

Biomedical Research Articles. Croatian Medical Journal. 2004; 45(4):361-70.

10. Read RC. Herniology: past, present, and future. Hernia; 2009.

УДК: 621.12-007.15-14.2

DOI 10.12737/4991

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ УЧАСТИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

О.Н. КРАСНОРУЦКАЯ, Е.А. БАЛАКИРЕВА, А.А. ЗУЙКОВА, И.С. ДОБРЫНИНА

*ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко»,  
ул. Студенческая, д.10, г. Воронеж, Россия, 394000*

**Аннотация.** Патология центральной нервной системы у детей раннего возраста, обусловленная преимущественно гипоксически-ишемическим поражением головного мозга в антенатальном периоде и родах, занимающим лидирующее место среди всех факторов перинатального поражения нервной системы у новорожденных детей, является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Несмотря на благоприятную демографическую тенденцию, улучшение качества перинатальной помощи и совершенствование медицинской помощи новорожденным детям с массой при рождении от 500 гр на современном этапе не наблюдается тенденции к снижению частоты перинатальных поражений центральной нервной системы. Напротив, отмечается прогрессивность их течения, определяющая последующее нервно-психическое и соматическое развитие ребенка – от минимальной мозговой дисфункции до грубых двигательных и интеллектуальных расстройств, приводящий нередко к его инвалидизации. Цель исследования: изучить клинические особенности патологии центральной нервной системы детей раннего возраста на основании нейробиохимических маркеров с последующей разработкой прогностических критериев течения и патогенетически обоснованных схем терапии. Материалы и методы. Было проведено комплексное обследование 134 детей (61 мальчик и 73 девочки) в возрасте от 0 до 9 месяцев, с оценкой неврологического статуса и биохимических маркеров. Результаты исследования. Таким образом, можно сделать вывод, что в формировании картины тяжести перинатального поражения принимали участие все изученные маркеры, но в большей степени параметры нейротрофического поражения и эндотелиальной дисфункции. Первым компонентом нервной ткани головного мозга, реагирующим на гипоксию, являлось микроглиальное окружение, поражением которого обусловлен рост S100-белка (т.е. нейрон на этапе группы 0-1 мес еще не подвергался метаболическим изменениям – об это свидетельствуют низкие уровни СОД и МДА).

**Ключевые слова:** неврологический статус, маркер, дети.

ASSESSMENT OF BIOCHEMICAL MARKERS OF PERINATAL INJURIES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN THE CHILDREN

O.N. KRASNORUTSKAYA, E.A. BALAKIREVA, A.A. ZU'KOVA, I.S. DOBRYNINA

*Voronezh State N.N. Burdenko Medical Academy, Street Student, 10, Voronezh, Russia, 394000*

**Abstract.** Pathology of the central nervous system in children of early age, due mainly hypoxic-ischemic brain damage in the antenatal period and delivery, which occupies a leading place among all factors of perinatal nervous system lesions in infants, is one of the most actual problems of modern medicine. Despite favourable demographic state, the improvement of the quality of perinatal care and medical care of newborns with a weight at birth from 500 grams, the tendency to reduction in the incidence of perinatal lesions of the central nervous system didn't observed. On the contrary, there is progression of their course, which determines the subsequent mental and physical development of the child - from minimal brain dysfunction and gross motor and intellectual disorders, often resulting in disability. Purpose of the study is to evaluate the clinical features of central nervous system pathology in children of early age by means of neurobiochemistry markers and to develop prognostic criteria for the course and pathogenetic therapy regimens. Materials and methods. Comprehensive survey of 134 children (61 boys and 73 girls) aged from 0 to 9 months was carried out with the assessment of neurological status and biochemical markers. Results of study. In formation of gravity of perinatal lesions all the studied markers participated, but to a greater extent – the parameters of neurotrophic lesions and endothelial dysfunction. The first component of the nervous tissue of the brain, responding to hypoxia, is microglial environment, which is caused by the growth of lesions S100- protein (i.e., the neuron at the stage of 0-1 months didn't been metabolic changes – this is evidence of low levels of SOD and MDA).

**Key words:** neurologic status, marker, children.

Патология *центральной нервной системы* (ЦНС) у детей раннего возраста, обусловленная преимущественно гипоксически-ишемическим поражением головного мозга в антенатальном периоде и родах, занимающим лидирующее место среди всех факторов перинатального поражения нервной системы у новорожденных детей, является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Несмотря на благоприятную демографическую тенденцию, улучшение качества перинатальной помощи и совершенствование медицинской помощи новорожденным детям с

массой при рождении от 500 гр на современном этапе не наблюдается тенденции к снижению частоты перинатальных поражений ЦНС [1]. Напротив, отмечается прогрессивность их течения, определяющая последующее нервно-психическое и соматическое развитие ребенка – от минимальной мозговой дисфункции до грубых двигательных и интеллектуальных расстройств, приводящий нередко к его инвалидизации [2,3].

