

## ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У НОВОРОЖДЕННЫХ С СУДОРОГАМИ

Гурбанова Г.М.<sup>1</sup>, Рагимова Н.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей имени А. Алиева, г. Баку, Азербайджан

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт педиатрии имени К.Я. Фараджевой, г. Баку, Азербайджан

**Резюме.** Целью исследования явилась оценка уровня цитокинов у новорожденных детей различного гестационного возраста с судорогами. Проведено проспективное, комплексное исследование 307 новорожденных различного гестационного возраста с судорогами. Изучение анамнестических данных, антенатальных, интранатальных факторов риска с использованием статистических методов показало, что у матерей новорожденных (доношенных и недоношенных соответственно) с судорогами высокий процент экстрагенитальных заболеваний ( $31,8 \pm 3,7\%$   $\chi^2 = 15,4$   $p = 0,009$  и  $62,3 \pm 5,0\%$   $\chi^2 = 27,2$   $p_1 < 0,001$ ), гинекологических заболеваний ( $49,1 \pm 3,6\%$   $\chi^2 = 37,1$   $p < 0,001$  и  $47,0 \pm 5,1\%$   $\chi^2 = 9,69$   $p_1 = 0,046$ ), угроза прерывания беременности ( $9,1 \pm 2,5\%$   $\chi^2 = 11,290$   $p < 0,001$  и  $28,5 \pm 4,7\%$   $\chi^2 = 14,779$   $p_1 < 0,001$ ), анемия беременных  $40,0 \pm 3,6\%$   $\chi^2 = 14,9$   $p < 0,001$  и  $66,4 \pm 4,3\%$   $\chi^2 = 18,9$   $p < 0,001$ ). В результате электроэнцефалографических исследований было выявлено, что в большинстве случаев у 78 (30,0%) новорожденных отмечался полиморфный характер судорог, т.е. сочетание различных видов судорог. У 64 (24,5%) новорожденных отмечались атипичные судороги с преобладанием их у 61 (40,4%) недоношенного новорожденного. Клонические судороги чаще регистрировались у 34 (30,9%) доношенных и 26 (17,2%) недоношенных. Судороги миоклонического характера встречались в основном у 21 (13,9%) доношенных новорожденных. Судороги тонические судороги встречались всего у 5 (5,3%) новорожденных. Согласно нейросонографическим исследованиям отек мозга регистрировался у 83 (31,8%), венрикуломегалия – у 44 (16,9%), венрикулит – у 43 (16,5%), внутрижелудочковые кровоизлияния – у 66 (15,3%) новорожденных основной группы. В группе контроля перивентрикулярные кровоизлияния отмечаются у 37 (14,2%) новорожденных. У недоношенных новорожденных частота названных нарушений была на 18,6% выше по сравнению с доношенными новорожденными ( $\chi^2 = 13,3$ ;  $p = 0,004$ ). Изменения иммунологической реактивности у новорожденных с судорогами проявляется в нарушении цитокинового статуса и достоверном повышении провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$  в 1,9; IL-6 в 3 раз; TNF $\alpha$  в 3,3 раза) по отношению к новорожденным контрольной группы. Повышенная концентрация провоспалительных цитокинов у новорожденных с ГИЭ приводит к поддержанию судорожной активности и усугубляет дальнейший неблагоприятный неврологический исход. Установлено, что при неонатальных судорогах церебральные нарушения и дисфункция ряда органов и систем находятся в коррелятивной связи с параметрами иммунной системы. Таким образом, экспрессия провоспалительных цитокинов может использоваться в качестве скринингового маркера в диагностике и прогнозировании неонатальных судорог на фоне перинатального гипоксически – ишемического поражения ЦНС.

**Ключевые слова:** цитокиновый статус, неонатальные судороги, корреляционные связи, поражение центральной нервной системы

### Адрес для переписки:

Рагимова Наиля Джалил гызы  
Научно-исследовательский институт  
педиатрии имени К.Я. Фараджевой  
AZ 1065, Азербайджан, г. Баку, ул. Басти Багировой, 17.  
Тел.: +99450 3352990.  
E-mail: rahimova\_nailya@mail.ru

### Address for correspondence:

Ragimova Naila J. q1z1  
K. Farajova Research Institute of Pediatrics  
AZ 1065, Azerbaijan, Baku, Basti Bagirova str., 17.  
Phone: +99450 3352990.  
E-mail: rahimova\_nailya@mail.ru

### Образец цитирования:

Г.М. Гурбанова, Н.Д. Рагимова «Особенности цитокинового статуса у новорожденных с судорогами» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 1. С. 55-62.  
doi: 10.46235/1028-7221-980-FOC  
© Гурбанова Г.М., Рагимова Н.Д., 2022

