

## **Оценка функционального состояния нейроиммунной системы у новорожденных с энцефалопатией**

*Белорусский государственный медицинский университет*

Для первичной оценки функционального состояния нейроиммунной системы при энцефалопатии новорожденных изучены показатели индекса иммунореактивности (ИИР) у 30 детей периода новорожденности с энцефалопатией и у 17 здоровых новорожденных. Установлены разнонаправленные изменения ИИР при энцефалопатии различного генеза (гипоксически-ишемического, инфекционно-гипоксического). Рекомендовано использовать определение ИИР в клинической практике для индивидуального подхода к лечению новорожденных с энцефалопатией и при формировании группы высокого риска патологии ЦНС в постнеонатальном периоде. Ключевые слова: новорожденные дети, энцефалопатия, иммунная система, цитокины.

Задержка нервно-психического развития и заболевания нервной системы у детей чаще всего ассоциированы с перенесенной энцефалопатией новорожденных. В периоде новорожденности – остром периоде энцефалопатии, симптомы поражения ЦНС могут быстро уменьшаться и исчезать, а развитие психоневрологических расстройств, обусловленные морфофункциональными дефектами головного мозга в перинатальном периоде, развиваются в последующие периоды жизни (в раннем, школьном и даже в подростковом возрасте) (5). К перинатальному поражению головного мозга и развитию энцефалопатии новорожденного приводит антенатальная гипоксия в сочетании с другими факторами (инфекционными, токсическими, эндокринными, генетическими) (3, 5). В патогенезе энцефалопатии наряду с нарушением гемо- и ликвородинамики мозга большое значение имеют метаболические и, особенно, иммунологические сдвиги (6). С современных позиций основная биологическая функция иммунной системы состоит в поддержании молекулярного состава организма и гомеостатической регуляции различных молекулярно-клеточных процессов в изменяющихся условиях внутренней и внешней среды.

Нервная и иммунная системы находятся в организме в тесной взаимосвязи, которая проявляется в том, что клетки этих систем способны продуцировать одни и те же биологические вещества – цитокины (4, 6). Цитокины (интерлейкины, интерфероны, хемокины, колониестимулирующие факторы, нейропептиды и др.) не только регулируют созревание и функциональную активность клеток иммунной системы, но и относятся к трофическим факторам, стимулирующим митотическую активность и пролиферацию клеток различных тканей, в т.ч. и нервной системы. Изменения в продукции большинства цитокинов могут быть первично связаны с повреждением не только клеток иммунной, но и нервной системы, и их содержание в крови можно считать

важным критерием оценки функционального состояния нейроиммунной системы у новорожденных (2, 4, 7)

Активация системы цитокинов является одним из ведущих механизмов постнатальной адаптации иммунной системы новорожденных, который играет важную роль в защите от микроорганизмов, активируя фагоцитоз и запуская иммунные процессы с участием Т-лимфоцитов (1, 9). В физиологических условиях это не приводит к проявлению системного воспаления в связи с балансом про- и противовоспалительных цитокинов. При гипоксическо-ишемической энцефалопатии отмечается дисбаланс в системе цитокинов с увеличением количества провоспалительных медиаторов, которые становятся одной из причин постгипоксической деструкции головного мозга (2).

В настоящее время для оценки цитокинового статуса в организме используются технически сложные и дорогостоящие методики, такие как проточная лазерная цитометрия, ПЦР, ИФА (7). Однако, свойственная цитокинам быстрая биологическая активность и деградация (полупериод распада от нескольких минут до десятков минут) и очень низкое содержание в сыворотке крови (10<sup>-9</sup> - 10<sup>-15</sup> г/мл), и постоянные изменения в иммунной системе новорожденных под влиянием возрастающей антигенной нагрузки значительно затрудняют их определение и клиническую интерпретацию. В то же время индивидуальные особенности реагирования иммунной системы при неврологических нарушениях у новорожденных с энцефалопатией важно учитывать при тактике лечения, особенно при назначении иммунокорректирующей терапии. В связи с этим представляется актуальным поиск простых и доступных для клиницистов методов оценки функционального состояния системы иммунитета.

В 2001 г. Н.П. Шабаловым для оценки активности клеток-продуцентов цитокинов (лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов) при сепсисе новорожденных был впервые предложен индекс иммунореактивности (ИИР)(8). Дефицит одного из видов этих клеток может отражать сдвиги в спектре цитокинов и факторах детоксикации. С учетом оценки ИИР были выделены 2 варианта сепсиса: гипоэргический, при котором у больных детей отмечалось резкое снижение ИИР, и гиперэргический – у больных со значительным увеличением ИИР. По мнению Н.П. Шабалова гипоэргический вариант отражает дефицит цитокинов лимфоцитарного происхождения и ограниченность резервов адаптации. Гиперэргический вариант свидетельствует о гиперпродукции цитокинов и дисбалансе медиаторов («медиаторный шторм»). По результатам этих исследований ИИР можно считать одним из маркеров функциональной активности иммунной системы у новорожденных детей.