Несмотря на распространенность перинатальных поражений центральной нервной системы среди детей ранне-

го возраста, только 15%-20% из них выявляется впервые дни и недели жизни. Клинические наблюдения показывают, что симптомы повреждения центральной нервной системы на первом году жизни могут проявляться не сразу после рождения, а спустя несколько месяцев и чаще в виде неспецифических симптомокомплексов. При этом клиническая симптоматика не всегда отражает истинную тяжесть и степень поражения ЦНС, а исход заболевания, в том числе и неблагоприятный, становится очевидным лишь к 9-12 месяцам жизни, что обусловлено целым рядом особенностей, оцениваемых как феномены самозащиты. К ним относят повышенную толерантность развивающегося мозга к гипоксии, его нейропластичность, минимизацию очага повреждения за счет нейротрофических факторов, ауторегуляцию мозгового кровотока и перераспределение крови в головном мозге. В связи с этим особую актуальность приобретает прижизненная оценка изменений, возникающих в клетках нервной ткани в постнатальном периоде [3,4].

Развивающийся мозг новорожденного чрезвычайно чувствителен к воздействию гипоксии, которая не только вызывает очаговые повреждения мозговой ткани, но и задерживает развитие сосудистой системы, нарушает клеточную дифференциацию. В настоящее время ведется поиск ранних маркеров повреждения головного мозга, исследуются возможные пути защиты от повреждающих агентов, а также способы активации репаративных процессов. В ранее проведенных работах не полностью раскрыт диагностический потенциал исследуемых маркеров у детей. Экспериментальные исследования участия нейропептидов и нейротрофических факторов в ишемических повреждениях мозга и процессах нейроапоптоза проводились только у новорожденных детей и беременных, при этом абсолютно не учитывались маркеры эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин и ангиотензин). Полученные результаты не отвечали, в полной мере, потребностям диагностики состояния восстановительного периода в течение первого года жизни. Кроме того, на сегодняшний момент не выработано согласованности между специалистами в вопросах выбора диагностических нейробиохимических показателей в качестве прогностических критериев, отражающих структурно-функциональные повреждения ЦНС, зависимость их от клинико-инструментального обследования, тяжести состояния, от сроков начала лечения и его продолжительности, от формы контроля его эффективности [5,6].

Все эти факторы способствовали тому, чтобы начать исследования по изучению параметров антиоксидантного статуса (малоновый диальдегид и супероксиддисмутаза), эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин и ангиотензин II), нейропептидов и нейротрофических факторов (S100A1B и фактор роста нервов-NGF) у детей в критические периоды (1, 3, 6, 9 месяцев) в течение первого года жизни [2, 3].

Таблица 1

Общая характеристика картины исследования пациентов

группы возраст	Группа сравнения	I (пац.)	II (пац.)	III (пац.)	IV (пац.)
0-1 мес.	7	5	13	4	2
2-3 мес.	6	9	14	8	2
4-6 мес.	9	5	13	4	2
7-9 мес.	6	6	12	5	2
<b>Итого пациентов в исследовании</b>		134			

**Цель исследования** – изучить клинические особенности патологии ЦНС детей раннего возраста на основании нейробиохимических маркеров с последующей разработкой прогностических критериев течения и патогенетически обоснованных схем терапии.

**Материалы и методы исследования.** Было проведено комплексное обследование 134 детей (61 мальчик и 73 девочки) в возрасте от 0 до 9 месяцев (табл. 1).

