

отмечалось снижение рефлексов сосания и глотания ($r = 0,42 - 0,44$). Получена взаимосвязь между наличием мекониальных вод в родах и клиникой спинальной травмы ($r = 0,38$).

С формированием ДЦП необходимо выделить возраст беременной женщины ($r = 0,34$), наличие профессиональной вредности матери ($r = 0,35$), отсутствие эффекта от родостимуляции и экстренное кесарево сечение ($r = 0,39$), данные ультразвуковой нейровизуализации (внутрижелудочковых кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции, кист) ($r = 0,54$).

Достоверного влияния характера лечения на формирование ДЦП не выявлено, однако не исключено, что ранее лечение способствовало облегчению течения ДЦП. Взаимосвязи между детской инвалидностью вследствие поражения нервной системы перинатального генеза и профессией, образованием родителей, жилищно-бытовыми условиями, доходом семьи не обнаружено.

Использование метода главных компонентов позволяет сгруппировать различные факторы по уровню их взаимосвязи.

Данный анализ показал взаимосвязь снижения антропометрических показателей (гестационный возраст, масса и длина тела, окружность головы и груди) при рождении; преждевременных родов, изменения мышечного тонуса, а также сосательного и глотательного рефлексов в период новорожденности на уровне коэффициентов корреляции более 0,56.

Оценка по шкале Апгар через 1 и 5 минут, слабость родовой деятельности, ручное акушерское пособие, фазовые изменения со стороны центральной нервной системы при рождении (угнетение или возбуждение), наличие фокальных припадков, изменение глубоких рефлексов, необходимость применения антиконвульсантов в период новорожденности, ассоциировали со сроками выявления клиники ДЦП на уровне коэффициентов от 0,37 до 0,53.

Количество предшествующих беременностей и родов, курение во время беременности, с выявлением вентрикулодилатации на нейросонографии сформировали плеяду взаимосвязи на уровне коэффициентов корреляции 0,29 - 0,46.

Возраст матери, семейное (замужество) и социальное положение, поздний токсикоз, угроза прерывания беременности, родостимуляция, экстренное кесарево сечение, обострение хронического пиелонефрита во время беременности, хламидиоз ассоциированы с гиперэхогенностью и перивентрикулярной лейкомаляцией на нейросонографии на уровне коэффициентов корреляции от 0,29 - 0,52.

Мужской пол новорожденного, аномалия предлежания плаценты, обвитие пуповиной, фокальные судороги в период новорожденности, условия работы и наличие про-

фессиональной вредности у матери связаны с характером лечения (применение сосудистых препаратов, седативных и гидролизатов) на уровне коэффициентов корреляции от 0,29 до 0,44.

Оценка по шкале Апгар через 1 минуту, проведение родостимуляции, длительный безводный период, фазовые изменения со стороны центральной нервной системы, изменение мышечного тонуса в период новорожденности ассоциированы со зрелостью биоэлектрической активности головного мозга на электроэнцефалограмме на уровне коэффициентов корреляции от 0,29 до 0,48.

Оценка по Апгар через 5 минут, короткая пуповина, генитальная герпетическая инфекция и ОРВИ во время беременности находятся во взаимосвязи с гиперэхогенностью и кровоизлиянием на нейросонографии на уровне коэффициентов корреляции от 0,28 до 0,47.

Таким образом, среди факторов, влияющих на формирование ДЦП, наиболее весомое значение имеют: возраст беременной женщины, наличие профессиональной вредности у матери во время беременности, отсутствие эффекта от родостимуляции и экстренное кесарево сечение, данные ультразвуковой нейровизуализации (наличие внутрижелудочковых кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции, кист).

Целесообразно подчеркнуть, что доминирование среди детей-инвалидов мальчиков, преобладание роли анте- и интра- и постнатальными факторами; эндокринопатий и вирусных инфекций во время беременности, инструментальных родов; недоношенности, низких оценок по шкале Апгар, соответствует данным, полученным в результате многолетних и более мощных исследований [4, 5, 7].

