

Генетический полиморфизм цитокинов у доношенных новорожденных детей с гипоксическими событиями

**М.С. Панова, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней
ФГБОУ ВО ЧГМА**

Научный руководитель: д.м.н., доцент А.С. Панченко

АКТУАЛЬНОСТЬ

□ В структуре причин перинатальной смертности 2-е место занимает гипоксия плода

(Кузнецов П.А., Козлов П.В., 2017 г)

□ В проведении первичных реанимационных мероприятий в родильном зале нуждается от 0,5% до 2% доношенных новорожденных детей

□ По данным ВОЗ в 70-80% причинами нервно-психических заболеваний у детей являются перинатальные поражения головного мозга гипоксического генеза

(Шабалов Н.П., 2016 г)

ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ИШЕМИЯ



**Период новорожденности
жизни**

Первый год

I

Возбудимость ЦНС или угнетение не более 5-7 суток

II

**-Возбудимость/угнетение ЦНС, смена фаз церебральной активности более 7 суток
-Судороги
-ВЧ гипертензия
-Вегето-висцеральные расстройства**

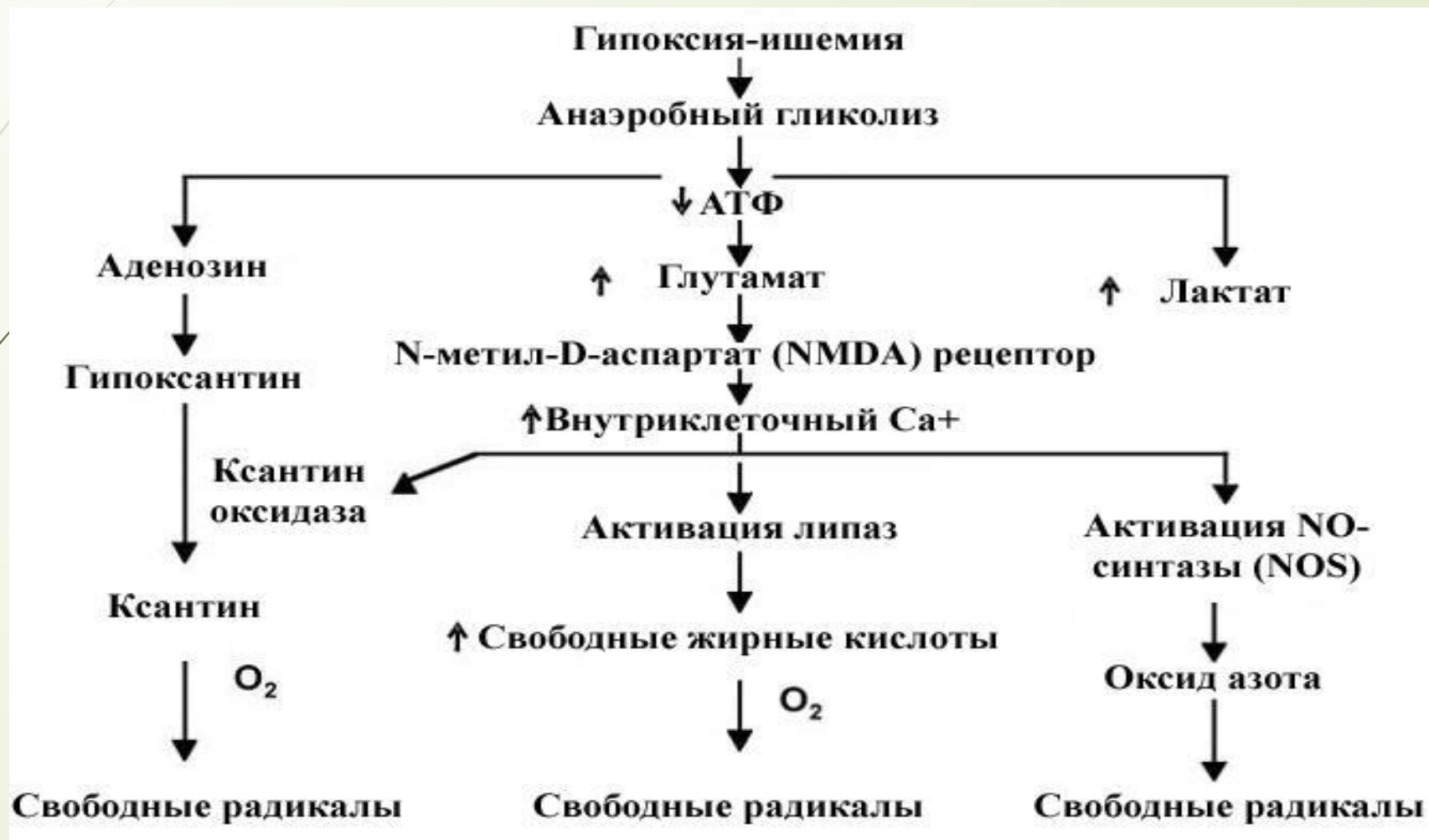
III

**-Угнетение ЦНС /кома
-Судороги, эписетус
-Стволовая дисфункция
-Поза декортикации или децеребрации
-ВЧ гипертензия
-Вегето-висцеральные расстройства**

**-Доброкачественная внутричерепная гипертензия
- Расстройство вегетативной автономной нервной системы
-Гиперактивное поведение, гиперактивность
- Нарушение (задержка) моторного развития
- Сочетанные формы задержки
- Симптоматические судороги и ситуационно обусловленные пароксизмальные расстройства**

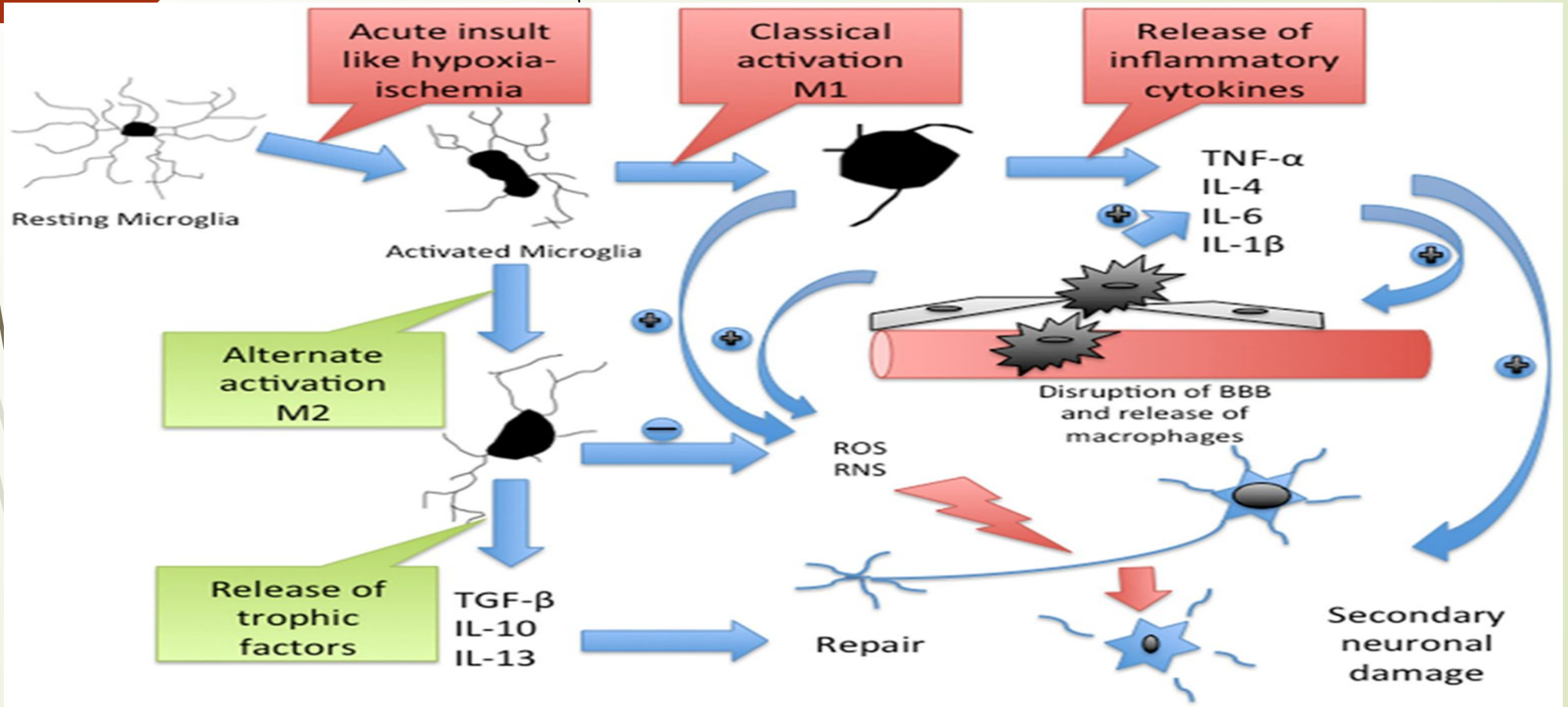
**-ДЦП
-Эпилепсия
-Гидроцефалия
- Органические формы нарушений психического развития**