На основе полученных физикально-инструментальных данных были сформированы 2 основные исследовательские группы: группа сравнения – контрольная (n=28) и группа пациентов с перинатальным поражением ЦНС (n=106), разделенных на 4 подгруппы по степени тяжести суммарного неврологического дефицита: 1 группа (легкая степень тяжести – 1-2 балла) – 25 чел, 2 группа (средняя степень тяжести – 3-5 баллов) – 52 чел, 3 группа (тяжелое течение – 6-8 баллов) – 21 чел и 4 группа (крайне тяжелое течение – 9-10 баллов) – 8 чел. В свою очередь, данные группы были поделены на 4 возрастные категории: 0-1, 2-3, 4-6 и 7-9 месяцев. Степень тяжести неврологического дефицита оценивался по 10 балльной шкале: симптомы внутричерепной гипертензии (симптом Грефе, симптом заходящего солнца, запрокидывание головы, расхождение швов, нарастание окружности головы в динамике), мышечный тонус, сухожильные рефлексы, снижение силы, пирамидные знаки, рефлексы новорожденных, симптомы поражения шейного отдела позвоночника, асимметрия положения, головы, тонуса, рефлексов; отклонение от нормы моторного, психического и речевого развития. Снижение мышечного тонуса и сухожильных рефлексов брались как отрицательный балл (-1). Аналогично оценивалось наличие жалоб на отклонение поведения, нарушение сна, пароксизмальные состояния, снижение двигательной активности, срыгивание, необоснованное беспокойство, возбуждение, метеозависимость. Наличие отклонений подтверждающих неврологический дефицит при дополнительных методах обследования оценивался аналогично по 3-х балльной шкале. Например: возрастная норма головного мозга при ультразвуковом исследовании головного мозга – 0 баллов, вентрикуломегалия с перивентрикулярными кистами – 3 балла. Балльная оценка клинической, анамнестической и анатомо-физиологической картины проводилась в соответствии с возрастными нормами. Группу сравнения составили 28 условно здоровых детей того же возраста. Состояние при рождении этих детей расценено как удовлетворительное, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Нервно-психический статус и физическое развитие соответствовали возрасту. Дети находились на стационарном обследовании и лечении по поводу: физиологической желтухи – 32% (9 чел.); острой аллергической реакции – 39% (11 чел.); инфекции мочевыводящих путей – 29% (8 чел.) обследуемых. Критериями исключения являлись наследственная и хромосомная патология, врожденные пороки развития головного мозга, а также аутоиммунные и септические заболевания.

Критериями исключения являлись наследственная и хромосомная патология, врожденные пороки развития головного мозга, а также аутоиммунные и септические заболевания.

Для оценки факторы риска и динамики клинических проявлений перинатального поражения ЦНС на первом году жизни проводилась оценка соматического здоровья женщин, репродуктивный и гинекологический анамнез, особенности течения и осложнения беременности и родов. Анализ полученных данных представлен в табл. 2.

Таблица 2

Факторы риска перинатального поражения нервной системы

1. Экстрагенитальная патология	
Сердечно-сосудистые заболевания	8,5 % (5)
Заболевания почек	18,6 % (11)
Заболевания ЛОР-органов	11,8 % (7)
Заболевания эндокринной системы	3,4 % (2)
Гинекологические заболевания	15,3 % (9)
Не имели заболеваний	45,7% (27)
2. Особенности течения беременности	
Острые вирусные заболевания	13,5 % (8)
Острые и обострения хронических инфекционных заболеваний во время беременности	6,7% (4)
Острые и обострения хронических соматических заболеваний во время беременности	27,1% (16)
Ранний токсикоз до 12 нед	28,8% (17)
Гестоз II половины беременности	27,1% (16)
Угроза прерывания в I триместре	22% (13)
Угроза прерывания в II триместре	15,3 % (9)
Угроза прерывания в III триместре	11,8 % (7)
Хроническая гипоксия плода	37,3 % (22)
Анемия	15,3 % (9)
Без осложнений	62,7 % (37)
3. Особенности течения родов	
Первородящие	78% (46)
Повторнородящие	22% (13)
Стремительные	20,3 % (12)
Кесарево сечение	30,5 % (18)
4. Вредные привычки	
Курение	25,4 % (15)
Алкоголь	0
Наркомания	1,7 % (1)
5. Оценка новорожденного по шкале Апгар	
4 и менее	10,2 % (6)
7-5	83 % (49)
8-10	6,8 % (4)

Для оценки факторы риска и динамики клинических проявлений перинатального поражения ЦНС на первом году жизни проводилась оценка соматического здоровья женщин, репродуктивный и гинекологический анамнез, особенности течения и осложнения беременности и родов. Таким образом, к факторам риска гипоксически-ишемического поражения ЦНС у детей можно отнести наличие у женщин в анамнезе курения, хронических и острых соматических и/или гинекологических заболеваний, ранний токсикоз (в срок до 12 нед беременности), гестоз второй половины беременности, угрозу прерывания в I триместре, хроническую гипоксию плода и родоразрешение путем кесарева сечения. Данные факторы потенцируют диффузную ишемию с каскадом биохимических реакций, приводящих в конечном итоге к двум вариантам развития событий: пикнозу или апоптозу, которые собственно и обуславливают последствия перинатального поражения нервной системы. Таким образом, для оценки всех этапов предшествующих развитию, возможности обратимости и прогноза пат.процесса поражения нервной ткани, нами были выбраны следующие биохимические маркеры оценки: *малоновый диальдегид (МДА), супероксиддисмутаза (СОД), ангиотензин II, гомоцистеин, белок S100, фактор роста нервов.*

