

¹ Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Видновский
перинатальный
центр

³ Воронежский
государственный
медицинский
университет
им. Н.Н. Бурденко

Содержание некоторых провоспалительных цитокинов у доношенных новорожденных, перенесших острую асфиксию в родах

Г.С. Голосная, д.м.н., проф.¹, Д.А. Холичев², О.Н. Красноруцкая, д.м.н., доц.³,
К.А. Казакова, к.м.н.¹, Т.Е. Ареян¹

Адрес для переписки: Дмитрий Анатольевич Холичев, holdima1981@yandex.ru

Для цитирования: Голосная Г.С., Холичев Д.А., Красноруцкая О.Н. и др. Содержание некоторых провоспалительных цитокинов у доношенных новорожденных, перенесших острую асфиксию в родах. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (23): 62–65.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-23-62-65

Актуальность. Ранняя диагностика и прогнозирование тяжелых гипоксических поражений головного мозга у доношенных новорожденных остаются актуальной проблемой перинатальной неврологии. Симптомы деструкции могут проявляться отсроченно, а клиническая картина не всегда коррелирует с тяжестью повреждения. Особый интерес представляет роль инфекционного фактора и провоспалительных цитокинов в патогенезе постгипоксических изменений.

Цель – изучить концентрацию ряда провоспалительных цитокинов в сыворотке крови доношенных с тяжелой асфиксией при рождении с учетом внутриутробного инфицирования.

Материал и методы. Обследовано 60 новорожденных с тяжелой асфиксией (срок гестации – 38–41 неделя), разделенных на две подгруппы: без инфекции ($n = 32$) и с инфекцией ($n = 28$); в каждой выделены дети без деструкции (А) и с деструкцией вещества головного мозга (Б). Контрольную группу составили 60 здоровых доношенных. Содержание цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа на вторые, пятые и 12-е сутки жизни. Статистическая обработка данных выполнена с использованием непараметрических критериев.

Результаты. У всех новорожденных с асфиксией уровни изученных цитокинов были достоверно выше контрольных значений ($p < 0,05$). Наиболее высокие концентрации ALCAM и DR5 зафиксированы у детей с сочетанием деструкции и инфекции (подгруппа ПБ), при этом концентрация ALCAM в два раза превышала таковую в подгруппе без инфекции, а уровень маркера апоптоза DR5 был в 20 раз выше, чем в контрольной группе. Уровни интерлейкинов (ИЛ) 4 и 8, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, интерферонов (ИФН) альфа и гамма также были максимальными в подгруппе с инфекцией и деструкцией. При этом у детей без инфекции (подгруппа I) показатели ИЛ-4 и ИЛ-8 не зависели от наличия деструкции, тогда как ФНО-альфа, ИФН-альфа и ИФН-гамма значительно повышались при деструктивных изменениях в обеих подгруппах.

Выводы. Тяжелая асфиксия сопровождается выраженным повышением провоспалительных цитокинов, которое усугубляется при внутриутробном инфицировании. Наличие деструктивных изменений мозга ассоциируется с еще более высокими уровнями цитокинов, особенно ALCAM и DR5. Определение данных маркеров в раннем неонатальном периоде может служить дополнительным инструментом прогнозирования развития деструктивных поражений головного мозга у доношенных, перенесших острую асфиксию при рождении.

Ключевые слова: доношенные новорожденные, тяжелая асфиксия, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, провоспалительные цитокины, внутриутробное инфицирование, деструкция головного мозга, ALCAM, DR5, интерлейкины, фактор некроза опухоли альфа, интерфероны



Одними из ключевых проблем перинатальной неврологии остаются ранняя диагностика и прогнозирование состояния детей группы риска по развитию тяжелых гипоксических поражений центральной нервной системы (ЦНС). Симптомы выраженного деструктивного повреждения нервной ткани не всегда проявляются сразу – нередко клиническая картина разворачивается спустя несколько часов или даже дней после рождения. При этом она далеко не всегда коррелирует со степенью тяжести заболевания. В связи с этим прижизненная оценка изменений нервной системы приобретает особую актуальность.