ПАТОГЕНЕЗ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА



(Терапевтическая гипотермия у новорожденных. Клинические рекомендации, 2019)

ЦИТОКИНЫ



ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ЦИТОКИНОВ

□ **Гены цитокинов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма**

(Пузырева Л.В. и др., 2016)

□ **Тесная ассоциация полиморфизма генов с разнообразной патологией ЦНС у новорожденных: церебральная ишемия, ПВЛ**

□ **Возможное участие цитокинов в потенцировании воспаления в головном мозге, ведущее к повреждению нервной ткани и определяя течение заболевания**

(Gabriel ML et al, 2016; Merino ST et al, 2015; Князева А.С., 2015; Chae JW et al, 2016; Xia L et al, 2018; Hu W, 2017)

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ЦИТОКИНОВ

- **Полиморфизм генов цитокинов в группах доношенных новорождённых, которые перенесли гипоксию (хроническую внутриутробную/острую в родах) практически не изучен**
- **В большинстве случаев генетическое исследование проводилось у детей – имеющие неврологические диагнозы**
(Gabriel ML et al, 2016; Merino ST et al, 2015; Пузырева Л.В. и др., 2016)
- **Важна ранняя лабораторная диагностика предрасположенности к патологии ЦНС**

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Выявить частоту генетического полиморфизма цитокинов Ил-1 β (С-511Т), Ил-1 β (С3953Т), Ил-4(С589Т), Ил6(С174G), Ил-10(С819Т), Ил-10(G1082A) у новорождённых с гипоксическими событиями и у детей, не испытывавших гипоксию**

Материалы и методы

Группы пациентов

**1 группа (n=48) –
дети, перенесшие
внутриутробную
гипоксию**

**2 группа (n=80) –
дети, перенесшие
асфиксию**

**3 группа (n=52) –
здоровые
 доношенные дети**

Критерии включения

□ 1-я группа:

- ХВГП, зафиксированная во время беременности
- < 8 баллов по данным кардиотокографии (КТГ) (тахикардия плода, наличие децелераций, монотонный низковариабельный ритм, единичные акцелерации или их отсутствие)
- данные биофизического профиля плода (суммарная оценка < 8 баллов)
- данные ультразвуковой доплерографии (нарушение маточно-плацентарного кровотока 1В 2 ст.)

□ 2-я группа:

- оценка по шкале Апгар 7 баллов и ниже на первой минуте жизни
- наличие ацидоза и дефицита оснований
- отклонения в неврологическом статусе