### For citation:

G.M. Gurbanova, N.J. Ragimova "Features of cytokine status of the newborns with seizures", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 1, pp. 55-62.  
doi: 10.46235/1028-7221-980-FOC  
DOI: 10.46235/1028-7221-980-FOC

## FEATURES OF CYTOKINE STATUS OF THE NEWBORNS WITH SEIZURES

Gurbanova G.M.<sup>a</sup>, Ragimova N.J.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> A. Aliyev Azerbaijan State Medical Institute for Postgraduate Education, Baku, Azerbaijan

<sup>b</sup> K. Farajova Research Institute of Pediatrics, Baku, Azerbaijan

**Abstract.** The aim of the present study was to assess the level of cytokines in newborn children of various gestational terms with seizures. A prospective, comprehensive study of 307 newborns of various gestational ages with seizures was carried out.

Evaluation of anamnestic data, antenatal, intrapartum risk factors with using statistical methods showed that mothers of newborns (respectively, full-term and premature) with seizures had a high percentage of extragenital diseases ( $31.8 \pm 3.7\%$   $\chi^2 = 15.4$ ,  $p = 0.009$ , vs  $62.3 \pm 5.0\%$   $\chi^2 = 27.2$ ,  $p_1 < 0.001$ ), gynecological disorders ( $49.1 \pm 3.6\%$   $\chi^2 = 37.1$   $p < 0.001$ , and  $47.0 \pm 5.1\%$   $\chi^2 = 9.69$   $p_1 = 0.046$ ), threatened miscarriage ( $9.1 \pm 2.5\%$   $\chi^2 = 11.290$   $p < 0.001$ , and  $28.5 \pm 4.7\%$   $\chi^2 = 14.779$   $p_1 < 0.001$ ), anemia of pregnancy ( $40.0 \pm 3.6\%$   $\chi^2 = 14.9$ ,  $p < 0.001$  vs  $66.4 \pm 4.3\%$   $\chi^2 = 18.9$ ,  $p < 0.001$ ). After EEG examination, we found that in most cases, 78 (30.0%) newborns exhibited polymorphic convulsions, i.e. a combination of different types of convulsions. The atypical convulsions were reported in 64 (24.5%) newborns, with a predominance of preterm infants 61 (40.4%). Clonic seizures were more common in full-term infants ( $n = 34$ ; 30.9%) and preterm ( $n = 26$ ; 17.2%). Myoclonic convulsions were found mainly in preterm newborns 21% (13.9%). Tonic convulsions were found in only 5 cases (5.3%). According to neurosonographic data, brain swelling was reported in 83 (31.8%), ventriculomegaly in 44 (16.9%), ventriculitis in 43 (16.5%), intraventricular hemorrhage in 66 (15.3%) newborns of the main group. In the control group, periventricular hemorrhage was observed in 37 (14.2%) newborns. Frequency of these disorders in preterm infants was 18.6% higher than in full-term infants ( $\chi^2 = 13.3$ ;  $p = 0.004$ ). Altered immunological reactivity in newborns with seizures manifested as abnormal cytokine status and significantly elevated pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , 1.9-fold; IL-6, 3-fold; TNF $\alpha$  3.3-fold increase) compared with newborns of control group. Increased concentration of pro-inflammatory cytokines in newborns with HIE is associated with maintenance of seizure activity and aggravates further unfavorable neurological outcome. The cerebral disorders and dysfunction of different organs and systems were found to correlate with immune parameters. Hence, the expression of pro-inflammatory cytokines may be used as a screening marker in diagnostics and prediction of neonatal seizures in presence of perinatal hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system.

*Keywords:* cytokine status, seizures, newborns, central nervous system, damage

### Введение

Неонатальные судороги являются сложной и актуальной проблемой современной неонатологии и педиатрии в целом, так как остаются наиболее частыми и тяжелыми маркерами неврологических осложнений у новорожденных детей [11, 15, 17]. Частота судорог в популяции новорожденных колеблется в пределах 1-5%, достигая 20% у недоношенных детей [12, 13, 19, 21]. Согласно этиологической структуре судорог у новорожденных доминирующее место занимают перинатальная гипоксия плода, острая асфиксия новорожденных, внутричерепные кровоизлияния и внутриутробные инфекции [1, 4, 14]. В настоящее время проведено множество исследований указывающих на регулирующее влияние иммунной си-

стемы на развитие перинатальное гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы. Показано, что дисбаланс про и противовоспалительных цитокинов в периферической крови и мозговых структурах организма человека на ранних этапах онтогенеза определяет дальнейшее его когнитивное, эмоциональное развитие и риск развития патологии центральной нервной системы в перинатальный, постнатальный период. Согласно исследованиям многих зарубежных авторов иммунный гомеостаз определяет характер системного воспалительного процесса и в то же время зависит от тяжести гипоксически-ишемического повреждения головного мозга [5, 8, 9, 13, 21]. Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов предопределяет тяжелые неврологические поражения у детей, что позволяет ис-

пользовать их как прогностический критерий исхода заболевания. Иммунный ответ на повреждающий фактор может иметь как защитный, так и патологический характер [2]. Ряд авторов указывают на особо значение ряда цитокинов при оценке неврологических нарушений [3, 5, 6, 7].