Не до конца ясна роль инфекционного фактора в развитии повреждений мозга при острой гипоксии у доношенных [1]. Несмотря на совершенствование стандартов оказания помощи в родильном зале и отделении реанимации, а также на внедрение новых методов лечения и профилактики острых тяжелых поражений мозга [2], по-прежнему регистрируются случаи обширных деструктивных повреждений головного мозга – так называемой фульминантной деструкции. Как правило, сопутствующим диагнозом выступает инфекционная патология новорожденно-го (чаще внутриутробная пневмония), а у матери – инфекционные процессы (хориоамнионит, кольпит и др.). В связи с этим возникает закономерный вопрос о взаимосвязи острой тяжелой асфиксии при рождении и внутриутробного инфицирования, а также о том, как сочетание этих факторов влияет на формирование постгипоксической деструкции головного мозга в неонатальном периоде [3, 4]. Как известно, у доношенных этот процесс затрагивает как кору головного мозга, так и подкорковые структуры [5–7]. В остром периоде объем поражения не всегда можно оценить с помощью стандартного ультразвукового исследования [8].

Исходя из современных представлений, одними из ведущих звеньев патогенеза ишемического поражения головного мозга являются провоспалительные цитокины. Их роль в этом процессе активно изучается и сегодня.

Цель – изучить концентрацию ряда провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у доношенных с тяжелой асфиксией при рождении с учетом внутриутробного инфицирования.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр». Основную группу составили 60 доношенных (39 мальчиков и 21 девочка) с тяжелой асфиксией при рождении. Срок гестации – 38–41 неделя, средний вес при рождении – 2732 ± 350 г (от 2380 до 4630 г). Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни в среднем составила $2,2 \pm 0,7$ балла, на пятой минуте – $5,14 \pm 0,6$ балла (от 4 до 7 баллов).

В основной группе были выделены две подгруппы: первая (I) – без признаков инфекции ($n = 32$), вторая (II) – с признаками инфекционного заболевания

(внутриутробная пневмония, хориоамнионит у матери) ($n = 28$). В свою очередь в каждой подгруппе выделяли новорожденных без деструкции вещества головного мозга (подгруппа А) и с деструкцией (подгруппа Б). В первой подгруппе деструкция выявлена у 9 (31%) обследованных, во второй – у 14 (50%). Подгруппы были сопоставимы по состоянию при рождении, данным нейросонографии (НСГ), сопутствующей соматической патологии и неврологическому статусу.

Контрольная группа была представлена 60 здоровыми доношенными без поражения ЦНС.

Всем детям проводились НСГ и магнитно-резонансная томография головного мозга в динамике – с момента рождения до выписки из стационара (на 4–6-й неделе после рождения).

В пуповинной и периферической крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли содержание следующих цитокинов: ALCAM, DR5, интерлейкина (ИЛ), ИЛ-4, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, интерферона (ИФН) альфа, ИФН-гамма. Для установления уровня молекулы клеточной адгезии ALCAM применяли реактивы фирмы R&D (Великобритания). Концентрацию цитокинов определяли через 48 часов после рождения, ALCAM – дополнительно на пятые и 12-е сутки жизни.

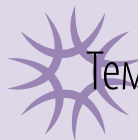
Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica 10 (StatSoft, США). Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению на основании критерия Шапиро – Уилка. Данные в двух несвязанных группах сравнивали с помощью U-критерия Манна – Уитни, внутри группы – с помощью критерия Уилкоксона. Корреляционный анализ проведен с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R).

Результаты и обсуждение

При первичном осмотре в родильном доме состояние всех детей расценивалось как тяжелое, обусловленное неврологической симптоматикой, выраженными расстройствами дыхания и гемодинамики на фоне интранатальной гипоксии, морфофункциональной незрелости и внутриутробной гипотрофии: 1–2-й степени – у 24 (40%) детей, 3-й степени – у 6 (10%).