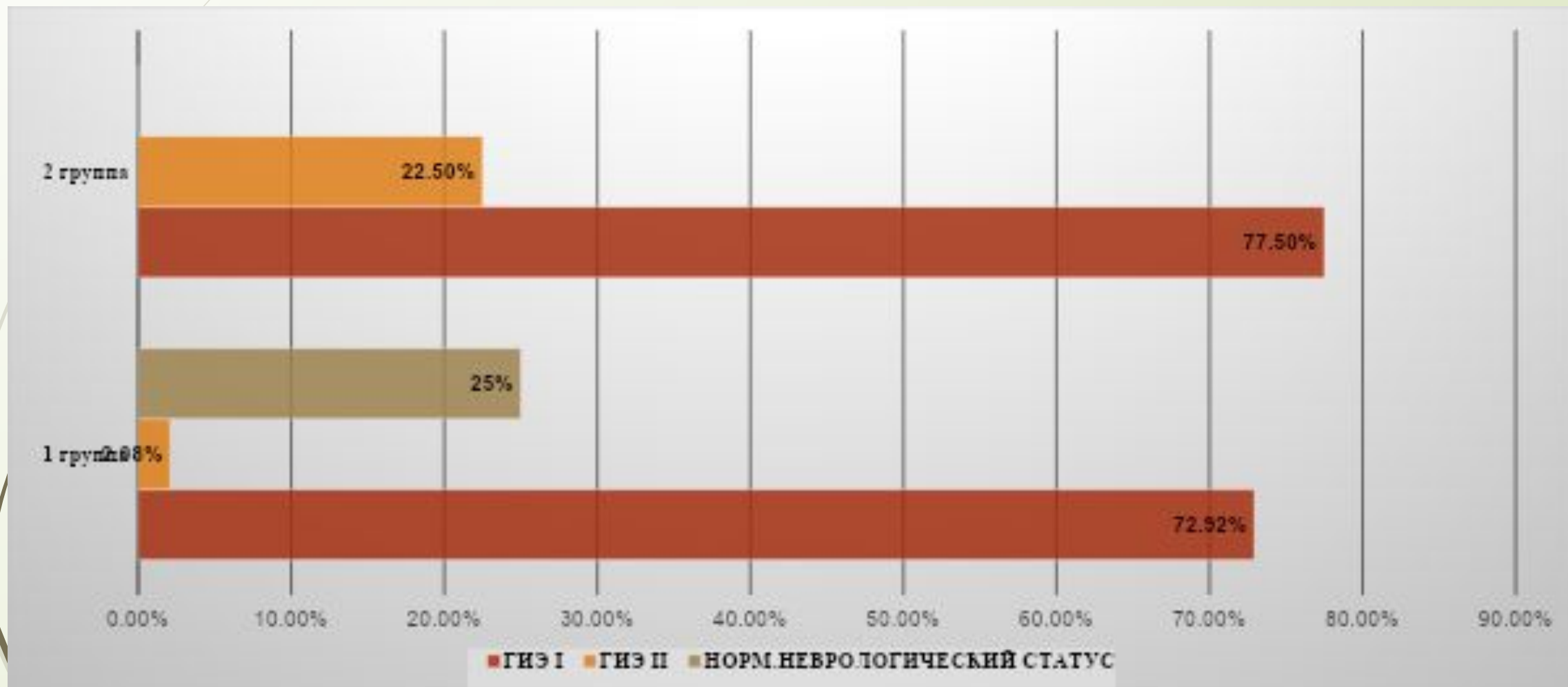
Критерии исключения

- недоношенность
- наличие генерализованных инфекций
- наличие хромосомных и генетических заболеваний
- отказ родителей от участия в исследовании