Цель исследования – определить возможность использования ИИР для оценки функционального состояния нейроиммунной системы у детей периода новорожденности с различными клиническими проявлениями энцефалопатии новорожденных и решения вопроса о проведении им противовоспалительной и иммунокорректирующей терапии.

Материал и методы

В обследование было включено 30 детей периода новорожденности с клиническими проявлениями энцефалопатии новорожденных (основная группа)

и 17 новорожденных без признаков поражения нервной системы (контрольная группа). В обеих группах детей были изучены данные биологического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей, проведены общеклинические и рутинные лабораторные исследования, стандартное неврологическое обследование, УЗИ головного мозга. У 3-х детей определяли показатели иммунограммы методом проточной лазерной цитометрии.

ИИР определяли по процентному соотношению суммы лимфоцитов и эозинофилов к моноцитам в гемограмме:

$$\text{ИИР} = \frac{\% \text{ЛИМФ} + \% \text{ЭОЗ}}{\% \text{МОН}}$$

Первичное определение ИИР проводили у детей в раннем периоде адаптации, после первого перекреста лейкоцитарной формулы (на 5 - 7-й день жизни). У новорожденных с энцефалопатией ИИР оценивали в динамике лечения и перед выпиской из стационара (в 3 – 4 недели жизни).

Все новорожденные дети с клиническими проявлениями перинатальных нарушений нервной системы находились на лечении в неврологическом отделении для новорожденных ГУ РНПЦ «Мать и дитя» с диагнозом: энцефалопатия новорожденного. Состояние большинства детей при поступлении в отделение было средней тяжести. В стационаре дети получали лечение, включающее назначение препаратов, улучшающих гемодинамику, метаболические и нейротрофические функции ЦНС (винпоцетин, пирацетам, актовегин, эмоксипин, милдронат, витамины В1, В6, В12), по показаниям – седативные препараты (ноофен, фенobarбитал), при вялых парезах рук – средства, улучшающие нервно-мышечную проводимость (дибазол, нейромидин). В связи с инфекционно-воспалительными заболеваниями 5-и детям были назначены антибиотики, 4-м проведена иммунокорректирующая терапия (виферон, КИП-ферон, циклоферон).

#### Результаты и обсуждения

Все наблюдавшиеся дети были доношенными, с гестационным возрастом от 38-и до 41-й недели. Средняя масса тела при рождении у детей контрольной группы составила  $3385,3 \pm 101,9$  г, у новорожденных с энцефалопатией  $3538,5 \pm 110,5$  г ( $P > 0,05$ ). Все дети контрольной группы находились на грудном вскармливании. В основной группе наблюдения на грудном вскармливании были только 40% детей, остальные получали докорм или находились на искусственном вскармливании заменителями грудного молока в связи с вторичной гипогалактией у матерей.

В контрольной группе большинство (76%) детей родилось от 1-й беременности. Беременность у большинства женщин протекала без особенностей, у 1/3 отмечались осложнения: угроза прерывания (5), инфекционная патология – урогенитальные инфекции и ОРВИ (6), гестоз легкой степени (2), которые были своевременно купированы. Роды у 13-и из 17-и женщин были физиологическими, у 4-х была произведена плановая операция «кесарево сечение» по показаниям матери (клинически узкий таз, предлежание плаценты). Все дети родились в удовлетворительном состоянии, с оценкой по

шкале Апгар 8-9 баллов (у 11-и) и 8-8 баллов (у 6-и). Неврологических нарушений у новорожденных в период ранней адаптации выявлено не было, данные УЗИ головного мозга были без патологии.

ИИР у детей контрольной группы составил в среднем  $4,55 \pm 0,27$  (Рис. 1).

У всех новорожденных с энцефалопатией при первичном определении ИИР отмечалось отклонение его показателей от нормы, как в сторону уменьшения, так и увеличения. В зависимости от величины ИИР дети были распределены в две клинические группы: I группа – новорожденные с низкими показателями ИИР (12), II группа – дети с высоким уровнем ИИР (18).

У детей I группы ИИР составил в среднем  $2,55 \pm 0,2$ , у новорожденных II группы –  $16,2 \pm 1,5$  (Рис. 1).