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС 3-й степени диагностировано у 23 (38,3%) новорожденных, 2-й степени – у 37 (61,7%). В родильном доме синдром угнетения ЦНС зарегистрирован в 59 (98,3%) случаях. Коматозное состояние наблюдалось у 6 (10%) детей (кома II – у 3, кома III – у 3). Судорожный синдром выявлен в 21 (35%) случае. Признаки внутричерепной гипертензии отмечались у 34 (56,6%) пациентов, 2 (3,3%) из них в дальнейшем из-за развития острой окклюзии ликворных путей были выполнены шунтирующие операции.

Изменения на НСГ у 13 (21,6%) новорожденных характеризовались сочетанными поражениями (внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) + перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ)); ВЖК

Концентрация цитокинов у доношенных новорожденных с тяжелой асфиксией ($M \pm SD$)

Показатель	Контрольная группа (n = 60)	Подгруппа IA (n = 23)	Подгруппа IB (n = 9)	Подгруппа IIA (n = 14)	Подгруппа IIB (n = 14)
ALCAM, мкг/л:					
■ 48 часов	0,036 $\pm$ 0,015	1,61 $\pm$ 0,68 ¹	2,56 $\pm$ 1,08 ^{1,2}	2,6 $\pm$ 1,8 ¹	5,8 $\pm$ 3,0 ^{1,2}
■ 5-е сутки	–	1,46 $\pm$ 0,42 ¹	1,68 $\pm$ 0,6 ^{1,2}	1,22 $\pm$ 0,58 ¹	2,53 $\pm$ 1,32 ^{1,2}
■ 12-е сутки	–	0,81 $\pm$ 0,32 ¹	0,84 $\pm$ 0,36 ^{1,2}	0,49 $\pm$ 0,38 ¹	1,45 $\pm$ 0,31 ^{1,2}
DR5	4,1 $\pm$ 0,9	20,31 $\pm$ 21,62 ¹	78,02 $\pm$ 52,19 ^{1,2}	34,37 $\pm$ 28,13 ¹	102,98 $\pm$ 32,75 ¹⁻³
ИЛ-4	0,86 $\pm$ 0,11	5,09 $\pm$ 0,6 ¹	5,46 $\pm$ 1,7 ¹	10,18 $\pm$ 3,2 ¹	8,94 $\pm$ 2,9 ^{1,3}
ИЛ-8	10,41 $\pm$ 2,96	12,13 $\pm$ 1,6 ¹	14,22 $\pm$ 1,8 ^{1,2}	18,1 $\pm$ 2,0 ¹	18,74 $\pm$ 2,1 ^{1,3}
ФНО-альфа	7,18 $\pm$ 1,97	9,9 $\pm$ 1,1	12,4 $\pm$ 0,9 ^{1,2}	18,9 $\pm$ 1,9 ¹	25,7 $\pm$ 1,7 ¹⁻³
ИФН-гамма	1,78 $\pm$ 0,37	22,5 $\pm$ 4,1 ¹	29,95 $\pm$ 4,81 ^{1,2}	39,15 $\pm$ 5,3 ¹	44,9 $\pm$ 6,7 ¹⁻³
ИФН-альфа	4,92 $\pm$ 3,24	10,92 $\pm$ 3,24 ¹	12,21 $\pm$ 4,4 ^{1,2}	19,9 $\pm$ 3,4 ¹	22,74 $\pm$ 5,24 ¹⁻³

¹ Достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,05$).² Достоверность различий с подгруппой А в той же группе ($p < 0,05$).³ Достоверность различий с подгруппой IB ($p < 0,05$).

3-й степени – у 3 (5%) детей, 2-й степени – у 4 (6,7%); ПВЛ диагностирована у 11 (18,3%) новорожденных. Изменения на НСГ отсутствовали у 14 (23,3%) детей. Результаты определения концентрации цитокинов представлены в таблице.