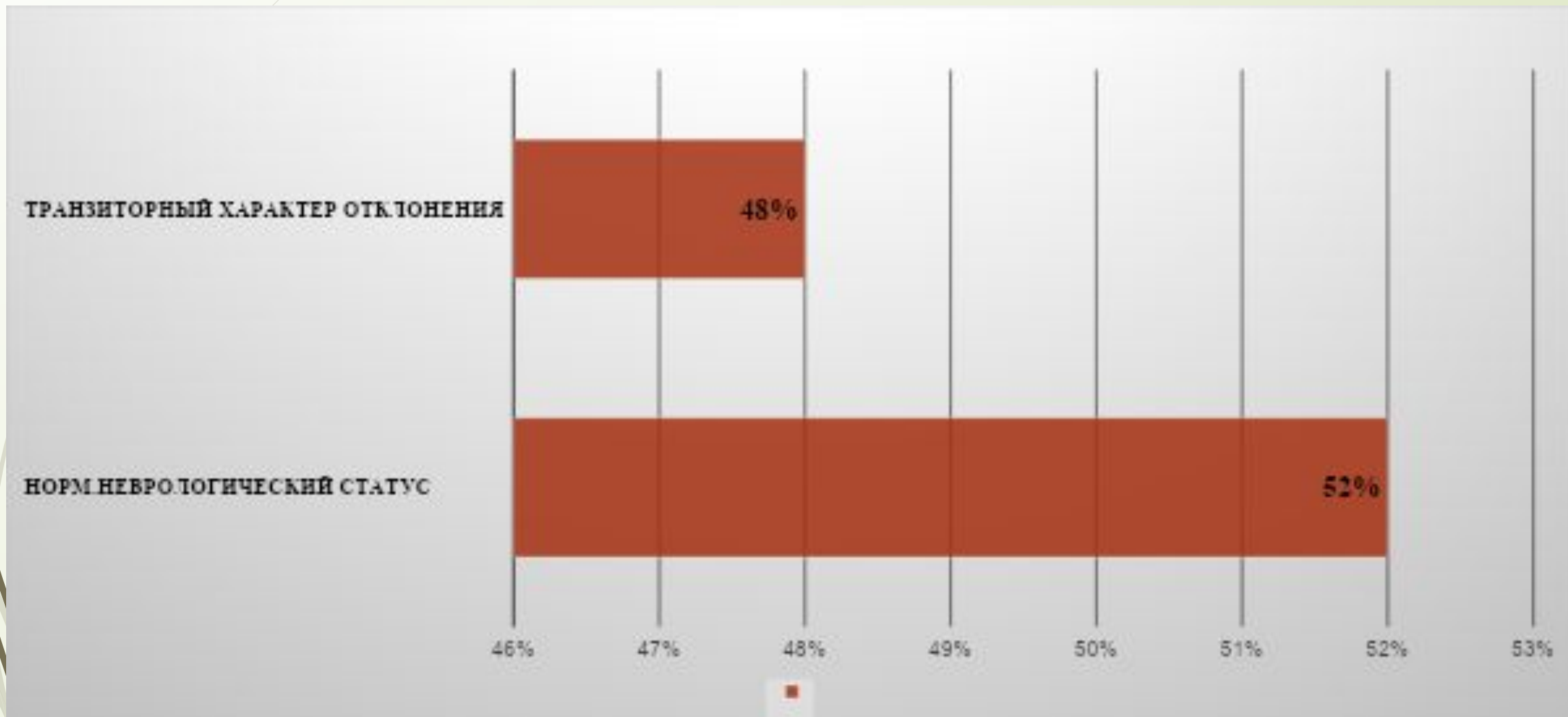
Характеристика детей



Степень тяжести ГИЭ определялась по модифицированной классификации Н. Sarnat и М. Sarnat (1976) в модификации В. Stoll и R. Kliegman (2004)



Неврологический статус группы контроля



Метод исследования

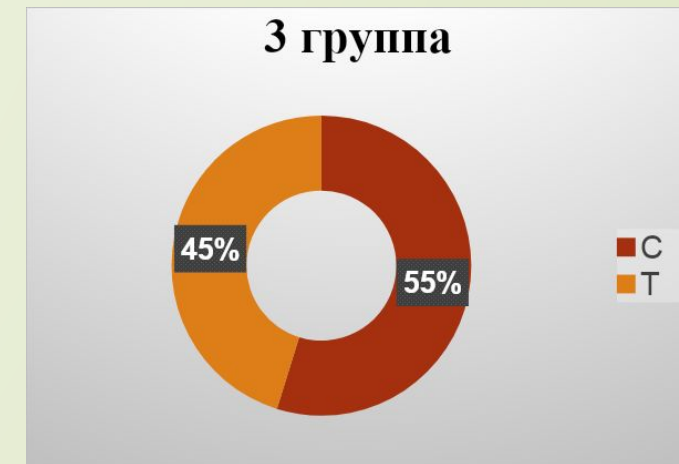
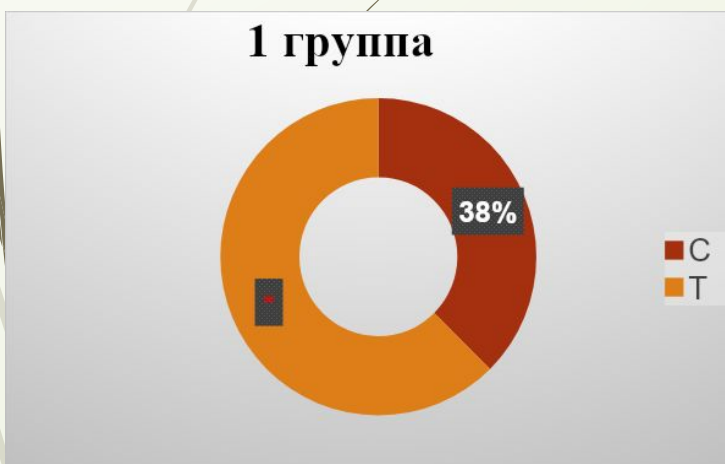
- Полимеразная цепная реакция с детекцией в режиме реального времени, а также с помощью электрофореза в агарозном геле с последующей визуализацией результата в ультрафиолетовом свете.
- Использовались комплекты SNP-наборов, соответствующих заявленному полиморфизму Ил-1 β (С-511Т), Ил-1 β (С3953Т), Ил-4(С589Т), Ил-6(С174G), Ил-10(С819Т), Ил-10(G1082А) (НПФ «Литех», Москва)

Статистическая обработка

- Проводили при помощи пакетов программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США)
- Риск развития событий оценивали по отношению шансов (odds ratio (OR)) с расчётом 95% доверительного интервала (ДИ), также использовался критерий χ^2
- Статистически значимые различия рассматривались при значении уровня $p < 0,05$