Рис. 1 Показатели ИИР у обследованных детей

Таблица 1 Биологический и акушерско-гинекологический анамнез матерей (по группам обследованных детей)

Данные анамнеза	I группа (12)	II группа (18)
1-я беременность	5 (42%)	10 (55%)
Повторная беременность	7 (58%)	7 (39%)
Хронические очаги инфекции и заболевания	6 (50%)	4 (22%)
Эндокринная патология	3 (25%)	8 (44%)
Выкидыши, бесплодие, неразвив. беременность	2 (17%)	1 (5%)
Аборты	3 (25%)	2 (11%)
Урогенитальные инфекции	7 (58%)	6 (33%)
ОРИ, герпес во время беременности	6 (50%)	5 (28%)
Гестозы	7 (58%)	10 (55%)
ХВГП, ХВГП	1 (8%)	6 (33%)

Более половины детей I группы (58%) родились от 2-й беременности, а II

группы (55%) – от 1-й беременности. У всех матерей данная беременность протекала с осложнениями. В I группе женщин в 2 раза чаще, чем во II-й, встречался отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (выкидыши, аборт, бесплодие) и регистрировались инфекционно-воспалительные заболевания как до беременности, так и в период гестации. Эндокринная патология (ожирение 2-3-й степени, СД 2 типа, гипотиреоз, гипофункция яичников) чаще встречалась у матерей II группы. Более чем у половины женщин обеих групп беременность осложнялась гестозами, ХФПН и ХВГП значительно чаще регистрировалась у женщин II группы (Табл. 1).

Физиологические роды отмечались только у 17% женщин I группы и 22% - II группы. У 58% матерей I группы и 39% женщин II группы роды были индуцированными. У 25% рожениц I группы и 39% II группы роды завершились экстренной операцией «кесарево сечение» по состоянию плода. Асфиксия новорожденного умеренной степени была диагностирована у 17% детей I группы и у 39% новорожденных II группы. Родовая травма (переломы костей, кефалогематомы, повреждение плечевого сплетения) наблюдалась у 33% новорожденных I группы и у 55% младенцев II группы.

Таким образом, у новорожденных с высокими показателями ИИР значительно чаще, чем у детей с низкими его значениями, регистрировалась хроническая внутриматочная гипоксия, асфиксия при рождении и родовой травматизм.

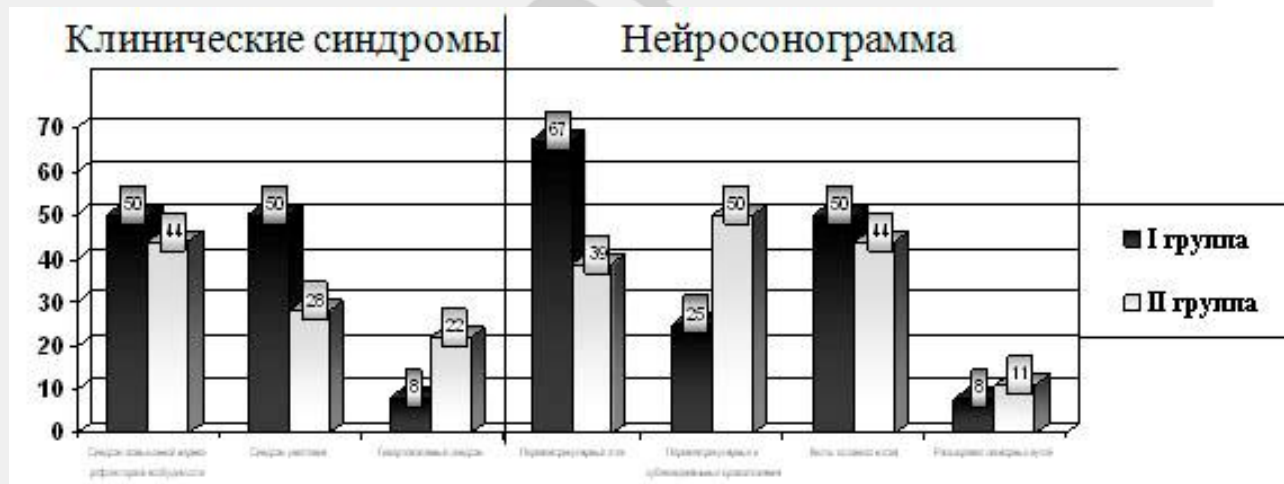


Рис. 2 Характеристика неврологического статуса обследованных детей

При неврологическом обследовании новорожденных (Рис. 2) было установлено, что синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости встречался в обеих группах с одинаковой частотой. У детей с низким ИИР чаще регистрировался синдром угнетения, а у младенцев с высоким ИИР –

гипертензионный синдром. Структурно-морфологические изменения по результатам нейросонографии (Рис. 2) у большинства детей I группы характеризовались перивентрикулярным отеком, кистозное поражение головного мозга в группах обследованных детей встречались с одинаковой частотой, перивентрикулярные и субэпендимальные кровоизлияния в 2 раза чаще выявлялись у новорожденных с высоким ИИР.

