

УДК 616-053.32/.34-091:612.017.11

О.О. Ан, К.В. Рахимова, Е.Т. Дадамбаев, В.Р. Шим, Н.О.Кудрина

Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д.Асфендиярова

Приведены результаты собственных исследований о степени диагностической информативности ультразвукового метода исследования головного мозга у детей с перинатальной патологией гипоксического и инфекционного генеза. Представлен анализ клинико-иммунологических данных 253 детей в возрасте до 1 года с целью усовершенствования критериев дифференциальной диагностики генеза перинатального поражения ЦНС.

Ключевые слова: *внутриутробное инфицирование, противо- и провоспалительные цитокины, стриарная васкулопатия.*

Введение. Оценивая характер патологических изменений центральной нервной системы в перинатальном периоде, необходимо установление изначальной причины возникших нарушений. Это обстоятельство приобретает особое значение в связи с высокой частотой внутриутробного инфицирования, наряду с, на первый взгляд, более распространенными гипоксическими ишемическими поражениями перинатального периода. TORCH-инфекции имеют место значительно чаще, чем диагностируются, обуславливая развитие различных нарушений, ошибочно расцениваемых как исходная причина патологии (внутриутробная гипоксия, задержка внутриутробного развития, синдром дыхательных расстройств и др.).

Очевидно, что рациональное решение задач по снижению заболеваемости и предупреждению отсроченных осложнений перинатальных повреждений гипоксического и инфекционного генеза, в значительной степени связано с осуществлением комплексных исследований в области инфекционной неонатологии и перинатологии с целью уточнения этиологической и патологической роли внутриутробных нейроинфекций. Актуальность изучения постнатальной иммунной адаптации определяется решающим влиянием иммунной системы на общие патогенетические механизмы формирования инфекционных и гипоксических перинатальных поражений ЦНС и трудностью проведения их дифференциальной диагностики на основании только клинико-anamnestических данных.

Цель и задачи

Оценить информативность и достоверность нейровизуального (ультразвукового) метода исследования в дифференциации генеза перинатального поражения ЦНС.

Изучить клинико-иммунологические особенности течения и прогнозирование последствий перинатальных поражений ЦНС гипоксического и инфекционного генеза.

Материалы и методы

Работа основана на анализе данных комплексного обследования 253 детей в возрасте до 1 года жизни. В I группу вошли пациенты, перенесшие гипоксически-ишемическое поражение ЦНС в перинатальном периоде (n = 177); II группу (n = 76) составили дети, внутриутробно инфицированные герпесвирусной инфекцией (вирус простого герпеса и цитомегаловирус). Не включались больные с наследственными генетическими и хромосомными синдромами, перенесшие родовые травмы, острые нарушения мозгового кровообращения. Для установления внутриутробного инфицирования (вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом) использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа.

На втором этапе исследования нами была отобрана основная группа наблюдения из 20 новорожденных с перинатальной патологией гипоксического и инфекционного генеза с целью изучения иммунопатогенеза осложнений раннего периода адаптации. В дальнейшем у них были определены показатели концентраций провоспалительного (ИЛ-1 β) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови. Для проведения сравнительных иммунологических тестов обследуемые новорожденные были рандомизированы на 2 подгруппы с равным количеством пациентов: 10 – с внутриутробной герпесвирусной инфекцией латентно-персистирующего характера течения и 10 новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией среднетяжелой степени. В качестве контрольных показателей были использованы средние интервалы колебаний значений исследуемых цитокинов у здоровых доношенных новорожденных первого месяца жизни.

Исследование концентраций цитокинов в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Анализ производился с использованием непосредственно неразбавленных образцов плазмы крови пациентов.

Основные результаты исследования

Несмотря на то, что ультразвуковой метод исследования не позволяет установить этиологию выявленных патологических изменений, при анализе заключений у наблюдаемых нами детей определен ряд состояний, специфичных для инфекционного процесса. Нетравматические кровоизлияния (ПИВК), характерные как для гипоксического, так и для инфекционного поражения ЦНС, выявлялись в первые 2 месяца жизни, при этом с достоверной разницей ($p < 0,05$) преобладали во 2 группе. Псевдокисты размерами до 0,8 см в основном были множественными, с частой локализацией в проекции сосудистых сплетений боковых желудочков, чаще правильной округлой формы. Аномалии головного мозга в 7,4% встречались у детей 2 группы наблюдения (в 1-ой группе в 1% случаев). Кальцинаты головного мозга выявлены только среди детей 2 группы в 11,1% в возрасте до 1 месяца и в 8,2% - от 1 до 6 месяцев. На НСГ они определялись единично или множественно, локализуясь повсеместно как в паренхиме головного мозга, но чаще на уровне базальных ганглиев. Дифференциальная диагностика васкулита стриарных артерий с кальцинатами головного мозга производилась при помощи применения режима цветового доплеровского картирования (ЦДК). Взаимосвязь формирования кальцинатов с внутриутробной инфекцией являлась достоверной ($p < 0,05$).

Среди всех 253 наблюдаемых пациентов признаки «минерализационной стриарной васкулопатии» были выявлены у 63 детей (24,9%), из которых в дальнейшем у 49 подтвержден диагноз внутриутробного инфицирования. При этом отмечено, что у 37 из 49 антенатально инфицированных детей 2-ой группы признаки стриарной васкулопатии сочетались с псевдокистами различной локализации, кальцинатами, признаками венитрикулита и др. В 14

случаях (12%), когда наличие ВУИ не было подтверждено лабораторно, картина стриарной васкулопатии выявлялась изолированно без каких-либо других структурных изменений головного мозга.

