

ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА, РОДИВШИХСЯ ОТ МАТЕРЕЙ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Созаева Д.И. Бережанская С.Б.

ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, Ростов-на-Дону (344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43), e-mail: D.Sozaeva@rambler.ru

В динамике проведено исследование уровня цитокинов сыворотки крови: фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- α), интерферона-гамма (ИНФ- γ), интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6) у 113 детей 1-го года жизни, рожденных от матерей с отягощенным акушерским анамнезом, осложненным течением беременности и родов с различными формами двигательных нарушений, вплоть до формирования детского церебрального паралича (ДЦП). Выявлено повышение уровня сывороточных значений цитокинов провоспалительной направленности, что свидетельствует в пользу активации иммунокомпетентных клеток и поляризации Th-1 клеточноопосредованных реакций с развитием локального иммунного воспаления у детей с нарушением произвольных движений и ДЦП. Проведенные исследования определяют целесообразность разработки новых терапевтических стратегий иммуннокоррекции иной направленности, позволяющих предотвратить формирование стойких инвалидизирующих расстройств у указанного контингента детей.

Ключевые слова: дети, цитокины, двигательные нарушения, детский церебральный паралич

IMMUNOPATHOLOGY MECHANISMS OF FORMATION OF IMPELLENT DISTURBANCES AT CHILDREN OF THE THORACAL AGE WHO HAS BORN FROM MOTHERS WITH COMPLICATED CURRENT OF PREGNANCY AND SORTS

Sozaeva D.I., Berezhanskay S.B.

FGBY «PNIAP» Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don (344012, Rostov-ON-bottoms, street Mechnikova, 43), e-mail: D.Sozaeva@rambler.ru

Dynamics it is carried out research of a level of cytokines of Serum of a blood: the factor of a necrosis of tumours-alphas (FNO- α), an interferon-scale (INF- γ), interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6) at 113 children of 1-st year of the life, born from mothers with serious the obstetric anamnesis complicated by current of pregnancy and sorts with various forms of impellent disturbances, down to formation a children's cerebral paralysis (CCP). Rising a level of serumal value of cytokines of a proinflammatory orientation, that testifies in favour of activation immunocompetent cells and polarization Th-1 mediated by cells reactions with development of a local immune inflammation in children with disturbance of any movements and CCP carried out researches define expediency of development of new therapeutic strategy of the immunocorrection, allowing to prevent formation proof invalidity frustration at the specified contingent of children.

Keywords: children, cytokines, impellent disturbances, a children's cerebral paralysis

Введение

Перинатальное поражение ЦНС уже в начале прошлого века стали рассматривать как одно из наиболее вероятных причин многих тяжелых заболеваний раннего детства. Частота этой патологии у новорожденных и детей грудного возраста составляет до 15-20% общей популяции [1,3] и ее следствием являются различной выраженности неврологические расстройства, занимающие значительное место (60-80%) как среди всей церебральной патологии, так и в структуре детской инвалидности (32,6%). В этой связи гипоксические повреждения головного мозга плода и новорожденного, обусловленные хронической фетоплацентарной недостаточностью, острой асфиксией в родах, и разработка эффективных методов их коррекции являются актуальными проблемами педиатрии и перинатальной неврологии. Бе-

ременность высокого акушерского риска приводит к различным поражениям головного мозга: от незначительных дисгенезий до грубых аномалий развития ЦНС, приводящих как к функциональным нарушениям психомоторного статуса, так и к тяжелым неврологическим исходам у указанного контингента детей [2].

В настоящее время накоплено достаточно данных о значимых иммунных нарушениях у этой категории больных, что определяет снижение у них активности и адекватности функций защитно-приспособительных систем организма и более высокий индекс инфекционной заболеваемости [4]. В последние годы появились многочисленные сведения о развитии у больных с поражением ЦНС различной этиологии (гипоксически-ишемическим, травматическим, инфекционным, дегенеративно-дистрофическим) аутоиммунных реакций к структурам головного мозга, изменений выработки биологически активных веществ, усугубляющих тяжесть основного заболевания [5,10].

Установлено, что взаимодействие иммунной и нервной систем имеет комплексный характер, начиная от индуцирования их афферентных отделов на ранних этапах иммуногенеза и кончая последующей активацией эфферентных звеньев указанных систем. В основе этого взаимодействия лежит способность цитокинов выступать как в качестве иммунорегуляторов, так и нейропептидов. Показано, что взаимодействию иммунной и нервной систем присущи системные интегративные признаки: с одной стороны способность иммуноактивных веществ воздействовать на воспринимающие анализаторы и изменять интенсивность иммунного ответа в крови, с другой - возможность иммуномодуляторов изменять базисные параметры функционирования нервной системы.