Все показатели достоверно отличались от контрольных (по критерию Манна – Уитни).

Максимальные концентрации ALCAM отмечались в первые 48 часов жизни у всех обследованных новорожденных с дальнейшим снижением к пятым суткам. Однако даже к 12-му дню уровень ALCAM оставался достаточно высоким во всех подгруппах, причем максимальные значения зафиксированы у новорожденных подгруппы IIB. Пик концентрации ALCAM приходится на ранние сроки после рождения, когда на клеточном уровне активно формируется цитотоксический отек, наблюдается максимальная активность микроглии и миграция полиморфно-ядерных лейкоцитов. Эти процессы происходят на фоне нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера и изменения реологических свойств крови. Длительное сохранение воспалительных маркеров, влияющих на микроциркуляцию, у доношенных с острой тяжелой гипоксией при рождении, несомненно, воздействует на метаболизм мозговой паренхимы и является значимым фактором формирования необратимых структурных изменений.

В подгруппе IIB концентрация ALCAM была практически в два раза выше, чем в подгруппе IB, во всех точках наблюдения. У детей подгруппы IIB концентрация в первой пробе (5,8 $\pm$ 3,0 мкг/л) превышала таковую в подгруппе IIA (2,6 $\pm$ 1,8 мкг/л).

Уровень маркера апоптоза DR5 достоверно отличался от контрольных значений. Повышение этого антигена зафиксировано во всех подгруппах, причем наибольшие значения зарегистрированы у детей с деструктивными изменениями вещества головного мозга (подгруппы IB и IIB). В подгруппе IIB концентрация DR5 была максимальной и превышала

контрольные значения в 20 раз. Полученные данные подтверждают значимость процессов запрограммированной клеточной смерти в патогенезе постгипоксических изменений мозга.

Динамика уровней ИЛ-4 и ИЛ-8 в подгруппах была сходной. У новорожденных с тяжелой асфиксией концентрация этих цитокинов оказалась выше, чем в контрольной группе. При этом показатели подгруппы II превышали значения подгруппы I. Однако в отличие от подгруппы I (дети без признаков инфицирования) в подгруппе II изучаемые маркеры не зависели от наличия деструкции мозговой ткани.

Уровни ФНО-альфа, ИФН-гамма и ИФН-альфа изменялись однонаправленно в зависимости от наличия инфицирования и деструкции мозговой ткани. Во всех исследуемых подгруппах показатели превышали контрольные значения. При этом у детей с признаками инфицирования (подгруппы IIA и IIB) концентрации указанных цитокинов были выше, чем у пациентов соответствующих подгрупп без инфекции (IA и IB), в подгруппах с деструкцией (IB и IIB) – выше, чем в подгруппах без нее (IA и IIA).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у новорожденных с острой асфиксией отмечается повышение концентрации ряда провоспалительных цитокинов, более выраженное на фоне инфекционного процесса и/или деструктивных изменений головного мозга. Вероятно, определение этих субстанций у новорожденных, перенесших острую асфиксию в родах, в ранние сроки неонатального периода может оказаться информативным для прогнозирования развития деструктивных поражений головного мозга.

Выводы

1. У новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию в родах, по сравнению со здоровыми доношенными на вторые сутки после рождения регистрируются повышенные уровни провоспалительных цитокинов: ALCAM, DR5, ИЛ-8, ИЛ-4, ФНО-альфа, ИФН-альфа, ИФН-гамма.



