

УДК 616.83-0.53.3-06:618.36-005.4

© Коллектив авторов, 2013.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, РИСК РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ НОВОРОЖДЕННЫХ

М. А. Левкович, В. А. Линде, Т. Г. Плахотя, Д. И. Созаева*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России (директор – профессор В. А. Линде); 344012, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43; E-mail: xlma@mail.ru.*

THE IMMUNE RESPONSE PECULIARITIES IN CASE OF PLACENTAL INSUFFICIENCY, THE RISK OF THE BRAIN DAMAGE OF NEWBORNS

M. A. Levkovich, V. A. Linde, T. G. Plakhotya, D. I. Sozayeva

SUMMARY

It has been established that the most significant causes of brain damage in newborns whose mothers have placental insufficiencies is the imbalance of cytokines. It has been shown that the increase of the neopterin content and the shift of cytokine balance in the amniotic fluid towards production of proinflammatory cytokines are associated with an increase of the protein S-100 β and myelin basic protein. The identified immune shifts can be used for the diagnosis and prognosis of cerebral disorders in newborns to allow selection of an adequate treatment and hence reduction of the frequency of the disabilities in this category of children.

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО РЕАГУВАННЯ ПРИ ПЛАЦЕНТАРНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ, РИЗИК РОЗВИТКУ ЦЕРЕБРАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

М. А. Левкович, В. А. Лінде, Т. Г. Плахотя, Д. І. Созаева

РЕЗЮМЕ

Встановлено, що найбільш значущими причинами церебральних порушень у новонароджених від матерів з плацентарною недостатністю є дисбаланс цитокинопродукції. Показано, що підвищення вмісту неоптерину, зміщення цитокинового балансу в навколоплідних водах у бік продукції прозапальних цитокинів асоційоване з підвищенням нейроспецифічних білків S-100 β і основного білка м'єліну. Виявлені імунні зрушення можуть бути використані для діагностики та прогнозу церебральних порушень у їх новонароджених з метою раннього призначення адекватної терапії, що знизить частоту інвалідизуючих станів у даного контингенту дітей.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, церебральные нарушения, новорожденный.

В последние годы констатируется постоянное увеличение частоты неврологических нарушений у детей различных возрастных групп [6]. Наиболее частой причиной данной патологии является гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), приводящее к развитию в последующем кровоизлияний, атрофических изменений головного мозга [7]. В этом аспекте важное значение имеет плацентарная недостаточность, особое место в этиологии которой принадлежит персистирующей вирусно-бактериальной уrogenитальной инфекции [1, 8]. Согласно современным представлениям, в основе гипоксической энцефалопатии лежат метаболические расстройства, приводящие к нарушению плацентарного кровообращения, а затем к изменению кровотока плода. Гипоксически-ишемические поражения ЦНС новорожденного, как следствие дисфункции фетоплацентарного комплекса, осложняются не только нарушениями центральной регуляции, но и особенностями перестройки основ-

ных гомеостатических систем, обеспечивающих адаптацию ребёнка [2, 4].

Иммунные медиаторы играют особую роль в запуске реакций воспаления и нарушений микроциркуляции, повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). При ишемии тканей мозга в связи с гипоксической активацией возникает и апоптоз нейронов. С иммунологической точки зрения мозг – «забарьерный» орган. Нарушение проницаемости ГЭБ обуславливает возможность выхода нейроспецифических белков (НСБ), обладающих высокой антигенностью, в интерстициальное пространство, распространения током ликвора и поступления в кровь в повышенной концентрации [5]. Имунокомпетентные клетки, не обладающие толерантностью к этим белкам, реагируют синтезом аутоантител различной нейроспецифичности. Развивается нейроиммунный процесс, вызванный повреждением эндотелия сосудов системы микроциркуляции – острый иммунный эндотелиоз. При этом возникшие

морфологические изменения ведут к высвобождению первичных медиаторов воспаления, что сопровождается рядом клинических симптомов [3].

Целью исследования явилось: изучение иммунологических механизмов церебральных нарушений у новорожденных от матерей с наличием плацентарной недостаточности и маркерами урогенитальной инфекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 65 беременных женщин в сроке 38-39 недель гестации, разделенные на клинические группы в зависимости от диагноза невропатолога у их новорожденных в первые сутки после рождения. I группа – практически здоровы (n=22), II группа – церебральная ишемия (n=43). Определение в периферической крови и околоплодных водах беременных уровня интерлейкинов IL-1, IL-6, фактора некроза опухоли (TNF- α) проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов «Цитокин», Санкт-Петербург, основного белка миеллина (ОБМ) и S-100 с использованием диагностических наборов «Sigma», США, неоптерина – с использованием тест-системы IBL (Германия). Для оценки состояния фетоплацентарного комплекса проводилось ультразвуковое и доплерометрическое исследование. С целью установления инфекционного статуса пациенток использовались следующие методы: бактериологический, полимеразной цепной реакции, иммуноферментного анализа (ИФА). 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 ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ факторов риска у пациенток исследуемых групп показал, что во II группе достоверно чаще встречались гипертоническая болезнь, ожирение, хронический пиелонефрит, нарушение менструальной функции, хронические воспалительные заболевания органов малого таза ($p<0,05$). Частота угрозы прерывания беременности, хронической внутриутробной гипоксии плода, ОПГ-гестоза, синдрома задержки внутриутробного развития плода в этой группе статистически обоснованно отличалась от показателей I группы ($p<0,01$).