Литература

1. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика: пособие для врачей - Л., 1974. - 384 С.
2. О положении детей в Российской Федерации. Государственный доклад 2006 год - М.: БЭСТ-принт, 2006 152С.
3. «Общество для всех к 2010 году» Резолюция ООН. Международные нормы и стандарты, касающиеся проблем инвалидов (обзор) М., 2000 151с.
4. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных - М.: Медпрессинформ, 2009 - 253С.
5. Пальчик А.Б. Основы гендерных различий развития нервнопсихических заболеваний раннего возраста VII Мнухинские чтения: Междисциплинарный подход к детской неврологии СПб, 2008 С.102-105
6. Первичная инвалидность детей раннего возраста вследствие заболеваний нервной системы в крупном агропромышленном регионе / А.Т. Акопьян., В.В. Захаренков, В.Б. Колядо, А.Г. Гончаренко // МСЭ и реабилитация детей с ограниченными возможностями. - 2008 - № 2 - С. 18-19.
7. Neonatal encephalopathy and Cerebral Palsy: Defining the Pathogenesis and Pathophysiology - Washington, 2003 94Р.

Иммунологические аспекты формирования ДЦП

Текебаева Л.А.

Алматинский Государственный институт усовершенствования врачей, Алматы, Казахстан

Введение

По мнению большинства авторов ДЦП нельзя считать не прогрессирующим болезненным состоянием, свидетельствующем о патологии в околородовом периоде. Напротив, необходимо думать, что ДЦП это прогрессирующее заболевание (Скворцов К.А., 1995).

Гипоксия мозга в около-желудочковой мозговой ткани вызывает воспалительный процесс, приходящий к тому, что мозговые клетки вокруг желудочков подвергаются деструкции, желудочки расширяются и постепенно нарастает процесс внутренней атрофии мозга. Подвергающиеся в

этот длительный период распаду клетки мозговой ткани приводят к постоянному раздражению иммунной системы, вследствие нарастающей антигенемии.

Материалы и методы исследования

В этой связи нами проводилось изучение состояния иммунной системы у детей с ДЦП в возрасте от 0 до 3 лет ($n \sim 40$). Для изучения показателей иммунной системы забор крови производили в количестве 5 мл одноразовым шприцем в стерильных условиях с добавлением гепарина (Richter,) в количестве 20-25 ед на 1 мл крови. Для

проведения иммуноферментных тестов использовали кровь без добавления антикоагулянтов. Для выделения лимфоцитов готовили градиент Финолл-верографина с плотностью 1.077 г/мл. Иммунограмма оценивалась по фенотипированию лимфоцитов, проведенном на проточном цитофлюориметре «Facs Calibur (фирма Becton Dickinson) с использованием моноклональных антител к рецепторам лимфоцитов CD 4, CD 8, CD 6, CD 72, CD 16, CD 25, CD 95.

Определение содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Для определения количества иммуноглобулинов в периферической крови использовали метод иммуноферментного анализа с использованием аппарата «Humareader Single contag» применялся твердофазовый метод иммуноанализа, основанный на принципе сэндвича. Результаты анализа считывались на планшетном ИФА-ридере «Humareader Single contag» (Германия) при длине волны 450 нм. Измерения проводили не позднее 10-15 минут после остановки реакции.

Результаты исследования

В таблице 1 приведены данные по изучению количественного состава иммуно-компетентных клеток в периферической крови детей в обследованной группе.

Таблица 1. Иммуноциты в крови больных ДЦП по наличию CD+ рецепторов

CD+клетки Обслед. Группы	CD 4	CD 8	CD 16	CD 4/ CD 8	CD 72	CD 25
Гр. с ДЦП	34,8±4,3	13,1±2,8	19,6±1,2	2,3±0,2	12,7±2,4	12,7±2,8
Контроль	43,7±7,2	30,1±7,8	12,5±2,3	1,5±0,3	17,8±3,7	9,3±2,1
Достоверность различия с контр	p>0.05	p<0.05	p<0.05	p<0.05	p>0.05	p>0.05