Роль нейроиммунных механизмов в развитии церебральных нарушений заключается в том, что постгипоксическая энцефалопатия формируется в результате воспаления с последующим нарушением гематоэнцефалического барьера [7, 19]. Таким образом, исследования, посвященные значимости цитокинов как предикторов судорожных состояний на фоне перинатального поражения ЦНС, актуальны и перспективны, и в то же время данная проблема нуждается в дальнейшем изучении исследователей.

**Цель исследования** – провести сравнительную оценку уровня цитокинов у новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы, перенесших судороги.

## Материалы и методы

Проведено проспективное исследование 307 новорожденных с судорогами, поступивших на стационарное лечение в период за 2018-2020 годы в Научно-Исследовательский Институт Педиатрии, в отделения реанимации и интенсивной терапии, патологии новорожденных и недоношенных детей. Большинство новорожденных 182 (59,3%±3,0) поступали из районов Азербайджана, остальные 125 (40,7%±2,0) – из города Баку. Сформировано две группы: I основная группа – 261 новорожденный с судорогами, II группа – 46 условно здоровых новорожденных, родившихся от нормально протекавшей беременности физиологических родов. Возраст матерей колебался от 17 до 41 лет, в среднем составив 26,5±5,2 лет. У матерей основной группы первая беременность была у 117 (44,8±3,1%) матерей, повторная (2-8) беременность была у 144 (55,2±3,1%) женщин. Первородящих было 131 (50,2±3,1%), повторнородящих 130 (49,8%±3,1%). Роды двойней отмечались в 21 (8,0±1,7%) случаях. Согласно гестационному возрасту к моменту рождения включенные в исследование новорожденные были рождены при сроке гестации от 25 до 42 недель, с массой тела от 800 г до 4500 г (2656,0±678,7%), длиной тела от 31 до 56 см (47,1±6,0%). Среди них преобладали недоношенные 151 (57,8%), доношенных было 110 (32,2%). По сроку гестации среди недоношенных в возрасте 35-37 недель было 87 новорожденных; 32-34 недели – 30; 29-31 неделя – 26, 25-28 недель – 8 новорожденных. Мальчиков было 177 (67,8±2,9%), девочек – 84 (32,2±2,9%).

Всем детям в неонатальном периоде было проведено комплексное клиничко-инструментальное и лабораторное исследование. С целью диагностики структурных церебральных поражений и для подтверждения клинических признаков перинатального поражения ЦНС проводилось нейросонографическое исследование (НСГ). По показаниям выполнялись компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), эхокардиография, эхография, а также ультразвуковая доплерография церебральной гемодинамики. Проводились биохимические, серологические и иммунохимические исследования. В ходе исследования изучался антенатальный и интранатальный период и оценивался неврологический статус.

Определение содержания цитокинов: IL-1β, IL-6, IL-10, IL-18, TNFα, а также HSE, β<sub>2</sub>-МГ выполняли стандартным методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностических тест-систем производства «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на анализаторе ElisysUnoHuman (Германия).

Полученные цифровые данные подвергли статистической обработке методами медицинской статистики. Применены методы вариационного (U-критерий Манна–Уитни, KU-критерий Краскела–Уоллиса), дисперсионного (ANOVA-F-Фишер, FS-Фишер–Снедекор), дискриминантного (чувствительность и специфичность) и ROC-анализов. Вычисления проводили в электронных таблицах Excel 2013 и SPSS 20.

## Результаты

Изучение анамнестических данных, антенатальных, интранатальных факторов риска с использованием статистических методов показало, что у матерей новорожденных (доношенных и недоношенных соответственно) с судорогами высокий процент экстрагенитальных заболеваний (31,8±3,7%  $\chi^2 = 15,4$   $p = 0,009$  и 62,3±5,0%  $\chi^2 = 27,2$   $p_1 < 0,001$ ) гинекологических заболеваний (49,1±3,6%  $\chi^2 = 37,1$   $p < 0,001$  и 47,0±5,1%  $\chi^2 = 9,69$   $p_1 = 0,046$ ) угроза прерывания беременности (9,1±2,5%  $\chi^2 = 11,290$   $p < 0,001$  и 28,5±4,7%  $\chi^2 = 14,779$   $p_1 < 0,001$ ) анемия беременных (40,0±3,6%  $\chi^2 = 14,9$   $p < 0,001$  и 66,4±4,3%  $\chi^2 = 18,9$   $p < 0,001$ ).