2. У новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию в родах и имеющих признаки внутриутробного инфицирования, концентрация указанных цитокинов выше, чем у новорожденных без инфицирования. При наличии деструкции мозговой ткани уровень данных цитокинов также выше независимо от наличия внутриутробного инфицирования. *

Литература

1. Zhu C., Kang W., Xu F., et al. Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2009; 124 (2): e218–e226.
2. Панова М.С., Панченко А.С. Роль цитокинов и их генетического полиморфизма в развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных детей. *Педиатр*. 2017; 8 (6): 99–104.
3. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. Изд. 2-е, доп. М.: Триада-Х, 2011.
4. Быкова Ю.К., Филиппова Е.А., Ватолин К.В. и др. Структурные изменения головного мозга при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы у новорожденных разного гестационного возраста. Сопоставление эхографической картины с данными морфологических исследований. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2016; 3: 28–38.
5. Mallard C., Tremblay M.E., Vexler Z.S. Microglia and neonatal brain injury. *Neuroscience*. 2019; 405: 68–76.
6. Голосная Г.С., Трепилец С.В., Трепилец В.М., Кукушкин Е.И. Гипоксически-геморрагические поражения мозга у новорожденных: значение определения нейрохимических маркеров, маркеров воспаления и апоптоза в неонатальном периоде и результаты катamnестического наблюдения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2018; 97 (1): 31–37.
7. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале / под ред. Е.Н. Байбарина. Методическое письмо. 2020.
8. Анурьев А.М., Горбачев В.И. Гипоксически-ишемические поражения головного мозга у недоношенных новорожденных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (8–2): 63–69.

Levels of Certain Pro-Inflammatory Cytokines in Term Neonates Who Suffered Acute Birth Asphyxia

G.S. Golosnaya, PhD, Prof.¹, D.A. Kholichev², O.N. Krasnorutskaya, PhD, Assoc. Prof.³, K.A. Kazakova, PhD¹, T.E. Areyan¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Vidnovsky Perinatal Center

³ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University

Contact person: Dmitry A. Kholichev, holdima1981@yandex.ru

Relevance. Early diagnosis and prediction of severe hypoxic brain injury in term neonates remain a pressing issue in perinatal neurology. Symptoms of destruction may appear with a delay, and the clinical picture does not always correlate with the severity of damage. Of particular interest is the role of the infectious factor and pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of post-hypoxic changes.

Objective – to study the serum concentrations of a panel of pro-inflammatory cytokines in term neonates with severe birth asphyxia, depending on the presence of intrauterine infection.

Material and methods. A total of 60 neonates with severe asphyxia (gestational age 38–41 weeks) were examined and divided into two subgroups: without infection (n = 32) and with infection (n = 28); within each subgroup, infants without destruction (A) and with brain parenchyma destruction (B) were identified. The control group comprised 60 healthy term neonates. Cytokine levels were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) on days 2, 5, and 12 of life. Statistical analysis was performed using non-parametric tests.

Results. In all asphyxiated neonates, the levels of all studied cytokines were significantly higher than in the control group (p < 0.05). The highest concentrations of ALCAM and DR5 were recorded in children with combined exposure to destruction and infection (subgroup IIB); at the same time, the concentration of ALCAM was twice as high as in the subgroup without infection, and the level of the marker of apoptosis DR5 was 20 times higher than in the control group. The levels of IL-4 and IL-8, tumor TNF- α , IFN- α and IFN- γ were also maximal in the group with infection and destruction. In non-infected infants (subgroup I), IL-4 and IL-8 levels did not depend on the presence of destruction, whereas TNF- α , IFN- α and IFN- γ were significantly elevated in the presence of destructive changes in both subgroups.

Conclusions. Severe asphyxia is accompanied by a marked increase in pro-inflammatory cytokines, which is exacerbated by intrauterine infection. The presence of destructive brain changes is associated with even higher cytokine levels, especially ALCAM and DR5. Determination of these markers in the early neonatal period may serve as an additional tool for predicting the development of destructive brain lesions in term neonates who have suffered acute asphyxia.

Keywords: term neonates, severe asphyxia, hypoxic-ischemic central nervous system injury, pro-inflammatory cytokines, intrauterine infection, brain destruction, ALCAM, DR5, interleukins, tumour necrosis factor alpha, interferons