Наиболее информативным показателем состояния иммунной системы является Т-звено, так как именно его уровень очень мобильный и быстро реагирует на любую активную стимуляцию иммунного ответа. Анализ общей популяции Т-лимфоцитов показал, что у всех больных детей обследованной группы выявляется значительный дефицит этих клеток, 47,8±1,8%, вместо нормы 62-80% клеток в данном возрасте. Анализ клеток с хелперной активностью показал некоторое снижение их количества (p>0.05) в то время как количество CD 8+ лимфоцитов (таблица 2) оказалось достоверно сниженным в сравнении с нормальными цифрами. У 16 детей из 40 количество CD 8- клеток оказалось ниже средней величины их по группе (табл. №2)

CD 16+ лимфоидные клетки являются натуральными или естественными киллерами, обладающие высокой мобильностью и способностью разрушать некоторые инфицированные и опухолевые клетки. У детей обследованной группы количество НК – клеток было достоверно повышено

Таблица 3 . Иммуноциты в крови детей с ДЦП (в %)

CD клетки В % Обслед. Группы	CD 4	CD 8	CD 16	CD 4/ CD 8	CD 72	CD 25
Группа детей с ДЦП (n=40)	34,8±4,3	13,1±2,8	19,6±1,2	2,3±0,2	12,7±2,4	12,7±2,8
Контрольная группа (n=17)	43,7±7,2	30,1±7,8	12,5±2,3	1,5±0,3	17,8±3,7	9,3±2,1
Различия между группа	P> 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P < 0,05	P > 0,05	P > 0,05

в сравнении с нормальным уровнем в контрольной группе (табл. №1)

Определенное значение имеет при оценке иммунного статуса соотношение CD 4+/ CD 8+ клеток. У детей с ДЦП данный индекс равнялся 2,3±0,2, что достоверно превышает нормальный индекс и свидетельствует о повышенной активности иммунной системы при ДЦП у детей в обследованной группе (табл. №2)

Таблица 2. Иммуноглобулиновый спектр в сыворотке крови детей с ДЦП

Ig в г/л Группы Обслед.	I g A г/л	I g M г/л	I g G г/л
Группа детей с ДЦП (n=40)	2,05±0,3	1,5±0,12	10,4±1,8
Контрольная группа (n=17)	1,4±0,28	0,8±0,18	9,7±2,1
Достоверность различия с контр. гр.	P<0.05	P<0.05	p>0.05

Количество В–лимфоцитов оказалось несколько сниженным, но достоверно сниженным уровень В- клеток был только у 8 детей из 40.

Содержание активированных лимфоидных клеток, содержащих рецептор CD 25+ на 36%, превышало нормальные цифры в контрольной группе (табл. №1).

В таблице 1 представлены данные по определению состояния гуморального звена иммунной системы. Уровень иммуноглобулинов А и М достоверно превышал нормальное содержание данных иммуноглобулинов в сходной возрастной группе, однако содержание иммуноглобулина класса G было повышенным только у 12 детей из

40 (30% обследованных).

Анализ иммунограммы (табл. 2) показал снижение содержания CD 4+и CD 8+ клеток, возможно за счет дистопии клеток в зону воспалительных процессов, так как повышение содержания I g A и I g M свидетельствуют о наличии антигемии. Об активации иммунной системы можно судить и по повышенному индексу CD4+ / CD8+.

Помимо активированных иммуноцитов провоспалительные и противовоспалительные цитокины продуцируются и глиальными клетками нервной системы, которые посредством этих медиаторов могут влиять на иммунный статус. У детей больных ДЦП (n=40) нами определялись в периферической крови интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, альфа-ФНО методом иммуноферментного анализа.