Доношенные новорожденные основной группы в 47,3% случаях при рождении на 1-й минуте оценивались в 6-7 баллов, в 14,5% – 4-5 баллов, в 33,6% случаях – 0-3 баллов. Аналогичным образом, на 1-й минуте оценивались недоношенные, но рожденных с 0-3 баллами недоношенных было на 10% больше чем доношенных. На пятой

минуте жизни новорожденные с судорогами в основном восстанавливались и имели оценку по шкале Апгар 8-10 баллов. Судороги у наблюдаемых новорожденных развивались на фоне перинатального поражения ЦНС. Морфологические изменения представлены гипоксически-ишемическим поражением ЦНС у 165, гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС у 44, гипоксически-инфекционным поражением ЦНС у 30, метаболические нарушения у 22 новорожденных. Дебют судорог в первые 3 суток регистрировался у 128 (49,0±3,1%) новорожденных, частота судорог у доношенных выше на 11,1% по сравнению с недоношенными новорожденными. В период от 3 до 7 дней судороги отмечались у 42 (16,1±2,3%) новорожденных детей. Поздний дебют, т.е. в период 7 дней и более судороги выявлялись у 74 (28,4±2,8%) новорожденных, в основном у недоношенных 53 (35,1%) против 21 (19,1%) у доношенных. Обследованные новорожденные чаще поступали в стационар в тяжелом 89 (34,1±2,9%) и очень тяжелом состоянии 108 (41,4±3,0%). В преагональном состоянии были 45 (17,2±2,3%), летальность отмечалась у 19 (7,3±1,6%) новорожденных. Синдром угнетения был у 124 (47,5±3,1%), синдром гипервозбудимости – у 39 (14,9±2,2%), неонатальная кома – у 3 (1,1±0,7%), гипертензионный синдром – у 48 (18,4±2,4%) новорожденных детей. Согласно нейросонографическим исследованиям отек мозга регистрировался у 83 (31,8%) ( $\chi^2 = 20,1$ ;  $p < 0,001$ ), вентрикуломегалия у 44 (16,9%) ( $\chi^2 = 5,2$ ;  $p = 0,029$ ), вентрикулит у 43 (16,5±2,3%) ( $\chi^2 = 8,81$ ;  $p = 0,003$ ), внутрижелудочковые кровоизлияния у 66 (15,3±2,4%) ( $\chi^2 = 12,3$ ;  $p = 0,006$ ) новорожденных основной группы. В группе контроля перивентрикулярные кровоизлияния отмечаются у 37 (14,2±2,2%) новорожденных. У недоношенных новорожденных частота названных нарушений была на 18,6% выше по сравнению с доношенными новорожденными ( $\chi^2 = 13,3$ ;  $p = 0,004$ ).

В результате электроэнцефалографических исследований было выявлено, что в большинстве случаев у 78 (30,0%) новорожденных отмечался полиморфный характер судорог, т.е. сочетание различных видов судорог. У 64 (24,5%) новорожденных отмечались атипичные судороги с преобладанием их у 61 (40,4%) недоношенных новорожденных. Клонические судороги чаще регистрировались у 34 (30,9%) доношенных и 26 (17,2%) недоношенных. Судороги миоклонического характера встречались в основном у 21 (13,9%) доношенных новорожденных. Судороги тонические судороги встречались всего у 5 (5,3%) новорожденных.

В исследуемых группах нами также был определен уровень С-реактивный белок (СРБ), который является наиболее часто используемым в клинической практике маркером инфекционного процесса. У новорожденных основной группы уровень СРБ составил 44,6±1,7 (6-96) г/л и превышал показатели контрольной группы в 7,2 раза ( $F = 27,2$ ;  $p < 0,001$ ).

Согласно проведенным исследованиям, полиорганное нарушения отмечались у 100 (38,3±3,0%) новорожденных с судорогами, при этом у недоношенных частота встречаемости этих поражений на 8,3% больше по сравнению с доношенными детьми.