В настоящее время большое внимание исследователей уделяется изучению роли аутоиммунных процессов в патогенезе двигательных нарушений, вплоть до формирования различных форм детского церебрального паралича (ДЦП), у детей раннего возраста, рожденных от матерей с осложненным течением беременности и родов. Основой универсальных форм патофизиологических реакций нервной и иммунной системы в этих условиях являются процессы демиелинизации и лонгитудинального иммунопатологического воспаления.

ДЦП - одно из заболеваний, приводящих к тяжелой инвалидности больного. Особенностью двигательных нарушений при ДЦП является формирование под влиянием нередуцированных тонических рефлексов патологических мышечных синергий, определяющих двигательную патологию уже на ранних этапах развития ребенка. У больных нарушаются схема тела и схема движений, формируются патологические двигательные установки, а затем контрактуры, которые значительно ограничивают возможности больных в бытовой, трудовой и социальной адаптации [9].

Целью исследования явилось изучение содержания оппозитных пулов цитокинов сыворотки крови: ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 как основных маркеров Th-1 и Th-2 типов иммунного ответа лимфоцитов у детей 1-года жизни из группы высокого перинатального риска с различными формами двигательных нарушений.

Материалы и методы исследования:

Под нашим наблюдением находилось 113 детей раннего возраста. При обследовании выделены 2 группы: 1-ю (контрольную) группу (n=22) составили здоровые дети, родившиеся от молодых здоровых женщин с физиологическим течением беременности и родов, 2-ю (основную) группу (n=91) составили дети рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, высокой степенью акушерского риска в числе которых были выделены 2 подгруппы: дети с последствиями церебральной гипоксии-ишемии средней (подгруппа IIа, n=23) и тяжелой степени тяжести (подгруппа IIб, n=68). Оценка психомоторного развития производилась по шкале Л.Т. Журбы и Е.А. Мастюковой [6]. С целью количественной оценки выраженности изменений мышечного тонуса использовали модифицированную шкалу Эшоурта (Modified Ashwort Scale) [8] и клиническую классификацию степени тяжести клинических проявлений ДЦП по К.А.Семеновой [7].

Всем детям проводилось комплексное обследование с использованием клинических, инструментальных, в том числе ультразвуковых, и лабораторных методов, позволяющих объективно оценить соматический и неврологический статус. Обследование осуществлялось в декретированные сроки: неонатальном периоде, 3, 6 и 12 месяцах жизни.

Уровень цитокинов крови (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- γ) определяли с помощью диагностических тест – систем ИФА (ООО «Протеиновый контур» СПб) по прилагаемому протоколу. Оптическую плотность определяли на спектрофотометре «Multiscan» (длина волны 450 нм). По результатам строили калибровочную кривую.

Статистическую обработку данных проводили на персональном IBM-совместимом компьютере при помощи стандартных программ Microsoft Excell 2000 с использованием пакета программ Statistica 6.0. Статистический анализ полученных эмпирических данных был проведен исходя из того факта, что их распределение отлично от нормального и поэтому использовались непараметрические методы. Получение оценок описательной статистики сводилось к расчету медиан и интерквартильных размахов. Статистическая обоснованность различия отдельных выборок определялась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни для несвязанных и критерия Вилксона для связанных групп при 5%-м уровне значимости в отношении двухсторонней альтернативы. Полученные результаты представлены в форме медианы, 25-го и 75-го квартилей (Me [25;75]).

Результаты исследования и их обсуждение

Возрастной состав обследованных детей представлен на рисунке 1.