Содержание цитокинов в сыворотке или плазме крови не в состоянии дать полноценную характеристику иммунного статуса, однако по состоянию цитокиновой сети можно судить о напряженности иммунитета макроорганизма. Цитокины участвуют в формировании и регуляции защитных реакций организма и вовлечены во все реакции иммунной системы. Они регулируют дифференцировку иммунокомпетентных клеток – предшественников, участвуют в представлении антигена, в процессе активации клеток, в процессе экспрессии молекул адгезии и острофазового ответа и множества других проявлений иммунитета по отношению к различным клеткам мишеням. Цитокины действуют на клетки аутокринно, то есть, локально, в продуценте, паракринно, то есть на клетки, близко расположенные в очаге воспаления или лимфоидном органе и эндокринно-дистанционно – на клетки любых органов и

тканей после попадания цитокина в циркулирующую кровь (А.С. Симбирцев, 2002). Цитокины воздействуют на клетку, связываясь со своими рецепторами на цитоплазматической мембране, вызывая этим каскад реакций, ведущих к индукции, усилению или подавлению активности ряда регулируемых генов (Т.Г. Рябичева и др., 2006).

У обследованной группы детей с ДЦП определялся спектр провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, 2ФНО) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10). Основным провоспалительным медиатором иммунной системы является ИЛ-1, который продуцируется макрофагами, моноцитами, дендритными клетками, глиальными, эндотелиальными и др. У большей части детей (67,8%) содержание ИЛ-1 было в пределах нормальных величин.

ИЛ-6 также обладает широким спектром биологической активности и воздействует на различные соединительные элементы, клетки кроветворной, иммунной и нервной систем. Данный цитокин обладает противовирусной активностью, стимулирует пролиферацию В-плазматических клеток, соответственно усиливает продукцию иммуноглобулинов всех классов. В группе детей с ДЦП содержание ИЛ-6 умеренно увеличено только у 48,8% обследованных.

Провоспалительный цитокин альфа-ФНО близок по биологической активности к ИЛ-1 и ИЛ-6, который продуцируется моноцитами, макрофагами, эндотелиальными, миелоидными клетками, клетками нейроглии и др. Данный цитокин стимулирует расширение сосудов, экспрессию молекул адгезии, активирует нейтрофилы, макрофаги, реакцию свободно-радикального окисления липидов, вызывающих мембранно-зависимое повреждение клеток – мишеней. Это плейотропный провоспалительный цитокин, главными индукторами которого являются вирусы, микроорганизмы и продукты их метаболизма. (А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин, 2000). Зачастую предполагается участие альфа-ФНО в патогенезе ряда аутоиммунных заболеваний. Диапазон концентраций данного цитокина составляет от 0 до 6 пг/мл, в среднем 1.5 пг/мл. При ДЦП содержание альфа-ФНО увеличено у большинства детей до $4,8 \pm 0,18$ пг/мл, что, возможно, свидетельствует о наличии аутоиммунного компонента в развитии ДЦП.

Основной патогенеза различных заболеваний является запуск цитокинового каскада, который включает, с одной стороны, провоспалительные, а с другой – противовоспалительные цитокины. Баланс между этими двумя оппозиционными группами во многом определяет характер течения и исход аутоиммунных заболеваний (Е.Р. Черных, 2001, А.А. Останин, О.Ю. Ляплина, М.А. Тихонова, 2002). В этой связи кроме провоспалительных цитокинов больные ДЦП обследованы на содержание противовоспалительных интерлейкинов: ИЛ-4 и ИЛ-10. ИЛ-4 является естественным ингибитором воспаления. Он усиливает опосредованный Тх-2 клетками гуморальный иммунный ответ, стимулирует популяцию цитотоксических Т-лимфоцитов, подавляет освобождение провоспалительных цитокинов и т.д. При норме от 0 до 20 пг/мл у больных ДЦП содержание ИЛ-4 достигает $6,6 \pm 0,7$ пг/мл, что позволяет предположить о малом участии противовоспалительных цитокинов.

Патология нервной системы сопровождается не только некротическими процессами, но и в состоянии, по-видимому, влияя на развитие апоптоза. По мнению некоторых авторов нейродегенеративные процессы усиливают, а нейропролиферативные состояния угнетают реакции апоптоза.