С целью прогнозирования развития неонатальных судорог явилось изучение особенностей цитокиновой активности у группы новорожденных на фоне гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Для этого было проведено исследование сыровоточного уровня провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  и противовоспалительного цитокина IL-4 у данного контингента новорожденных. В таблице 1 представлены характеристики уровней цитокинов у новорожденных с судорогами различного гестационного возраста. Нормативные значения показателей цитокинов у здоровых доношенных детей превышали показатели нормативов условно-недоношенных детей. Анализ концентрации выявил, что уровень IL-1 в основной группе достоверно превышал концентрацию вышеуказанных цитокинов новорожденных контрольной группы в 1,9 раза ( $F = 12,9$ ;  $\chi^2 = 11,2$ ;  $p < 0,001$ ); IL-6 в 3 раза ( $F = 23,9$ ;  $\chi^2 = 29,4$ ;  $p < 0,001$ ); TNF $\alpha$  3 раза ( $F = 12,1$ ;  $\chi^2 = 17,9$ ;  $p < 0,001$ ) по сравнению со здоровыми новорожденными. Содержание противовоспалительного цитокина IL-4 у доношенных детей был низким ( $F = 7,8$ ;  $\chi^2 = 5,5$ ;  $p = 0,006$ ) по сравнению с новорожденными контрольных групп. Уровень перечисленных провоспалительных цитокинов у недоношенных детей с судорогами менялся аналогичным образом: IL-1 $\beta$  в 7 раз ( $F = 25,5$ ;  $\chi^2 = 42,5$ ;  $p < 0,001$ ); IL-6 в 5,6 раза ( $F = 14,1$ ;  $\chi^2 = 40,1$ ;  $p < 0,001$ ); TNF $\alpha$  в 6,1 раза ( $F = 11,4$ ;  $\chi^2 = 28,7$ ;  $p < 0,001$ ) превышал нормативы здоровых новорожденных.

При проведении корреляционного анализа  $\tau$ -Кендалла выявлены множественные корреляционные связи с другими показателями новорожденных. У новорожденных с судорогами выявлена прямая корреляционная зависимость между гиперпродукцией IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  и асфиксией при рождении, повышенным уровнем С-реактивного белка, полиорганной недостаточностью. Прямая средней силы корреляционная

ТАБЛИЦА 1. ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС НОВОРОЖДЕННЫХ С СУДОРОГАМИ, М±m

TABLE 1. CYTOKINE STATUS OF NEWBORNS WITH SEIZURES, M±m

Цитокины, пг/мл Cytokines, pg/ml	Контрольная группа Control group (n = 46)		Основная группа Main group (n = 139)	
	Доношенные Term (n = 25)	Недоношенные Premature (n = 21)	Доношенные Term (n = 58)	Недоношенные Premature (n = 81)
IL-1β	5,8±0,5 (3,1-14,0)	2,6±0,1 (1,6-3,6)	10,8±0,9*** (2,2-32,0)	18,1±1,8*** (3,1-34,8)
IL-6	5,6±0,4 (4,0-12,0)	3,2±0,2 (1,7-5,2)	17,1±1,5*** (1,5-61,9)	18,1±2,1*** (1,5-107,5)
IL-4	3,1±0,3 (0,9-5,0)	3,7±0,3 (3,2-4,3)	2,6±0,2** (0,8-6,6)	2,2±0,2 (1,1-3,8)
TNFα	3,2±0,6 (0,5-10,1)	1,6±0,2 (1,2-2,1)	9,9±1,2*** (0,5-56,9)	9,75±1,20** (7,3-12,7)

Примечание. М – среднее значение, m – стандартная ошибка, (min-max) – размах вариации: минимальные и максимальные значения ряда. Статистическая достоверность разницы с показателями контрольной группы: \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001.

Note. M, mean value; m, standard error; (min-max), range of variation: minimum and maximum values of the series. Statistical significance of the difference with the indicators of the control group: \*, p < 0.05; \*\*, p < 0.01; \*\*\*, p < 0.001.

ТАБЛИЦА 2. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С СУДОРОГАМИ

TABLE 2. CORRELATIONS OF NEWBORNS WITH SEIZURES

Цитокины, пг/мл Cytokines, pg/ml	Корреляция/достоверность Correlation / Reliability	Оценка по шкале Апгар Apgar score	С-реактивный белок C-reactive protein	Полиорган недост Multiple org failure	Синдром угнетения Syndrome of depression	Синдром гипервозбудимости Syndrom hyperexcitability	Вентрикуломегалия Ventrikulomegaly	Вентрикулит Ventriculitis	Внутричерепные кровоизлияния Intracranial hemorrhages
IL-1β	τ	0,206**	0,182**	0,144*	0,195**	0,174**	0,257**	0,274**	0,203**
	p	0,000	0,002	0,018	0,001	0,004	0,000	0,000	0,001
IL-6	τ	0,197**	0,158**	0,212**	0,249**	0,246**	0,345**	0,329**	0,250**
	p	0,001	0,008	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
IL-4	τ	-0,186**	-0,133**	-0,132*	-0,198**	-0,146	-0,141**	-0,193**	-0,144**
	p	0,001	0,029	0,032	0,001	0,018	0,019	0,002	0,016
TNFα	τ	0,141*	0,080*	0,133*	0,186	0,126**	0,288**	0,263**	0,135*
	p	0,013	0,179	0,029	0,002	0,307	0,000	0,000	0,022