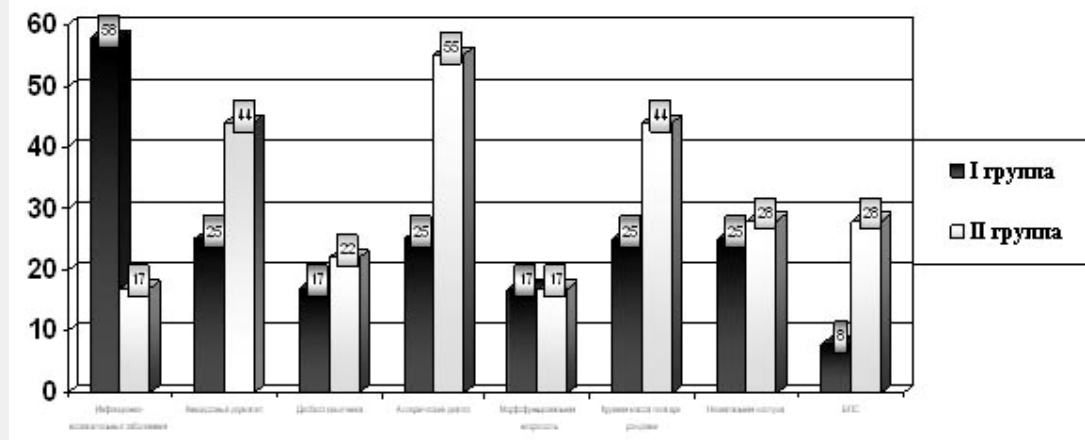


Рис. 3 Сравнительная характеристика соматического статуса у обследованных детей

У всех новорожденных с энцефалопатией отмечалась соматическая патология (Рис. 3). При этом у новорожденных I группы значительно чаще, чем у детей II группы, были диагностированы инфекционно-воспалительные заболевания, обусловленные как внутриутробным, так и постнатальным инфицированием (синдром внутриутробного инфицирования, острый ринит, конъюнктивит, ОРВИ, омфалит). В то же время более чем у половины младенцев II группы отмечалась склонность к раннему формированию аллергического диатеза (распространенная затяжная токсическая эритема, аллергический ринит, обструктивный синдром при ОРВИ, аллергия к коровьему молоку) и кандидозному дерматиту с рецидивирующим течением. У детей этой группы значительно чаще выявлялись врожденные пороки сердца (ДМПП, ДМЖП, ОАП). Младенцы с крупной массой тела при рождении также чаще встречались во II группе.

Данные биологического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей и особенности клинических проявлений энцефалопатии у обследованных детей позволяют сделать заключение, что энцефалопатия у новорожденных с высокими показателями ИИР имела преимущественно гипоксически-ишемический генез, а у детей с низкими показателями ИИР была смешанного, инфекционно-гипоксического генеза.

При определении ИИР у новорожденных с энцефалопатией в динамике, в группе детей с изначально низкими показателями ИИР (I группа) в процессе лечения происходило его повышение. У 67% младенцев к выписке из стационара ИИР был в пределах нормы, у 33% - умеренно (в пределах 1,5 - 2σ) превышал нормативный показатель.

В группе новорожденных с высокими показателями ИИР (II группа) снижение ИИР до нормы отмечено лишь у 20% детей. У 1/3 детей отмечалась тенденция к снижению ИИР, но к концу неонатального периода он оставался повышенным. В то же время почти у половины младенцев (47%) наблюдалось увеличение ИИР в период лечения в стационаре. К выписке, в возрасте 3-4-х недель жизни, средний показатель ИИР у этих детей значительно превышал его уровень в раннем неонатальном периоде (соответственно  $35,9 \pm 8,5$  и  $7,26 \pm 2,08$ ,  $P < 0,01$ ). Клинически у этих новорожденных проявления энцефалопатии сочетались с родовой травмой (кефалогематомы, вялый парез плечевого сплетения) и у всех из них были выявлены значительные структурно-морфологические нарушения при УЗИ головного мозга (перивентрикулярные и субэпендимальные гематомы, множественные кисты, расширение субарахноидального пространства и желудочков мозга). Высокие показатели ИИР у этих детей свидетельствуют о гиперреактивности нейроиммунной системы и риске развития аутоиммунных процессов в головном мозге.

