E-mail: oyablon@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9860-7588>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-9290-2017>

Контактная информация:

Яблонь Ольга Степановна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова (г. Винница, Украина).

Контактный адрес: ул. Пирогова, 56, г. Винница, 21027, Украина.

Контактный телефон: +38 (067) 9548557. Факс: +38 (043) 2552048.

E-mail: oyablon@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9860-7588>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-9290-2017>

Contact Information:

Yablon Olga – MD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1, National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya, Ukraine).

Contact Address: Pirogov Str., 56, Vinnytsya, 21027, Ukraine.

Phone: +38 (067) 9548557. Fax: +38 (043) 2552048

E-mail: oyablon@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9860-7588>

Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/H-9290-2017>