ТАБЛИЦА 3. АНАЛИЗ ANOVA В ОЦЕНКЕ ЦИТОКЕМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С СУДОРОГАМИ

TABLE 3. ANOVA ANALYSIS IN THE ASSESSMENT OF CYTOKENEMIA OF NEWBORNS WITH SEIZURES

Цитокины, пг/мл Cytokines, pg/ml	F (Fisher)		EIF% (Snedecor)		LB <sub>95</sub>		UB <sub>95</sub>		P <sub>FS</sub>
	Доношен- ные Term	Недоно- шенные Premature	Доношен- ные Term	Недоно- шенные Premature	38-40	27-37	38-40	27-37	
IL-1β	47,4	23,4	35,7	163,3	32,5	163,3	38,8	160,8	0,000
IL-6	44,9	37,6	65,1	170,2	63,4	315,7	66,8	167,7	0,000
IL-4	0,872	85,7	1,1	2,7	0,0	84,4	6,1	0,0	0,104
TNFα	75,6	15,1	48,6	62,2	46,0	60,8	51,1	63,6	0,000

Примечание. EIF% – степень влияния фактора; ДИ – доверительный интервал; FS – значение критерия Фишера–Снедекора (Fisher–Snedecor); IL – цитокины.

Note. EIF%, the degree of influence of the factor; CI, confidence interval; FS, value of the Fisher–Snedecor test; IL, cytokines.

связь отмечалась между провоспалительными цитокинами и неврологической симптоматикой (синдромом общего угнетения, гипервозбудимостью, двигательными нарушениями), морфологическими изменениями ЦНС (внутрижелудочковыми кровоизлияниями, церебральной ишемией, вентрикулитом, вентрикуломегалией). Отрицательная связь выявлена между IL-4 и низкой оценкой по шкале Апгар при рождении ( $\tau = -0,186^{**}$ ,  $p = 0,001$ ), С-реактивного белка ( $\tau = -0,133^{**}$ ,  $p = 0,029$ ), мультиорганной дисфункцией ( $\tau = -0,132^{**}$ ,  $p = 0,032$ ), а также с поражением ЦНС.

Для доношенных оптимальной «точкой отсечения» для IL-1β является величина 8,5 пг/мл. В этой точке чувствительность равна (Sn) 63,8±6,3%, специфичность (Sp) 92,0±5,4%; при IL-6 ≥ 8,2 – Sn = 79,3±5,3%, Sp = 88,0±6,5%, IL-4 ≤ 1,2 – Sn = 91,1±3,8%, Sp = 16,0±7,3%; TNFα ≥ 3,8 – Sn = 77,2±5,6%, Sp = 84,0±7,3%.

Для недоношенных оптимальной «точкой отсечения» для IL-1β является величина 3,7 пг/мл. В этой точке чувствительность равна (Sn) 90,1±3,3%, специфичность (Sp) 100,0±0,0%; при IL-6 ≥ 4,2 – Sn = 91,4%, Sp = 95,2±4,6%, IL-4 ≤ 3,9 Sn = 13,8±3,9%, Sp = 71,4±9,9%; TNFα ≥ 3,7 – Sn = 76,8±4,7%, Sp = 100,0±0,0%.

Для оценки значимости цитокинов и силы влияния их экспрессии на реализацию судорожного синдрома у новорожденных использован дисперсионный метод (FS-критерий Фишера–Снедекора) с вычислением 95% нижней и верхней границ. Согласно данным в таблице 2,

наиболее значимое влияние на развитие судорог оказывает повышенный уровень провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNFα).

## Обсуждение

Таким образом, проведенные исследования показали, что при судорожном синдроме, ряд клинических и лабораторных признаков находятся в коррелятивной связи с параметрами иммунной системы. Выявленная направленность иммунных сдвигов и их выраженность указывают на важную патогенетическую роль иммунных механизмов в развитии и прогрессировании изменений в состоянии новорожденных с судорогами. Это связано, с тем, что цитокины, обладая широким спектром биологической активности, также регулируют взаимодействия главных биологических интегративных систем организма – нервной, иммунной и эндокринной.

В неонатальный период в развитии церебральных поражений гипоксическо-ишемического генеза важную роль играет нейровоспаление и поэтому высокие уровни провоспалительных цитокинов при судорогах рассматриваются критерий тяжести поражения мозга.