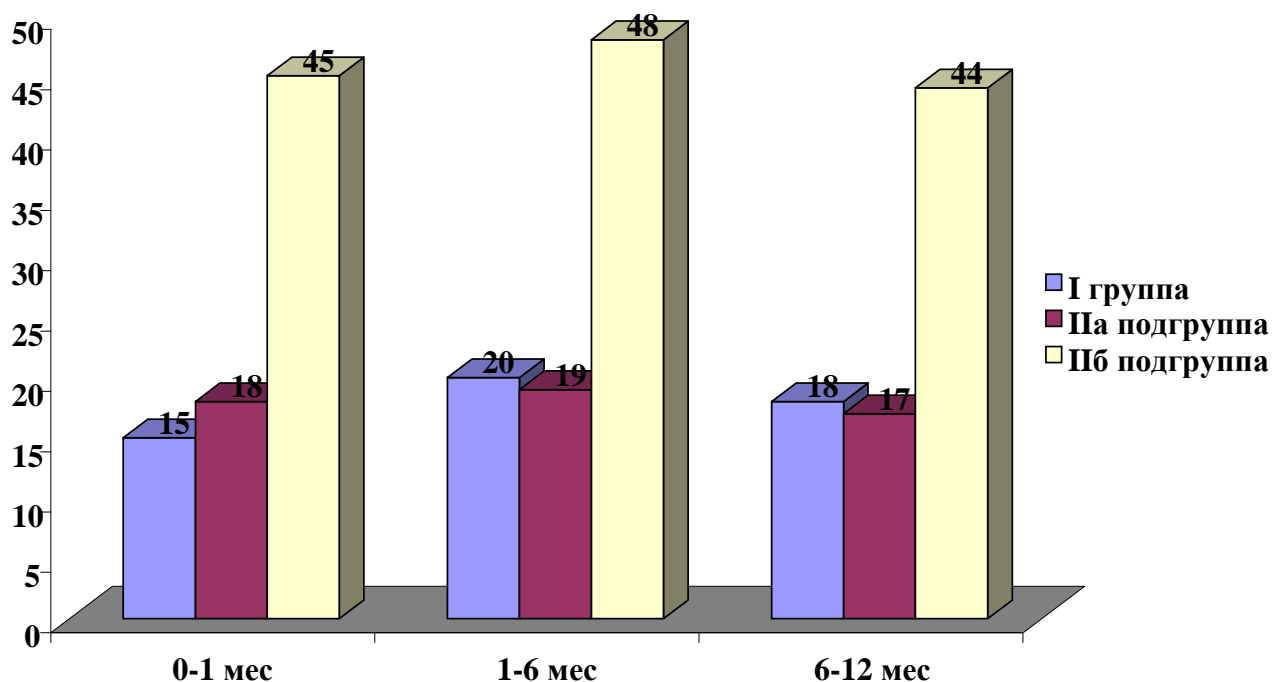


Рисунок 1. Возрастной состав обследованных детей по группам.

Примечание: в связи с динамичностью наблюдения общее число обследованных по возрастным периодам превышало количество детей в группах.

В последние годы все чаще подчеркивается роль перинатальных факторов в генезе церебральных нарушений у детей раннего возраста, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. В связи с этим анализ ante-интранатального периода обследованных детей представляется целесообразным.

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у детей обследованных групп, в ряде случаев, предопределял рождение их раньше физиологического срока гестации (рисунок 2).