Иммунологическое обследование было проведено у 3-х новорожденных с высокими показателями ИИР. У всех из них отмечались сходные изменения в иммунограмме: увеличение общего количества лимфоцитов со снижением зрелых форм (CD3) и естественных киллеров (CD56), увеличение CD4 (хелперов) и CD8 (супрессоров/цитотоксических клеток), и иммунорегуляторного индекса (2,8; 3,2; 3,9) при нормальном количестве В-лимфоцитов (CD19) и достаточной активности фагоцитоза. Полученные данные подтверждают значительную напряженность клеточного иммунитета у новорожденных с энцефалопатией при высоком ИИР.

Все обследованные новорожденные с энцефалопатией были выписаны из стационара в возрасте 3-4-х недель жизни в удовлетворительном состоянии. Однако 2-м младенцам I группы и 7-и детям II группы к возрасту 1 месяца при выписке был поставлен диагноз: задержка темпов моторного (4) и психомоторного развития (5).

#### Выводы

1. Индекс иммунореактивности (ИИР) рекомендуется использовать в клинической практике в качестве одного из первичных маркеров функционального состояния нейроиммунной системы при энцефалопатии новорожденных.
2. У новорожденных с энцефалопатией наблюдаются разнонаправленные изменения показателей ИИР: снижение при сочетанном, инфекционно-гипоксическом генезе энцефалопатии и повышение при гипоксически-ишемической энцефалопатии.
3. Снижение ИИР при энцефалопатии новорожденных свидетельствует о низком уровне иммунитета и, при наличии клинических проявлений инфекционного процесса, требует решения вопроса о назначении детям противовоспалительной и/или иммунокорректирующей терапии.
4. Высокие показатели ИИР у новорожденных с энцефалопатией в сочетании с ранними проявлениями аллергического диатеза указывают на гиперпродукцию цитокинов и гиперэргический характер иммунореактивности у этих детей, что в

дальнейшем может способствовать развитию аутоиммунных реакций на поврежденные белки нервной ткани. Снижению содержания цитокинов у этих детей может способствовать назначение им церебропротекторов.

5. Новорожденные с энцефалопатией, имеющие к концу неонатального периода показатели ИИР, значительно превышающие его величину в периоде ранней адаптации, представляют группу высокого риска развития неврологических нарушений в постнеонатальном периоде и должны находиться на диспансерном учете у невролога и иммунолога. При прогрессировании неврологических расстройств этим детям показано дальнейшее неврологическое и иммунологическое обследование (КТ и МРТ головного мозга, исследование иммунограммы, определение титра антител к белкам ткани мозга и др.) для разработки индивидуальной программы реабилитации и решения вопроса о целесообразности проведения иммунокорректирующей терапии.

#### Литература

1. Вельтищев, Е. Ю. Иммунитет новорожденного и повышенная чувствительность к некоторым вирусным инфекциям / Е. Ю. Вельтищев // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2001. № 5. С. 15–17.
2. Володин, И. Н. Иммунология перинатального периода: проблемы и перспективы / И. Н. Володин, М. В. Дегтярева // Педиатрия. 2001. № 4. С. 4–9.
3. Елиневская, Г. Ф. Заболевания у новорожденных детей. Клинические варианты и дифференциальный диагноз / Г. Ф. Елиневская, Б. Л. Елиневский. Минск: Изд. «Беларусь», 2004. С. 65–84.
4. Зимина, Е. П. Иммунологические показатели у новорожденных детей различного гестационного возраста / Е. П. Зимина // Вопросы современной педиатрии. 2006. № 1. С. 214.
5. Пальчик, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: руководство для врачей / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. СПб.: Изд. «Питер», 2000. 224 с.
6. Полетаев, А. Б. Клиническая и лабораторная иммунология: избранные лекции / А. Б. Полетаев. М.: Изд. Медицинское информационное агентство, 2007. 180 с.
7. Хаитов, Р. М. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. 2001. № 3. С. 3–7.
8. Шабалов, Н. П. Неонатология. / Н. П. Шабалов и соавт. М.: Изд. МЕДпресс информ, 2004. Т. 2. С. 32–36.
9. Kurahayashi, Y. Immunological characterization of human decidual mononuclear cells: natural killer activity, response to interleukin-2 and distribution of interleukin-2 receptor subunits / Y. Kurahayashi [et al.] // Asia Oceania J Obstet Gynaec 1994; 20: 1: 101–109