## Заключение

В нашем исследовании выявлены изменения изучаемых сывороточных цитокинов, возникающие в результате реакции иммунной системы с формированием воспалительной реакции и клинической симптоматики у новорожденных с

судорогами на фоне перинатального поражения ЦНС различной степенью тяжести по сравнению с новорожденными контрольных групп. Так, поврежденная в результате гипоксии, ишемии или травмы ткань мозга может быть источником провоспалительных цитокинов, обладающих потенциально нейротоксическим действием. Повышенная концентрация провоспалительных цитокинов у новорожденных с ГИЭ с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера приводит к поддержанию судорожной активности и усугубляет дальнейший неблаго-

приятный неврологический исход. Выявленное нами достоверное повышение уровня цитокинов с противовоспалительной направленностью показало, что при неонатальных судорогах церебральные нарушения и дисфункция ряда органов и систем находятся в коррелятивной связи с параметрами иммунной системы. Таким образом, экспрессия провоспалительных цитокинов может служить дополнительным маркером своевременной диагностики и прогнозирования неонатальных судорог на фоне перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

## Список литературы / References

1. Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К. Заболевания нервной системы у детей. Пер. с англ.; под ред. А.А. Скоромца. М., 2013. 1036 с. [Aikardi J., Bax M., Gillberg K. Diseases of the nervous system in children (Translated from English under the editorship of A.A. Skoromets)]. Moscow, 2013. 1036 p.
2. Галашева З.В., Поскотнинова Л.В. Роль интерлейкина-6 и интерлейкина-10 в функционировании НС // Вестник САФУ. Сер.: Медико-биологические науки, 2016. № 3. С. 5-17. [Galasheva Z.V., Poskotinova L.V. The role of interleukin-6 and interleukin-10 in the nervous system function at the early and mature stages of ontogeny. *Vestnik SAFU. Ser.: Mediko-biologicheskie nauki = Bulletin of the Northern (Arctic) Federal University. Biomedical Sciences*, 2016, no. 3, pp. 5-17. (In Russ.)]
3. Гараев В.Р., Скоромец А.П., Шумилина М.В., Горелик Ю.В., Мостовой А.В., Любименко В.А., Шабалов В.П., Каган А.В. Новые возможности терапии детей, родившихся в состоянии асфиксии, и предикторы их неврологического исхода // Нейрохирургия и неврология детского возраста, 2012. Т. 31, № 1. С. 79-83. [Garaev V.R., Skoromets A.P., Shumilina M.V., Gorelik Yu.V., Mostovoy A.V., Lyubimenko V.A., Shabalov V.P., Kagan A.V. New possibilities of therapy for children born with asphyxia and predictors of their neurological outcome. *Neurokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta = Pediatric Neurosurgery and Neurology*, 2012, Vol. 31, no. 1, pp. 79-83. (In Russ.)]
4. Карпова Л.Н., Таранушенко Т.Е., Салмина А.Б. Клинико-метаболические особенности церебральной ишемии у доношенных новорожденных с анемией // Педиатрия, 2011. Т. 90, № 1. С. 23-29. [Karpova L.N., Taranushenko T.E., Salmina A.B. Clinical and metabolic features of cerebral ischemia in term infants with anemia. *Pediatriya = Russian Pediatrics*, 2011, Vol. 90, № 1, pp. 23-29. (In Russ.)]
5. Панченко А.С., Панова М.С. Биохимические маркеры гипоксического поражения головного мозга у доношенных новорожденных // Доктор.Ру, 2020. Т.19, № 3. С. 12-16. [Panchenko A.S., Panova M.S. Biochemical markers of hypoxic brain damage in full-term newborns. *Doktor.Ru = Doctor.Ru*, 2020, Vol. 19, no. 3, pp. 12-16. (In Russ.)]
6. Рагимова Н.Д., Гурбанова Г.М. Нейроиммунологические нарушения у недоношенных детей с перинатальными инфекциями // Педиатрическая фармакология, 2018. Т. 15, № 1. С. 95-101. [Rahimova N.J., Gurbanova G.M. Neuroimmunological disturbance features in premature infants with perinatal infections. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*, 2018, Vol. 15, no. 1, pp. 95-101. (In Russ.)]
7. Созаева Д.И., Бережанская С.Б. Основные механизмы взаимодействия нервной и иммунной систем. Клинико-экспериментальные данные // Кубанский научный медицинский вестник, 2014. № 3 (145). С. 145-150. [Sozaeva D.I., Berezhanskaya S.B. The basic mechanisms of interaction nervous and immune systems. Clinico-experimental data. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*, 2014, no. 3 (145), pp. 145-150. (In Russ.)]
8. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А., Бычкова С.В., Занина Е.В., Чарипова Б.Т. Про- и противовоспалительные медиаторы у новорожденных с перинатальной патологией // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2014. Т. 59, № 2. С. 66-70. [Chistyakova G.N., Remizova I.I., Gazieva I.A., Bychkova S.V., Zanina E.V., Charipova B.T. Pro- and anti-inflammatory mediators in neonates with perinatal pathology. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2014, Vol. 59, no. 2, pp. 66-70. (In Russ.)]
9. Aly H., Khashaba M.T., El Ayouty M., El Sayed O., Hasanein B.M. IL-1 beta, IL-6 and TNF-alpha and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev.*, 2006, Vol. 28, no. 3, pp. 178-182.