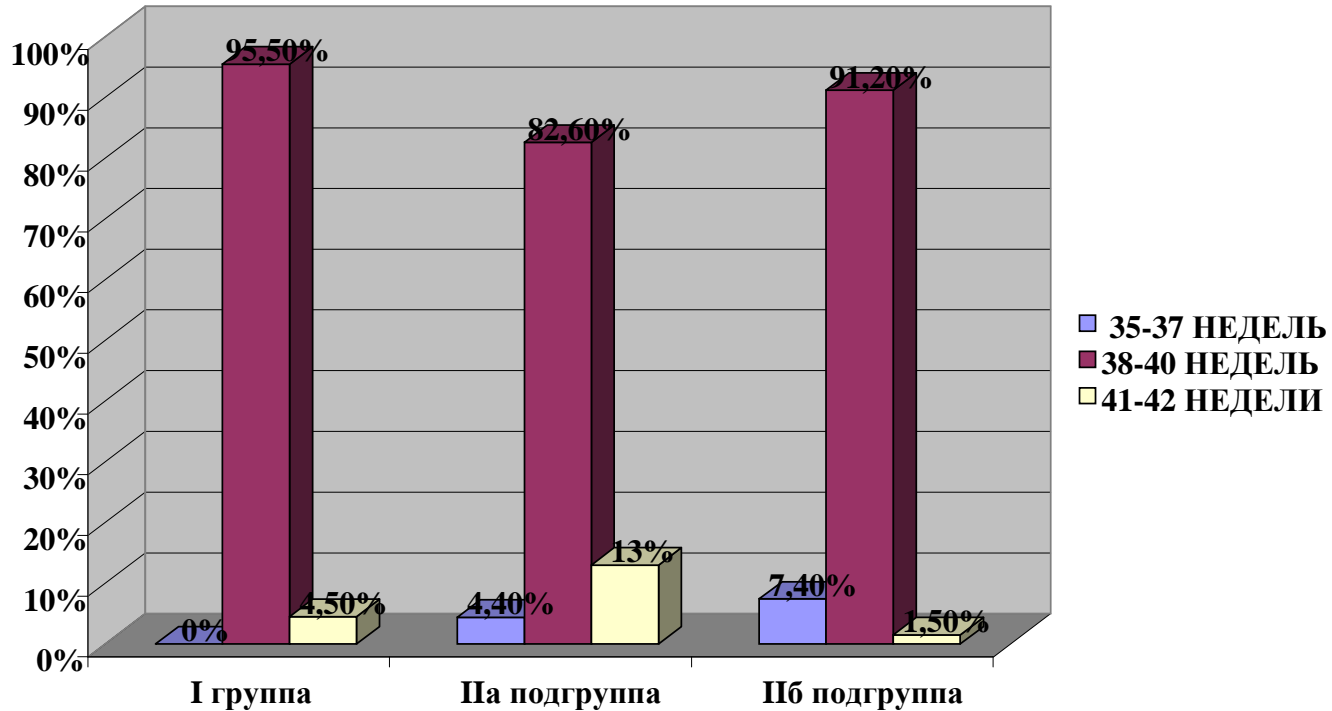


Рисунок 2. Срок беременности к моменту рождения ребенка.

Примечание: проценты даны по отношению к количеству детей в группе

При анализе течения анте – интранатального периода у обследованного контингента детей обращала на себя внимание более высокая, как соматическая, так и акушерско-гинекологическая отягощенность, у матерей детей IIa и IIb подгрупп по сравнению с контрольной, однако чаще отмечаемая у матерей IIb подгруппы (таблица 1).

Таблица 1

Характеристика состояния здоровья, течения беременности и у родов матерей детей обследованных групп

Название патологии	Группы обследованных							
	I группа (n=22)		II группа (n=91)		IIa подгруппа (n=23)		IIb подгруппа (n=68)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
I. Заболевания матерей: <u>Экстрагени- тальные:</u> Вегето-сосудистая дистония	2	9,1	23	25,3	8	34,5	15	22,1
Ожирение	-	-	8	7,1	2	8,7	6	8,8
Хронический пиелонефрит	-	-	22	19,5	8	34,8	14	20,6
Миопия	2	9,1	11	12,1	7	30,4	4	5,9

<u>Генитальные:</u> Хронический аднексит	-	-	27	23,9	10	43,5	17	25
Миома матки	-	-	22	19,5	8	34,5	14	20,6
Кольпит	-	-	24	21,2	15	65,2	9	13,2
2.Осложнения беременности: Анемия	-	-	21	18,6	10	43,5	11	16,2
Гестационный пиелонефрит	-	-	17	15	8	34,5	9	13,2
Маловодие	-	-	7	6,2	3	13,0	4	5,9
Многоводие	-	-	15	13,4	7	30,4	8	11,8
Нефропатия	-	-	16	14,2	4	17,4	12	17,6
Гестоз I и II половины беременности	-	-	26	23,0	9	39,1	17	25,0
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Плацентарная недостаточность	-	-	32	28,3	7	30,4	25	36,8
Угроза прерывания	-	-	27	23,9	8	34,5	19	29,4
Тазовое предлежание	-	-	11	0,9	5	21,7	6	8,8
Поперечное положение плода	-	-	5	4,4	2	8,7	3	4,1
Преждевременное созревание плаценты	1	4,5	29	31,9	7	30,4	22	32,4
СЗРП	-	-	4	3,5	2	8,7	2	2,9
3. Осложнения течения родов и оперативные пособия: Преждевременная отслойка плаценты	-	-	11	9,3	3	13	8	11,8
Кесарево сечение	-	-	19	16,8	8	34,5	11	16,2

Примечание: проценты даны по отношению к количеству детей в группе

Обращали на себя внимание в наибольшем числе случаев сочетанные формы патологии беременности и родов, что позволяло считать их существенными факторами риска, приводившими к нарушениям фето - плацентарного и маточно-плацентарного кровообращения, явлениям хронической внутриутробной гипоксии плода, осложненному течению беременности и родов.

Прослеживаемая в этих условиях зависимость между особенностями течения беременности, родов и состоянием детей при рождении отражена на рисунке 3.