**Результаты и их обсуждение.** После формирования групп и получения данных биохимических критериев оценки патологии ЦНС, с применением регрессионного анализа были установлены множественные, нелинейные связи между степенью тяжести заболевания (деление на I-IV группы в исследовании) и маркерами поражения (гомоцистеин, белок S100, ангиотензин II, фактор роста нервов (NGF), МДА, СОД). Был проведен сравнительный анализ тяжести заболевания по группам с учетом всех маркеров. В качестве инструментального метода сравнения использован дисперсионный анализ, поскольку изучаемые показатели имели различную размерность. Тактика проведения анализа состояла в выяв-

лении статистически значимых зависимостей каждого из изученных маркеров и установлении степени его участия в общей картине оценки состояния при тяжести заболевания.

Таблица 3

Участие исследуемых маркеров в формировании диагностической картины легкой степени тяжести перинатального поражения ЦНС (%)

Критерии	Абсолютное значение	Относительное значение
гомоцистеин	34,256	29,4%
ангиотензин II	29,421	18,2%
белок S100	16,412	11,4%
NGF	21,092	13,9%
МДА	19,957	12,4%
СОД	22,149	14,7%

Учитывая средний коэффициент Дарби-Уотсона (R – квадрат детерминации параметра) на каждую степень перинатального поражения центральной нервной системы была установлена модель степени участия маркеров поражения.

В формировании общей диагностической и прогностической картины легкой степени перинатального поражения ЦНС ведущую роль занимает поражения гомоцистеин, а следующим идет – ангиотензин II. Параметры антиоксидантного статуса и нейротрофического поражения в равной степени формируют оставшиеся 60% общей картины состояния (табл. 3).

Белок S100 и гомоцистеин являлись наиболее значимыми критериями в формировании диагностическо-прогностической картины средней степени тяжести перинатального поражения центральной нервной системы. Фактор роста нервов дополнял эти маркеры, занимая третье место. Остальные параметры формировали не более 35% от всей степени тяжести (табл. 4).

Таблица 4

Участие исследуемых маркеров в формировании диагностической картины средней степени тяжести перинатального поражения ЦНС (%)

Критерии	Абсолютное значение	Относительное значение
гомоцистеин	44,841	19,1%
ангиотензин II	31,241	14,5%
белок S100	58,214	24,8%
NGF	39,981	16,4%
МДА	24,102	11,9%
СОД	29,871	13,3%

Общая картина тяжелого поражения центральной нервной системы в наибольшей степени зависела от фактора роста нервов (NGF) и белка S100 (почти на половину), затем шли параметры антиоксидантного статуса, и замыкала группу – гомоцистеин и ангиотензин II (табл. 5).

Таблица 5

Участие исследуемых маркеров в формировании диагностической картины тяжелой степени перинатального поражения ЦНС (%)

Критерии	Абсолютное значение	Относительное значение
гомоцистеин	28,891	11,8%
ангиотензин II	21,419	9,7%
белок S100	44,641	27,4%
NGF	41,287	24,8%
МДА	33,279	14,4%
СОД	29,687	11,9%

Таблица 6

Участие исследуемых маркеров в формировании диагностической картины крайне тяжелой степени перинатального поражения ЦНС (%)

Критерии	Абсолютное значение	Относительное значение
гомоцистеин	27,193	19,6%
ангиотензин II	21,541	15,7%
белок S100	28,465	21,7%
NGF	26,752	18,4%
МДА	15,994	12,1%
СОД	16,427	12,5%

Крайне тяжелая степень перинатального поражения центральной нервной системы в большей степени формировалась за счет (табл. 6) маркера белка S100, гомоцистеина, фактора роста нервов (все в равной степени). Общая картина на всего на 35% дополнялась остальными маркерами.

**Выводы.** В формировании картины тяжести перинатального поражения принимали участие все изученные маркеры, но в большей степени параметры нейротрофического поражения и эндотелиальной дисфункции. Первым компонентом нервной ткани головного мозга, реагирующим на гипоксию, являлось микроглиальное окружение, поражением которого обусловлен рост S100-белка (т.е. нейрон на этапе группы 0-1 мес еще не подвергся метаболическим изменениям – об это свидетельствуют низкие уровни СОД и МДА).