10. Arimoto T., Choi D.-Y., Lu X., Liu M., Nguyen X.V., Zheng N., Stewart C.A., Kim H.-C., Bing G. Interleukin 10 protects against inflammation-mediated degeneration of dopaminergic neurons in substantia nigra. *Neurobiol. Aging*, 2007, Vol. 28, no. 6, pp. 894-906.
11. Boylan G., Stevenson N., Vabhatalo S. Monitoring neonatal seizures. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 2013, Vol. 18, no. 4, pp. 202-208.
12. Garg P.R., Saraswathy K.N., Kalla A.K., Sinha E., Ghosh P.K. Pro-inflammatory cytokine gene polymorphisms and threat for coronary heart disease in a North Indian Agrawal population. *Gene*, 2013, Vol. 514, no. 1, pp. 69-74.
13. Glass H. Neonatal seizures: advances in mechanisms and management. *Clin. Perinatol.*, 2014, Vol. 41, no. 1, pp. 177-190.
14. Glass H.C., Shellhaas R.A., Wusthoff C.J., Chang T., Abend N.S., Chu C.J., Cilio M.R., Glidden D.V., Bonifacio S.L., Massey S., Tsuchida T.N., Silverstein F.S., Soul J.S., Neonatal Seizure Registry Study Group. Contemporary profile of seizures in neonates: A prospective cohort study. *J. Pediatr.*, 2016, Vol. 174, pp. 98-103.
15. Hart A., Pilling E., Alix J. Neonatal seizures – part 1: Not everything that jerks, stiffens and shakes is a fit. *Arch. Dis. Child Educ. Pract. Ed.*, 2015, Vol. 100, pp. 170-175.
16. Hernandez-Ontiveros D.G., Tajiri N., Acosta S., Giunta B., Tan J., Borlongan C.V. Microglia activation as a biomarker for traumatic brain injury. *Front. Neurol.*, 2013, Vol. 4, 30. doi: 10.3389/fneur.2013.00030.
17. Jensen F., Silverstein F. Neonatal seizures. In: Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice 5<sup>th</sup> edition [Internet]. In: Swaiman K., Ashwal S., Ferriero D.M., N.F. S., editors. Edinburgh: Elsevier; 2012 [Cited 2016 Aug 15]. Available from: ClinicalKey Australia.
18. Lisyany N.I., Znamenska T.K., Martyniuk V.Yu., Shveikina V.B. To the question of neuroimmune mechanisms in the formation of perinatal brain damage. *Modern Pediatrics. Ukraine*, 2019, Vol. 6, no. 102, 7289. doi 10.15574/SP.2019.102.72.
19. Rao S., Lewis B., Ghosh S., Nagarajan L. Clinical approach to neonatal seizures. In: Nagarajan L., editor. Neonatal seizures: current treatment and future challenges. London: Mac Keith Press, 2016.
20. Sävman K., Blennow M., Hagberg H., Tarkowski E., Thoresen M., Whitelaw A. Cytokine response in cerebrospinal fluid from preterm infants with posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Acta Paediatr.*, 2007, Vol. 91, no. 12, pp. 1357-1363.
21. Sivaswamy L. Approach to neonatal seizures. *Clin. Pediatr. (Phila)*, 2012, Vol. 51, no. 5, pp. 415-425.

---

**Авторы:**

**Гурбанова Г.М.** — к.м.н., ассистент кафедры неврологии  
Азербайджанского государственного института  
усовершенствования врачей имени А. Алиева, г. Баку,  
Азербайджан

**Рагимова Н.Д.** — д.м.н., доцент, заместитель  
директора по научной работе Научно-  
исследовательского института педиатрии имени  
К.Я. Фараджевой, г. Баку, Азербайджан

---

**Authors:**

**Gurbanova G.M.**, PhD (Medicine), Assistant Professor,  
Department of Neurology, A.Aliyev Azerbaijan State Medical  
Institute for Postgraduate Education, Baku, Azerbaijan

**Ragimova N.J.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor,  
Deputy Director for Research, K. Farajova Research Institute  
of Pediatrics, Baku, Azerbaijan

---

Поступила 23.03.2021  
Принята к печати 18.04.2021

---

Received 23.03.2021  
Accepted 18.04.2021