Результаты исследования

Частота аллеля, генотипа ИЛ-1 β (С-511Т) в группах исследования



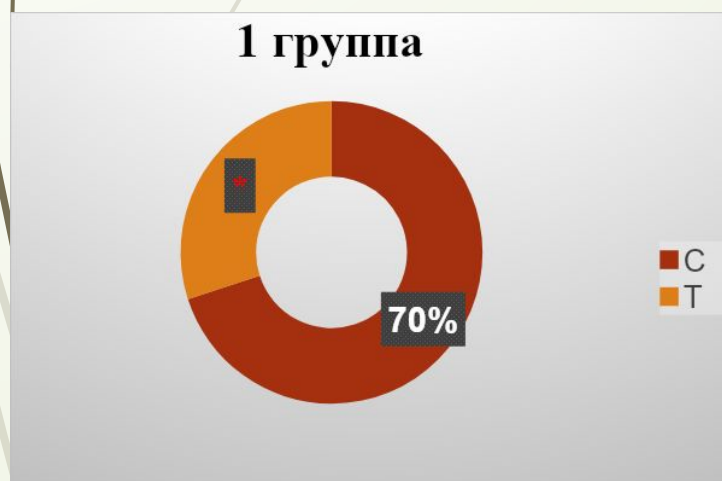
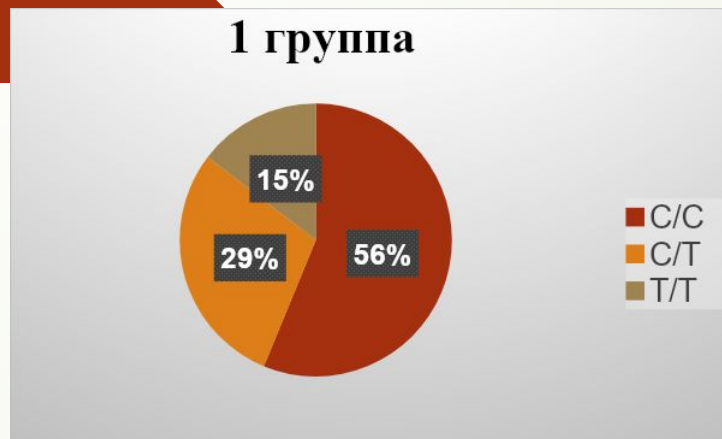
* $p < 0,05$, критерий χ^2 , отношение шансов

У детей 1 группы преобладали генотип ТТ ($p=0,04$) и аллель Т Ил-1 β (С-511Т) ($p = 0,01$) по сравнению с группой контроля. Относительная вероятность выявления аллеля Ил-1 β -511Т и генотипа Ил1 β -511ТТ у детей, перенёсших внутриутробную гипоксию, в сравнении со здоровыми детьми, была выше в 2 раза

У детей 2 группы преобладал аллель Т Ил-1 β (С-511Т) по сравнению с контрольной группой ($p = 0,03$)

Результаты исследования

Частота аллеля, генотипа ИЛ-1 β (С3953Т) в группах исследования



* $p < 0,05$, критерий χ^2 , отношение шансов

- В 1 группе исследуемых при изучении полиморфизма гена Ил-1 β преобладал аллель Т ($p = 0,03$) в точке С3953Т, в отличие от группы контроля.
- Относительная вероятность выявления аллеля Ил-1 β -3953Т у детей, перенёсших внутриутробную гипоксию, в сравнении со здоровыми, была выше в 2,33 раза

Результаты исследования

□ Полиморфные варианты генов Ил-4(C589T), Ил6(C174G), Ил-10(C819T), Ил-10(G1082A) статистически значимо не различались

ВЫВОДЫ



Повышенные частоты носительства генотипов Ил-1 β -511ТТ и Ил-1 β -3953ТТ, аллелей Ил-1 β 511Т и Ил-1 β -3953Т, обнаруженные у новорождённых перенёсших асфиксию и хроническую внутриутробную гипоксию, указывают на возможное их участие в активировании воспаления в головном мозге, ведущее к нейроповреждению



Формирование исходов поражения головного мозга и его прогрессирование зависит не только от выраженности нарушения мозгового кровотока, процессов анаэробного гликолиза и гемостатических изменений, но и от усиленной выработки провоспалительных интерлейкинов, в том числе и генетически обусловленной



Исследование частоты аллелей и генотипов генетического полиморфизма цитокинов у детей с гипоксическими событиями позволит выявлять вероятную предрасположенность к развитию патологии со стороны нервной системы



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!