На 2 ступени исследования у выборочной группы наблюдения из 20 новорожденных для определения иммунологических сдвигов был произведен анализ спектра цитокинов. На данном этапе исследования было выявлено значительное повышение сывороточных концентраций провоспалительного монокина ИЛ-1 β в группах наблюдения. При этом максимальный прирост, в 1,7 раза превышавший уровень, зафиксированный для контроля, зарегистрирован в группе детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией.

В то же время, повышение концентрации ИЛ-1 β , хотя и в меньшей степени (в 0,5 раза), наблюдалось и в группе внутриутробно инфицированных детей. Данный факт позволяет предполагать, что увеличение концентрации ИЛ-1 β в крови может служить ранним диагностическим признаком перинатального поражения ЦНС в ходе гипоксических изменений, обусловленных как асфиксией, так и внутриутробным инфицированием, и свидетельствует об участии данного цитокина в патогенезе транзиторных нарушений гемодинамики в раннем периоде адаптации, клинически проявляющимися в виде неврологических синдромов. Следовательно, система провоспалительных цитокинов играет важную роль в патогенезе перинатальных поражений ЦНС и оказывает влияние на формирование инструментально визуализируемых форм данной патологии. Взаимосвязь перинатальных поражений ЦНС различной этиологии, характеризуется общими механизмами в патогенезе латентного течения внутриутробной герпесвирусной инфекции и гипоксического поражения ЦНС.

Одновременно выявлен факт сопряженного снижения концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в 1,11 раза по сравнению с контрольными показателями у детей со среднетяжелой формой ГИЭ и его повышением в 2,61 раза у детей с хроническим латентно-персистирующим течением ВУИ. Разница между показателями экспериментальных групп наблюдения оказалась достоверной ($p < 0,01$).

В нашем наблюдении продукция противовоспалительного ИЛ-10 оставалась стабильно высокой в случае латентной формы внутриутробного инфицирования, что вероятно обусловлено влиянием такого иммуносупрессивного фактора, как длительная внутриутробная персистенция герпесвирусов, ингибирующего активацию Th1 на фоне антигенной стимуляции. Можно предполагать, что отсроченная манифестация клинической симптоматики в периоде раннего детства происходила в случае дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов на фоне высокой антигенной нагрузки. Чаще всего срыв адаптационных механизмов и развитие признаков системного воспаления с клиническим развитием патологических реакций у пациентов данной группы сравнения возникал на фоне вакцинации, респираторно-вирусных, желудочно-кишечных заболеваний и т.п.

Снижение уровня концентрации ИЛ-10 в 1,11 раза в группе детей с ГИЭ средне-тяжелой степени сопровождало значительный прирост провоспалительного цитокина ИЛ-1 β (в 1,7 раза), который в данной концентрации приводил к «истощению» процессов иммунорегуляции и клиническим проявлениям неврологических расстройств в остром периоде гипоксического поражения ЦНС. Можно предполагать, что при своевременно проведенных адекватных терапевтических мероприятиях (антигипоксическая, мембраностабилизирующая, нейропротективная, сосудистая терапия) в раннем восстановительном периоде показатели данных цитокинов выравниваются с достижением ИЛ-10 нормальных значений и реализующимся протективным действием данного цитокина на развитие вызванных гипоксией нейродеструктивных изменений в ЦНС.

Заключение

Изучение факторов риска и результатов клинического осмотра детей с перинатальной патологией ЦНС гипоксического и инфекционного генеза позволило установить полиморфизм и различную степень тяжести состояния, вплоть до полного отсутствия клинических проявлений на ранних сроках онтогенеза, что диктует необходимость выделения групп риска новорожденных с проведением скрининговой нейросонографии и проведения лабораторных методов исследования.

Выявленные статистически достоверные различия между группами наблюдения и нормативными показателями подтверждают факт универсальности иммунных механизмов с изменением баланса про- и противовоспалительных цитокинов, играющих критическую роль в патогенезе и исходах, деструктивных изменений тканей головного мозга у новорожденных с перинатальной патологией как гипоксического, так и инфекционного генеза. Полученные данные обусловлены универсальностью цитокинового механизма в развитии иммунных реакций как на экзогенные инфекционные возбудители, так и на эндогенные антигены забарьерных органов, в частности ЦНС. Следовательно, выявление лабораторных признаков системного воспаления позволит подтвердить наличие и установить фазу поражения ЦНС различной этиологии и контролировать эффективность проводимой терапии.

Список литературы

- 1 Halwachs-Baumann G., Pailer S., Engele H., Rosegger H., Trushnig-Wilders M. Human cytomegalovirus (hCMV) load in various body fluids of congenitally hCMV infected newborns// *Laboratoriumsmedizin.*– 2002.– № 3-4.– P. 214.
- 2 Numazaki K., Fujikawa T., Asanuma H. Immunological evaluation and clinical aspects of children with congenital cytomegalovirus infection // *Congenit. Anom. (Kyoto).*- 2002.- Sep; 42(3).- P. 181-186.
- 3 Low J.A. Relationship of fetal asphyxia to neuropathology and deficits in children. // *Clin.Invest.Med.*- 1993.- Vol.16, №2. - P.133-140.

O.O. Ahn, K.V. Rakhimova, E.T. Dadambaev, V.R. Shim, N.O.Kudrina

Characteristics of indicators of clinical and immunological status in preterm infants with cerebral ischemia

Resume: the results of proper investigations concerning degree of diagnostic informativity of neurosonography in patients with perinatal pathology of hypoxic and infectious origin have been

summarized. In order to improve diagnostic criteria of neurological injuries of perinatal period the analysis of clinical and immunological data of 253 children under the age of 1 year have been presented.

Key words: intrauterine infection, anti- and proinflammatory cytokines, striate vasculopathy.