В настоящее время не подлежит сомнению, что иммунная система играет ведущую роль в патогенезе, клиническом течении и исходе гипоксических и инфекционных заболеваний у новорожденных детей, а механизмы формирования компенсаторно-адаптационных и структурных нарушений в ЦНС обусловлены иммунопатологическими цитокин-индуцированными реакциями. Согласно современным исследованиям, TNF- α усиливает постишемическое повреждение мозга, оказывая провоспалительное и

прокоагулянтное действие на эндотелий, что ведет к нарушению микроциркуляции. Во II группе по сравнению с контрольной обнаружены статистически значимые различия содержания TNF- α как в периферической крови ($62,2\pm 10,2$ пг/мл против $16,6\pm 8,8$ пг/мл ($p<0,05$)), так и в околоплодных водах ($88,2\pm 7,7$ пг/мл против $36,2\pm 8,8$ пг/мл ($p<0,01$)) соответственно. Биологический эффект данного цитокина выражается в прогрессировании гипоксии, стимулировании синтеза других цитокинов и пролиферации лейкоцитов в очаг ишемии. Аналогичные сдвиги были характерны и для IL-6 ($160,4\pm 58,1$ пг/мл против $18,6\pm 5,3$ пг/мл и $325,1\pm 65,1$ пг/мл против $28,6\pm 10,2$ пг/мл соответственно ($p<0,01$)).

Неоптерин является маркером активации клеточного иммунитета, играет значительную роль в механизмах цитотоксического действия активированных макрофагов, приводящего к повреждению сосудистого эндотелия. Увеличение его концентрации связано с интенсивностью воспалительного процесса. Совместное действие TNF- α и неоптерина усиливает апоптоз за счет действия активного кислорода [8]. Достоверные различия его содержания были выявлены только в околоплодных водах ($18,3\pm 6,6$ нг/мл против $3,2\pm 0,8$ нг/мл соответственно).

IFN- γ – основной цитокин, связанный с развитием демиелинизирующих процессов. Оверэкспрессия IFN- γ в белом веществе мозга ведет к полному отсутствию миелина, кроме того усиливает процессы апоптоза и некроза. Исследование содержания IFN- γ выявило достоверные однонаправленные отличия его содержания, как в сыворотке крови, так и в околоплодных водах ($72,4\pm 16,6$ пг/мл против $25\pm 3,1$ пг/мл и $88,4\pm 14,1$ пг/мл против $18\pm 6,1$ пг/мл).

Известно, что патологический процесс в мозге приводит к нарушению структурно-функциональной целостности ГЭБ. Уровень нейроспецифического белка S-100 β в околоплодных водах во II группе достоверно превышал показатели контрольной группы ($3021,6\pm 788,2$ нг/л против $660,45\pm 247,0$ нг/л), аналогичные сдвиги выявлены и для ОБМ ($5,6\pm 0,7$ нг/мл и $2,1\pm 0,1$ нг/мл соответственно).

По нашему мнению, повышение уровня провоспалительных цитокинов и неоптерина, обусловленное их участием в иммунной реакции организма под воздействием гипоксии и микробной инвазии, приводит к развитию воспалительных реакций в ЦНС, что проявляется нарушением ликвородинамики, инициации процессов, приводящих к гибели нейронов и глиальных клеток, и способствует попаданию в системный кровоток мозговых антигенов. С другой стороны, антигенная стимуляция приводит к усилению выброса цитокинов. При этом результаты корреляционного анализа выявили прямую зависимость содержания TNF- α в околоплодных водах с уровнем S-100 β ($r=0,6$, $p=0,01$) и IFN- γ с уровнем ОБМ ($r=0,4$, $p=0,05$).

ВЫВОДЫ

Таким образом, изучение иммунопатогенетических механизмов развития перинатального поражения ЦНС, выявление характера иммунного ответа на системном и локальном уровнях позволит разработать прогностические критерии данной патологии, что будет способствовать повышению эффективности терапевтических мероприятий и снижению детской инвалидизации путем раннего назначения патогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В. И. Плацентарная недостаточность и инфекция : руководство для врачей / Кулаков В. И., Орджоникидзе Н. В., Тютюнник В. Л. – М., 2004. – 494 с.

2. Липатов И. С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 52–59.

3. Перинатальные поражения нервной системы и их последствия у детей: клиника, прогнозирование, диагностика, профилактика и коррекция, соматическое здоровье / О. М. Филькина, Т. В. Чаша, Т. В. Самсонова

[и др.]. – Иваново : ОАО «Издательство «Иваново», 2007. – 240 с.

4. Рогалева Т. Е. Патогенетические механизмы развития перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных от матерей с гестозами // Т. Е. Рогалева, Т. Е. Белокрицкая, Т. Г. Короленко // Забайкальский мед. вестник. – 2008. – № 1. – С. 12–14.

5. Рогаткин С. О. Перспективы иммунологического определения нейроспецифических белков для диагностики перинатальных поражений ЦНС у новорожденных / С. О. Рогаткин, О. И. Турина, Н. Н. Володин // Педиатрия. – 2001. – № 4. – С. 35–43.

6. Роль гипоксически-травматических поврежденных головного мозга в формировании инвалидности с детства / Ю. И. Барашнев, А. В. Розанов, В. О. Панов [и др.] // Рос. вестник перинат. и педиатрии. – 2006. – № 4. – С. 41–46.

7. Холичев Д. А. Особенности течения воспалительной реакции у новорожденных детей с церебральной ишемией различной степени тяжести / Д. А. Холичев, Ю. А. Боженов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 44–46.

8. Yoon B. N. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy / B. N. Yoon, C. W. Park, T. Chaiworapongsa // VJOG. – 2003. – Vol. 110. – P. 122.