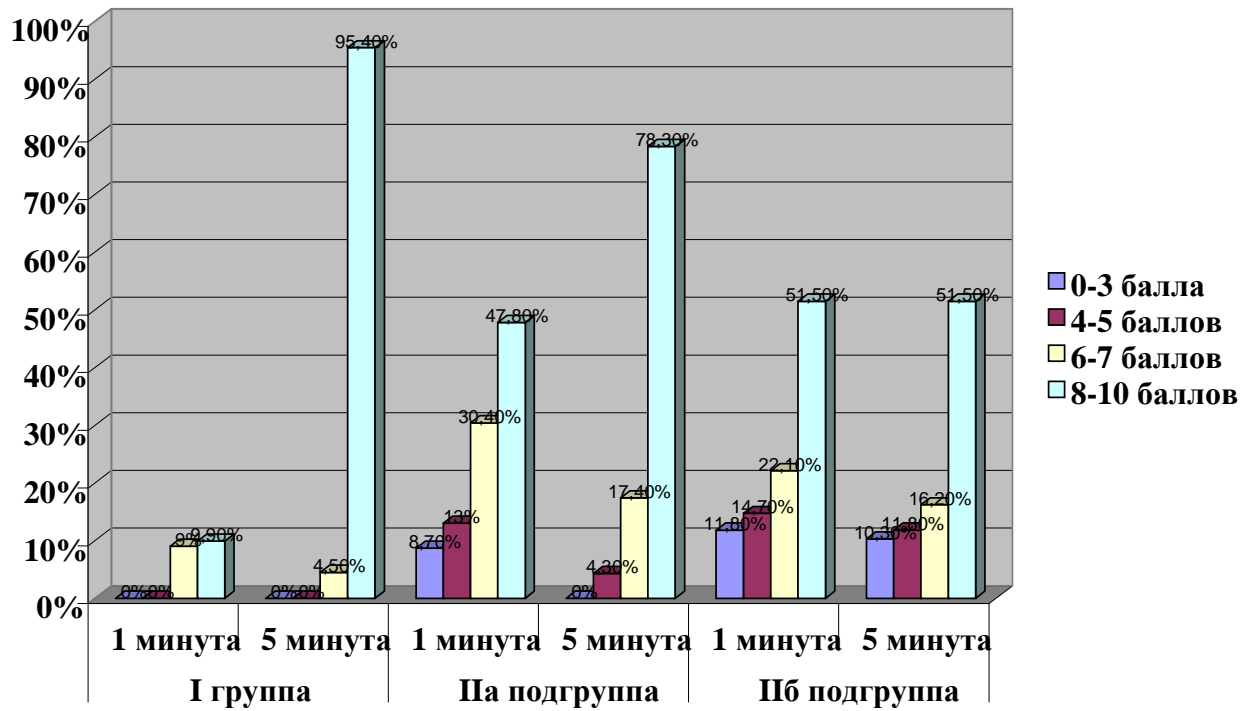


Рисунок 3. Оценка новорожденных по шкале Апгар

Примечание: проценты даны по отношению к количеству детей в группе

Показатели массы тела при рождении у обследованного контингента детей представлены на рисунке 6.

