© Коллектив авторов, 2021
УДК 616.833-053.31:612.017
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16074>
ISSN – 2073-8137

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

Л. Ю. Барычева¹, А. С. Идрисова², Е. С. Кузьмина¹, О. В. Агранович¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

² Республиканская детская клиническая больница им. Е. П. Глинки,
Грозный, Российская Федерация

CLINICAL SIGNIFICANCE OF PRO-INFLAMMATORY INTERLEUKINS IN NEWBORNS WITH HYPOXIC-ISCHEMIC CNS DAMAGE

Barycheva L. Yu.¹, Idrisova A. S.², Kuzmina E. S.¹, Agranovich O. V.¹

¹ Stavropol State Medical University, Russian Federation

² E. P. Glinka Republican Children's Clinical Hospital, Grozny, Russian Federation

У 45 новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС проведено исследование провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови. Выявлено увеличение IL-1 β и IL-6. Определены высокие уровни IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18 у детей с неблагоприятными неврологическими исходами церебральной ишемии. Полученные данные позволяют использовать увеличение IL-1 β и IL-6 у новорожденных в качестве факторов риска неблагоприятных неврологических исходов гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Ключевые слова: гипоксически-ишемическая энцефалопатия, провоспалительные интерлейкины

Pro-inflammatory interleukins in blood serum were studied in 45 newborns with hypoxic-ischemic defeats of the central nervous system. Revealed an increase in the levels of IL-1 β and IL-6. High levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18 were determined in children with unfavorable neurological outcomes of cerebral ischemia. The obtained data allow to consider an increase level of IL-1 β and IL-6 in newborns as risk factors for adverse neurological outcomes of hypoxic-ischemic encephalopathy.

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy, pro-inflammatory interleukins

Для цитирования: Барычева Л. Ю., Идрисова А. С., Кузьмина Е. С., Агранович О. В. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(3):310-312.
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16074>

For citation: Barycheva L. Yu., Idrisova A. S., Kuzmina E. S., Agranovich O. V. CLINICAL SIGNIFICANCE OF PRO-INFLAMMATORY INTERLEUKINS IN NEWBORNS WITH HYPOXIC-ISCHEMIC CNS DAMAGE. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(3):310-312. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16074> (In Russ.)

БИ – благоприятный исход
ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия
НИ – неблагоприятный исход
AUC (Area under Curve) – площадь под ROC-кривой
DQ (Developmental quotient) – коэффициент интеллектуального развития

IL – интерлейкины
MQ (Motor quotient) – коэффициент моторного развития
OR (Odds ratio) – анализ шансов
ROC (Receiver operating characteristic) – анализ качества модели

В современных экспериментальных и клинических исследованиях показана ведущая роль иммунной системы в патогенезе перинатальных поражений ЦНС [1–3]. Микроглия и астроциты способствуют вторичному энцефальному повреждению за счет увеличения синтеза провоспалительных цитокинов, обладающих прямой нейротоксичностью, вазомоторными и вазоакклюзионными эффектами, способностью усиливать воспалительные каскады и рекрутировать иммунные клетки в очаг повреждения [1–3]. Установлено, что цитокины могут увеличивать и уменьшать степень ишемического повреждения головного мозга, определена нейродеструктивная роль IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, TNF α [1]. Выявлено, что показатели отдельных интерлейкинов положительно коррелируют со степенью гипоксически-ишемической энцефалопатии и могут использоваться в качестве ранних биомаркеров для диагностики церебральных повреждений у новорожденных высокого риска [4].

Материал и методы. Обследованы 45 детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, рожденных в ГБУ «Родильный дом» (г. Грозный) с гестационным возрастом ≥ 36 недель, весом ≥ 2000 г. У 32 детей определялись признаки ГИЭ 2 ст., у 13 – ГИЭ 3 ст. Контрольную группу составили 50 здоровых новорожденных. Дети наблюдались неврологом и педиатром в течение 18 мес. с периодичностью 1 раз в 1–3 мес. в зависимости от степени поражения ЦНС. Динамику психомоторного развития оценивали с помощью коэффициентов моторного развития – MQ (Motor quotient) и интеллектуального развития ребенка – DQ (Developmental quotient) [5]. Исход считали неблагоприятным в случае гибели ребенка, развития микро- или гидроцефалии, глухоты, слепоты, эпилепсии, детского церебрального паралича, задержки психомоторного развития с показателями DQ < 75 % и MQ < 70 %.

Образцы крови собирали в течение 4–96 часов после рождения, центрифугировали в течение 10 минут при 3000 об/мин, супернатанты хранили при -20°C . Количественное определение цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18) в сыворотке крови выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест» в соответствии с инструкцией производителя. Для анализа межгрупповых различий применяли критерии Манна – Уитни, Ньюмена – Кейлса, Данна. Степень риска развития неблагоприятного неврологического исхода оценивали по величине отношения шансов (OR). Диагностическую ценность признаков определяли их чувствительностью, специфичностью, положительной и отрицательной предсказательной ценностью. ROC-анализ использовали для определения концентрации интерлейкинов с оптимальной предикторной ценностью в отношении определенно-

го клинического исхода. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Резидуальные исходы удалось оценить у 38 детей, трое детей умерли, четверо – потеряны для наблюдения. Неблагоприятные неврологические последствия формировались у 47,4 % детей в виде задержки психомоторного и речевого развития (47,4 %), гидроцефалии (7,9 %), микроцефалии (2,6 %), эписиндрома (13,6 %), потери слуха (5,3 %), зрения (2,6 %), детского церебрального паралича (10,5 %).