Готовность клетки к апоптозу характеризуется высокой плотностью поверхностной экспрессии антигена CD95 (Аро-1, Fas-антиген), который при взаимодействии с поверхностным комплементарным ему рецептором FasL (CD 178) запускает процессы апоптоза в клетках. Реакция Fas-FasL тормозит иммунный ответ посредством

апоптотического удаления активированных аутореактивных лимфоцитов, или иными словами, защищает организм от аутоиммунных реакций. Известно, что при подострой или длительно текущей воспалительной реакции происходит гибель не только поврежденных клеток, но и соседних, интактных, что в литературе называется «гибелью невинных свидетелей» (killing of innocent bystanders), который реализуется, по-видимому, реакцией Fas-FasL. При этом экспрессия CD95 на интактных клетках в очаге воспаления может быть индуцирована провоспалительными цитокинами.

У детей с ДЦП определяли маркер, индуцирующий апоптоз клетки – CD95. У 54,8% пациентов данный маркер был повышен.

Увеличение CD95-клеток при ДЦП является признаком возможного усиления процессов апоптоза.

Резюме

Изучение иммунологического статуса больных с ДЦП показало следующие результаты: Различные патологические проявления в нервной системе ребенка в околородовой период вызывают дестабилизацию мембран клеток ЦНС, их деструкцию, что ведет к появлению антигенов мозговой ткани в кровотоке. В свою очередь, антигенемия стимулирует иммунный ответ и продукцию аутоантител к антигенным рецепторам клеток мозга.

1. У детей с ДЦП статистически достоверно снижено количество лимфоцитов с рецептором CD8.

2. При ДЦП у обследованных детей наблюдается активация защитных сил, что подтверждается увеличением индекса иммунорегуляции до 2,13, а также увеличением CD25 активированных лейкоцитов.

3. Иммунные нарушения сопровождают патологию нервной системы у детей и могут ухудшить основное заболевание, в связи с чем предлагается использовать иммуномодулирующую терапию после обязательного тестирования иммунного статуса.

Литература

1. Корнева Е.А. О взаимодействии нервной и иммунной систем// Иммунофизиология.-Л.-1993.-С. 7-10.
2. Ветлугина Т.П., Семке В.Я. Клиническая нейроиммунология на современном этапе// Сибирский вестник психиатрии и нарколога.-2001.-№3. –С. 34-36
3. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В. Нейроиммунопатология. –М.-1997.-С. 283
4. Корнева Е.А. Нарушение нейрогуморальной регуляции функций иммунной системы // Вестник АМН СССР.-1990.-№4.-С. 36-42
5. Cross R.G., Markensbery W.R., Brooks W.H. et al. Hyposalamic-immunointeractions; Neuroimmune modulation of nature killer activity by lesions of anterior hypothalamus// Jmmunology. 1984.-Vol.51.-P.339-344
6. Petrovsky N. Towards A. Unified model of neuroendocrine-immune interaction// Immunol. Cell Biol. -2001.-Vol.79.-2.-P.350-357
7. Felten S.Y., Felten D.L. The innervation of lymphoid tissues. – N. Y.-Academic. -1991.-P.3-25
8. Адо А.Д., Гольштейн М.М., Кравченко С.А. и др. М-холинэргические рецепторы В-лимфоцитов мышей в процессе иммунного ответа// Бюлл. Экспер. Биол. И медицины.-1988.-№5.-С.587-589.
9. Plioplis A.V., Massini N. Alpha/beta interferon in a neuronal growth factor//Neuroimmunomodulation.-1995.-Vol.2.-P.31-35
10. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С.Клетки иммунной системы. СПб.: Наука.-2000.-с.27-29.
11. Семенова К.а. Детские церебральные параличи// Неврология детского возраста. –Минск: Вышэйшая школа. – 1990.-Т2-с. 165-206.
12. Скворцов И.А. Детство нервной системы.-М.-1995.-с.63-64
13. Симбирцев А.С.// Цитокины и воспаления.-2002.-№1.-с.9-16
14. Черных Е.Р.// Медицинская иммунология.-2001.-№3.-с.415-429
15. Останин А.А., Ляплина О.Ю., Тихонова М.А.// Цитокины и воспаления.-2002.-№1.-с.38-45.