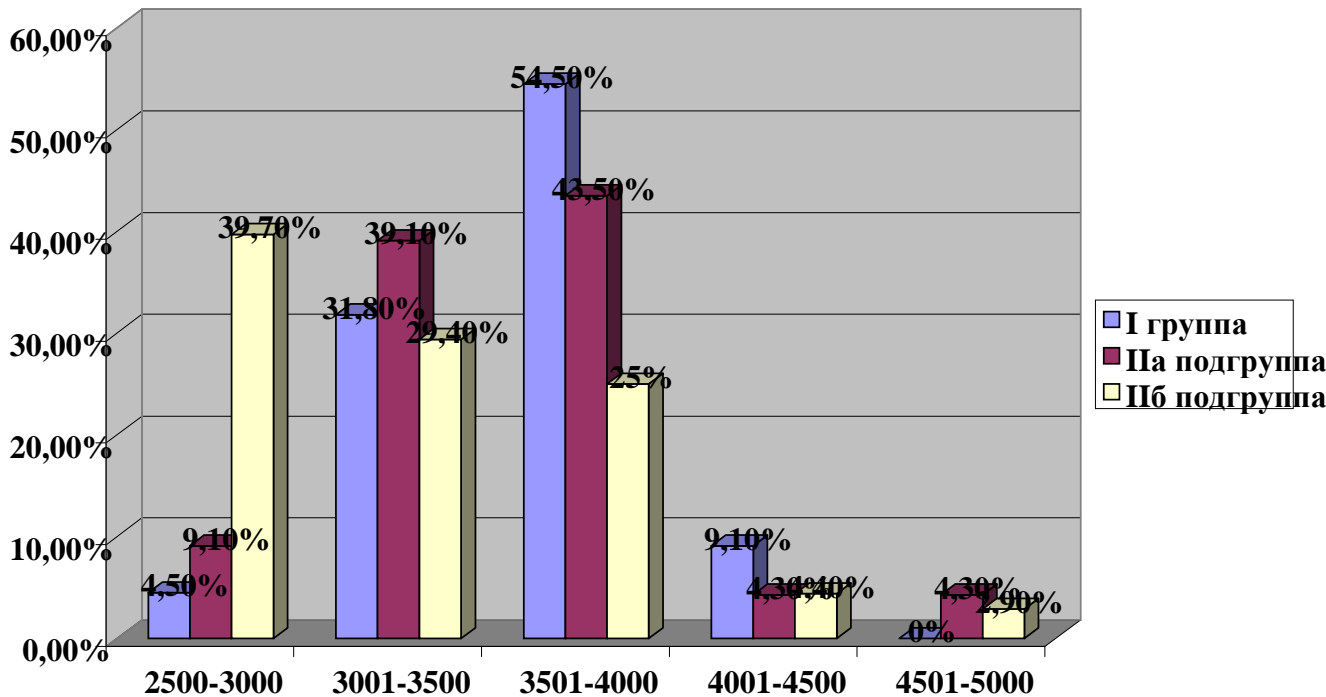


Рисунок 6. Распределение новорожденных по массе тела при рождении.

Примечание: проценты даны по отношению к количеству детей в группе

В соответствии с целями и задачами, поставленными при проведении настоящего исследования в исследуемые группы отбирались доношенные новорожденные, в связи с чем основная часть детей обследованных групп родилась с массой тела 3001-4000г.

Обращает на себя внимание преобладание детей с низкой массой тела при рождении и более 4500 г в основной группе по сравнению с контрольной. Указанное обстоятельство свидетельствует в пользу существенной роли как соматического неблагополучия, осложнений гестации, определяющих раннюю и позднюю адаптацию новорожденных, так и особенностей течения интранатального периода с угрозой формирования органических церебральных дефектов у детей обследованных групп.

С учетом тяжести неврологической симптоматики и сопутствующих соматических расстройств при рождении в ряде случаев дети переводились в отделение реанимация, патологии новорожденных и реабилитации детей раннего возраста, где им проводилась соответствующая патогенетическая и восстановительная терапия.

В процессе динамического клинического контроля за детьми обследованных групп к 6 месяцам жизни имело место нарастание тяжелых двигательных нарушений у детей IIb подгруппы основной группы. В дальнейшем у 5% детей IIa подгруппы и у 11% детей IIb подгруппы отмечалась стойкая инвалидизация с формированием различных форм ДЦП (рисунок 6).