У детей с ГИЭ выявлено повышение уровней IL-1 β – 17,7 [13,6; 25,4], $p=0,009$ и IL-6 – 35,2 [24,9; 45,0], $p=0,001$. Аналогичные показатели у здоровых новорожденных составили 6,55 [4,1; 12,4] и 17,55 [13,4; 24,4] соответственно. Не установлено статистически значимых изменений сывороточных показателей IL-8 и IL-18. Выявлено существенное увеличение уровней провоспалительных цитокинов у пациентов с неблагоприятными исходами по сравнению с благоприятными. Статистически значимые различия получены для IL-1 β (25,5 [18,8; 29,70] и 13,95 [11,40; 19,15], $p=0,0001$), IL-6 (45,70 [36,90; 112,60] и 29,6 [19,85; 37,3], $p=0,0006$), IL-8 (13,50 [10,30; 4,80] и 10,85 [7,10; 13,86], $p=0,03$) и IL-18 (37,10 [23,45; 39,80] и 23,50 [19,50; 30,0], $p=0,008$).

Результаты определения провоспалительных цитокинов у новорожденных с ГИЭ неоднозначны. В ряде масштабных исследований сообщалось о значительной взаимосвязи между сывороточными концентрациями IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, тяжестью ГИЭ и неблагоприятными неврологическими исходами [1, 4], что не всегда подтверждалось в альтернативных исследованиях.

При прогнозировании инвалидизирующих последствий ГИЭ установлена высокая предсказательная ценность для IL-1 β и IL-6, но не для IL-8 и IL-18. Увеличение риска формирования неблагоприятного неврологического исхода определялось при увеличении IL-1 β более 19,4 пг/мл (OR=12,80; 95 % CI: 2,90–56,58, AUC 0,86) и IL-6 более 40,1 пг/мл (OR=11,33; 95 % CI: 2,46–52,15, AUC 0,70). Уровни чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной предсказательной ценности составили 85,0 %, 76,2 %, 80,0 %, 76,0 % и 66,7 %, 85,0 %, 82,0 %, 71,0 % соответственно.

Заключение. Таким образом, у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией наблюдается увеличение IL-1 β и IL-6 в сыворотке крови. У детей с неблагоприятными исходами ГИЭ определяются высокие уровни IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18. В качестве предикторов формирования инвалидизирующих последствий ГИЭ целесообразно использовать увеличение IL-1 β > 19,4 пг/мл (OR=12,80; 95 % CI: 2,90–56,58) и IL-6 > 40,1 пг/мл (OR=11,33; 95 % CI: 2,46–52,15), зарегистрированное в первые 4–96 часов после рождения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Boskabadi H., Moradi A., Zakerihamidi M. Interleukins in diagnosis of perinatal asphyxia: A systematic review. *Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd)*. 2018;17(5):303-314. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i5.4598>

2. Jiang L. J., Xu Z. X., Wu M. F., Dong G. Q., Zhang L. L. [et al.]. Resatorvid protects against hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *Neural. Regen. Res.* 2020;15(7):1316-1325. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.272615>

3. Xiong L. L., Xue L. L., Al-Hawwas M., Huang J., Niu R. Z. [et al.]. Single-nucleotide polymorphism screening and RNA sequencing of key messenger RNAs associated with neonatal hypoxic-ischemia brain damage. *Neural. Regen. Res.* 2020;15:86-95.
4. Debillon T., Bednarek N., Ego A. LyTONEPAL: long term outcome of neonatal hypoxic encephalopathy in the era of neuroprotective treatment with hypothermia: a French population-based cohort. *BMC Pediatr.* 2018;18:255. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1232-6>
5. Федеральное руководство по детской неврологии / Под редакцией профессора В. И. Гузевой. М.: ООО «МК», 2016. [Federal'noe rukovodstvo po detskoy nevrologii / Pod redaktsiey professora V. I. Guzevoy. M.: ООО «МК», 2016. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Барычева Людмила Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом ДПО; тел.: 89187405484; e-mail: for_ludmila@inbox.ru

Идрисова Аминат Султановна, заместитель главного врача по лечебной работе; тел.: 89205411111; e-mail: aminat.idrisova.78@mail.ru

Кузьмина Екатерина Сергеевна, врач-невролог, аспирант; тел.: 89620104810; e-mail: aminat.idrisova.78@mail.ru

Агранович Олег Виленович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрореабилитации; тел.: 89624548452; e-mail: oagranovich@yandex.ru