**Литература**

1. Кореновский Ю.В., Ельчанинова С.А., Фадеева Н.И. Матриксная металлопротеиназа-9, супероксиддисмутазы и перекисное окисление липидов у недоношенных новорожденных с перинатальной гипоксией // Бюллетень сибирской медицины. 2011. №2. С. 26–30  
 2. Saha R.N., Liu X., Pahan K. Up-regulation of BDNF in astrocytes by TNF-alpha: a case for the neuroprotective role of cytokine // J Neuroimmune Pharmacol. 2006. №1. P. 212–222.  
 3. Gruber H., Hoelscher G., Bethea S., Hanley E. Jr. Interleukin 1-beta upregulates brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin 3 and neuropilin 2 gene expression and NGF production in annulus cells. Biotechnic Histochem. Epub 2012 Aug 3.

4. Romanic A.M., White R.F., Arleth A.J. et al. Matrix metallo-proteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size // Stroke. 1998. V. 29. P. 1020–1030.

5. Wong F.Y., Barfield C.P., Walker A.M. Power spectral analysis of two-channel EEG in hypoxiceischaemic encephalopathy // Early Hum Dev 2007. V. 83. P. 379–383.

6. Киреев С.С., Ларченко В.И. Церебральная гемодинамика и возможности ее оптимизации при критических состояниях у новорожденных в условиях отделения реанимации // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. 2011. Т. 1. №2. С. 51–55.

**References**

1. Korenovskiy YuV, El'chaninova SA, Fadeeva NI. Matritsnaya metalloproteinaza-9, superoksiddismutaza i perekisnoe okislenie lipidov u nedonoshennykh novorozhdennykh s perinatal'noy gipoksiey. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2011;2:26-30. Russian.  
 2. Saha RN, Liu X, Pahan K. Up-regulation of BDNF in astrocytes by TNF-alpha: a case for the neuroprotective role of cytokine. J Neuroimmune Pharmacol. 2006;1:212-22.  
 3. Gruber H, Hoelscher G, Bethea S, Hanley EJr. Interleukin 1-beta upregulates brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin 3 and neuropilin 2 gene expression and NGF production in annulus cells. Biotechnic Histochem. Epub 2012 Aug 3.  
 4. Romanic AM, White RF, Arleth AJ et al. Matrix metallo-proteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. Stroke. 1998;29:1020-30.  
 5. Wong FY, Barfield CP, Walker AM. Power spectral analysis of two-channel EEG in hypoxiceischaemic encephalopathy. Early Hum Dev 2007;83:379-83.  
 6. Kireev SS, Larchenko VI. Tserebral'naya gemodinamika i vozmozhnosti ee optimizatsii pri kriticheskikh sostoyaniyakh u novorozhdennykh v usloviyakh otdeleniya reanimatsii. Neonatologiya, khirurgiya ta perinatal'na meditsina. 2011;1(2):51-5. Russian.

УДК 616-001.4-089-018-001.6

DOI 10.12737/4992

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ БАРБОТАЖНОЙ САНАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АСЕПТИЧЕСКИХ РАН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

С.В. ЛОБАС, А.А. ГЛУХОВ, Е.В. МИКУЛИЧ

ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ул. Студенческая, 10, г. Воронеж, Россия, 394036, тел. +7 (473) 265-37-22

**Аннотация.** В ходе оценки эффективности применения барботажной санации исследование осуществлено на 48 белых беспородных крысах. После моделирования асептической раны животные были разделены на две группы – контрольную и опытную. В контрольной группе животных лечение раны осуществлялось путем смены асептических повязок 2 раза в сутки с интервалом 8-10 часов. В основной группе кроме двукратной смены повязки проводилась программная барботажная санация в растворе NaCl 0,9% в течение 3 минут во время утренней перевязки. Гистологические исследования проводились на 1, 3, 5 и 7 сутки. В препаратах контрольной группы отмечалось удлинение сроков воспалительной фазы заживления ран, длительное сохранение очагов некроза в мышечном слое и неравномерное развитие и созревание грануляционной ткани. Применение барботажной санации в растворе NaCl 0,9% привело к более быстрому и полному очищению раны от микроорганизмов и продуктов распада тканей, к равномерному развитию полноценной грануляционной ткани и более раннему закрытию раневого дефекта. Доказана более высокая эффективность лечения асептических ран при использовании разработанного метода, позволяющая добиться эффективной санации, предотвратить развитие осложнений.

**Ключевые слова:** программная барботажная санация, асептические раны.