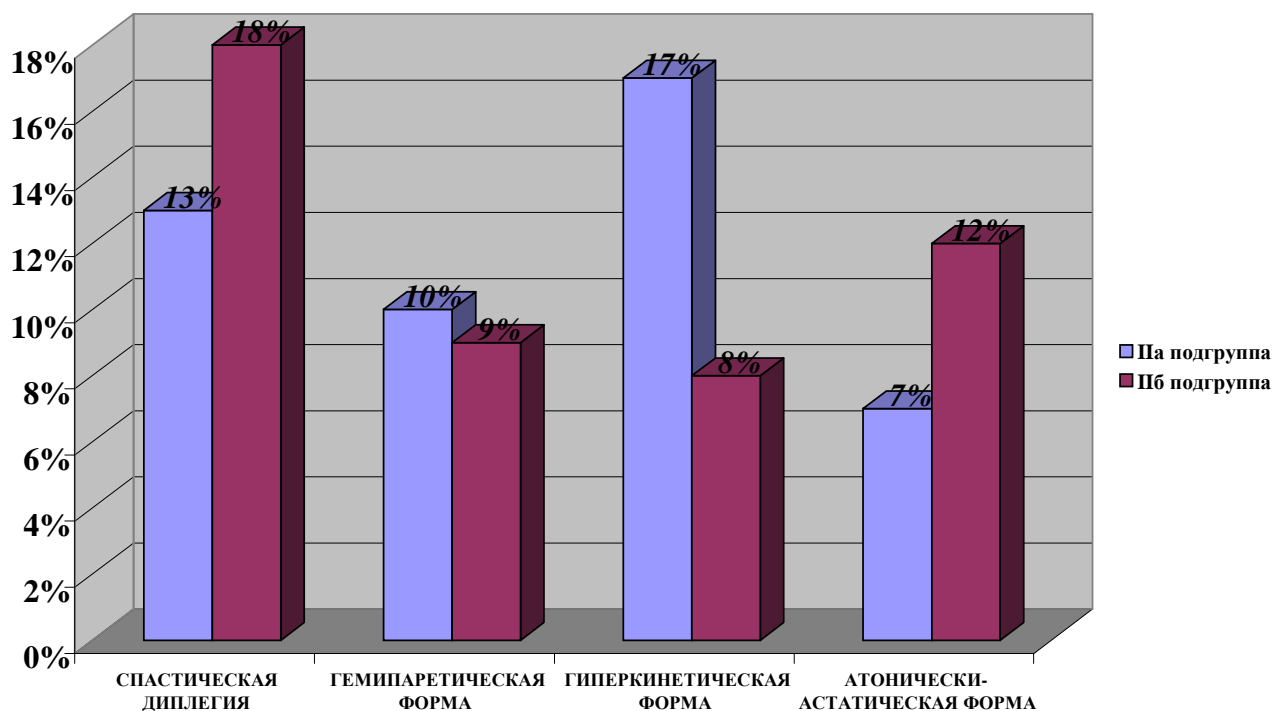


Рисунок 6. Формы ДЦП у детей основной группы.

Примечание: количество детей в процентах дано по отношению к общему числу детей с ДЦП.

Определение уровня цитокинов сыворотки крови проводилось всем детям основной и контрольной групп в декретированные сроки по плану обследования.

Анализ представленных в таблице 2 данных позволил установить разнонаправленный характер количественных характеристик сывороточных значений изучаемых цитокинов с тенденцией к повышению провоспалительных медиаторов (ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- γ) у детей основной группы по сравнению с группой контроля, достигающей статистически значимых отличий по ИЛ-2 и ФНО- α у детей IIb подгруппы.

Таблица 2

Уровень цитокинов сыворотки крови у новорожденных обследованных групп (медиана (Me) 25 квартиль-75 квартиль [25;75])

Параметры	I группа	II группа	
		IIa подгруппа	IIb подгруппа
1	2	3	4
ИЛ-2	7,7 [2,4;10,1]	9,2 [3,2;13,4]	21,1 [9,8;33,6]*
ИЛ-4	83,8 [28,6;101,3]	46,5 [23,6;69,1]	56,2 [44,4;89,3]
ИЛ-6	1,8 [0,3;3,1]	2,1 [1,2;3,4]	0,9 [0,2;2,1]

1	2	3	4
ФНО- α	39,8 [22,3; 56,9]	84,2 [35,5; 112,3]	105,6 [84,7; 4,1]*
ИНФ- γ	58,6 [24,5; 78,3]	29,2 [13,2; 45,6]	64,2 [33,2; 87,4]

Примечание: * $p < 0,05$, достоверность показателей по сравнению с контрольной группой

Дальнейший динамический клинико-лабораторный контроль в первые 3 месяца жизни позволил установить отсутствие статистически значимых отличий изучаемых параметров детей обследованных групп (таблица 3).

Таблица 3

Уровень цитокинов сыворотки крови у детей 3 месяцев жизни обследованных групп (медиана (Me) 25 квартиль-75 квартиль [25;75])

Параметры	I группа	II группа	
		IIa подгруппа	IIб подгруппа
ИЛ-2	8,2 [3,9;11,2]	7,2 [2,1;11,3]	9,7 [4,9;14,2]
ИЛ-4	74,6 [49,6;97,3]	66,5 [42,6;88,3]	56,2 [23,4;85,6]
ИЛ-6	3,6 [2,1; 6,4]	2,4 [1,2;4,8]	1,8 [0,9;3,1]
ФНО- α	42,7 [23,4;67,7]	52,3 [33,2;77,4]	33,2 [22,1;54,1]
ИНФ- γ	60,7 [45,2; 77,8]	47,6 [39,1;67,8]	51,4 [35,7;77,9]

Вместе с тем, в 1-м полугодии жизни отмечено нарастание уровня большинства изучаемых цитокинов у детей основной группы по сравнению с контрольной, достигающее статистически значимых отличий лишь к концу указанного возрастного периода (таблица 4).

Таблица 4

Уровень цитокинов сыворотки крови у детей 6 месяцев жизни обследованных групп (медиана (Me) 25 квартиль-75 квартиль [25;75])

Параметры	I группа	II группа	
		IIa подгруппа	IIб подгруппа
ИЛ-2	10,2 [6,3;14,1]	14,1 [8,7;19,4]	195,2 [43,4;223,1]*
ИЛ-4	83,2 [57,8;112,3]	76,1 [56,4;96,1]	75,2 [45,6;98,3]
ИЛ-6	7,9 [3,9;14,1]	35,4 [24,1;61,4]*	192,4 [43,7;246,7]*
ФНО- α	40,6 [25,4;67,2]	79,2 [43,8;91,2]	164,8 [36,3;198,4]*
ИНФ- γ	75,4 [33,5;96,4]	45,7 [33,2;56,2]	91,2 [64,5;112,3]

Примечание: * $p < 0,05$, достоверность показателей по сравнению с контрольной группой

При дальнейшем сопоставлении клинического профиля обследованных детей 1-го года жизни и параметров иммунных реакций, выявлено сохранение отчетливой тенденции к повышению иммуноцитоклинов, обуславливающих Th-1 поляризацию типа иммунного ответа у детей с последствиями церебральной гипоксии-ишемии тяжелой степени тяжести по сравнению с группой контроля (таблица 5).

Таблица 5

Уровень цитокинов сыворотки крови у детей 1 года жизни обследованных групп (медиана (Me) 25 квартиль-75 квартиль [25;75])

Параметры	I группа	II группа	
		IIa подгруппа	IIб подгруппа
ИЛ-2	7,4 [4,1;10,6]	5,3 [2,1;8,7]	6,9 [4,2;11,4]
ИЛ-4	67,4 [33,5;98,4]	62,2 [32,5;97,6]	78,4 [36,2;153,1]
ИЛ-6	8,7 [3,2;11,6]	25,7 [17,6;32,1]	182,4 [43,2;212,1]*
ФНО- α	54,7 [35,6;87,9]	85,1 [46,9;113,4]	93,2 [54,2;126,7]
ИНФ- γ	47 [32,1;65,4]	54,6 [32,1;95,2]	113,6 [65,4;187,1]

Примечание: * $p < 0,05$, достоверность показателей по сравнению с контрольной группой

Заключение:

Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют в пользу напряженности иммунного ответа в условиях массивной антигенной стимуляции уже в периоде новорожденности, что определяется повышением уровня ряда цитокинов провоспалительной направленности у детей основной группы по сравнению с контрольной. Регистрация указанных тенденций в первом полугодии жизни подтверждают позиции сохранения активного типа реагирования иммунной системы и воспалительной реакции у детей с различной степенью тяжести клинических проявлений церебральной гипоксии-ишемии по сравнению с детьми контрольной группы.

Проведенные исследования свидетельствуют в пользу поляризации иммунного ответа в сторону Th-1 клеточноопосредованных реакций в патогенезе формирования двигательных расстройств и различных форм ДЦП у детей обследованных групп, определяя целесообразность дальнейшего изучения особенностей интеграции нервной системы и иммунного ответа, позволяющего разработать новые стратегии иммунореабилитации у указанного контингента больных.

Список литературы

1. Баранов А. А. Этапы и пути снижения младенческой смертности в Российской Федерации: опыт последних 30 лет. // Доклад на Президиуме РАМН.-2010.
2. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев. М.: Триада Х, 2005.-672с.
3. Блинов Д. В., Сандуновская С. М. Статико-эпидемиологическое исследование заболеваемости неврологического профиля на примере детского стационара //Эпилепсия и пароксизмальные состояния.-2010.№ 3.-С.12-22.
4. Володин Н. Н., Байбарина Е.Н., Самсыгина Г.А. и соавт. «Сепсис в неонатологии» / В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанд «Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение: практическое руководство. М.: Изд-во ООО «Медицинское информационное агенство».- 2010. Глава 11.- С.257-286.
5. Володин Н. Н., Дегтярева М.В., Солдатова И.Г. и соавт. Особенности иммунных нарушений при инфекционных заболеваниях у новорожденных различного гестационного возраста и способы иммунокоррекции // Материалы научно-практической конференции ««Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях». СПб: Изд-во «АртЭго». 2011.-С.61-73.
6. Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. Нарушения психомоторного развития- М.,1981.-272 с.
7. Семенова К.А. Методические рекомендации по применению рабочей классификации детского церебрального паралича. М: Медицина 1973.-35 с.
8. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. Practitioner;1964.- Vol.192.- P.540-542.
9. Foerch C. Serum glial fibriary acidic protein as a biomarker for intra cerebral heamorrhage in patients whith acute stroke // J. Neuronalogy, Neurosurgery, Psychiatry.-2006.-Vol.11.-P.181-184.
10. Scheinberg A. Oral baclofen in children with cerebral palsy.: A double-blind cross-over pilot study. //J.Pediatric. Child Health.-2006.Vol.4.-P.715-720.

Рецензенты:

Афонин Александр Алексеевич, д.м.н., профессор, руководитель педиатрического отдела ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, г.Ростов-на-Дону.

Кравченко Лариса Вахтанговна, д.м.н. ведущий научный сотрудник педиатрического отдела ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, г.Ростов-на-Дону.