

Оксидантно-антиоксидантный статус недоношенных новорожденных с перинатальными поражениями центральной нервной системы

Н.И. Фадеева, Н.М. Ховалыг, О.В. Ремнева

Oxidant-antioxidant status in premature newborns with perinatal central neural system affections

N.I. Fadeeva, N.M. Hovalyg, O.V. Remneva

Алтайский государственный медицинский университет

Для выявления достоверных методов прогнозирования и ранней диагностики тяжелых перинатальных поражений ЦНС у недоношенных детей оценивалось состояние оксидантно-антиоксидантного статуса у 288 новорожденных, родившихся в сроки гестации 28–34 нед. Они были разделены на две группы по способу родоразрешения и на подгруппы А и Б в зависимости от степени тяжести церебральной ишемии. Повышение в первые сутки после рождения в крови у недоношенных новорожденных концентрации матричной металлопротеиназы-9, тиобарбитуратреактивных продуктов при значительном снижении уровня антиоксидантных ферментов каталазы и глутатионпероксидазы было расценено как маркеры тяжелых перинатальных поражений ЦНС.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, антиоксидантные ферменты, матричная металлопротеиназа-9.

To reveal valid methods for the prediction and early diagnosis of severe perinatal central nervous system (CNS) affections in premature infants, the oxidant-antioxidant status was assessed in 288 neonates at 28–34 weeks of post-conception age. They were divided into 2 groups by the method of delivery and every group was divided into subgroups A and B by the severity of cerebral ischemia. The higher blood concentrations of matrix metalloproteinase-9, thiobarbiturate reactive products with the considerably lower levels of the antioxidant enzymes catalase and glutathione peroxidase were regarded as markers of severe perinatal CNS affections.

Key words: premature neonates, antioxidant enzymes, matrix metalloproteinase-9.

В современной перинатологии и педиатрии, несмотря на внедрение высоких медицинских технологий, уровень перинатальной и младенческой заболеваемости, а также инвалидизации с детства недоношенных новорожденных по причине тяжелых гипоксических поражений центральной нервной системы (ЦНС) остается стабильно высоким [1, 2]. Характер и степень тяжести поражения нервной системы определяются состоянием здоровья матери, течением беременности и преждевременных родов [3].

Несомненно, в основе поражений ЦНС лежит перинатальная гипоксия, при которой происходит активация перекисного окисления липидов и повышение продукции свободных радикалов на фоне нарастающего оксидативного стресса [4]. Основным тиобарби-

туратреактивным продуктом деградации мембран клеток является малоновый диальдегид, уровень которого характеризует степень повреждения органов и тканей, переживающих гипоксию. Центральной мишенью для него служат миелиновые мембраны клеток мозговой ткани, имеющие в своем составе до 60% фосфолипидов. Продукция свободных радикалов и их патологическое влияние на клеточные структуры ограничиваются широким спектром антиоксидантов. Мощные эшелоны ферментативной антиоксидантной защиты — каталаза и глутатионпероксидаза. Эти ферменты функционируют в разных условиях: каталаза наиболее эффективно разрушает высокие концентрации перекиси водорода, а глутатионпероксидаза максимально активна в ее низких концентрациях, поэтому на ранних стадиях развития плодного яйца наибольшее значение приобретает именно последняя. Оба фермента важны для конвертации потенциально токсичной молекулы H_2O_2 в химически нейтральные кислород и воду, поскольку действуют синергично [5].

В нервной ткани одной из основных мишеней для свободных радикалов служат матричные металлопротеиназы — цинксодержащие эндопептидазы, вовлеченные в процессы ремоделирования тканей

© Коллектив авторов, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 3:26–30

Адрес для корреспонденции: Фадеева Наталья Ильинична — д.м.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии № 1 Алтайского государственного медицинского университета

Ховалыг Нелля Михайловна — асп. каф. акушерства и гинекологии № 1
Ремнева Ольга Васильевна — к.м.н., доц. каф. акушерства и гинекологии № 1
e-mail: love_to_unusual@mail.ru

656000 Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

через деградацию внеклеточного матрикса. Обнаружена корреляция между экспрессией матриксной металлопротеиназы-9 и снижением прочности плодных оболочек. Это означает, что повышенная активность указанного фермента может быть одной из причин разрушения плодного пузыря и развития преждевременных родов [6]. Источником матриксных металлопротеиназ также являются астроциты нервной ткани, поэтому в последние годы интенсивно исследуется их возможная роль в патологии гипоксически-ишемических поражений нервной системы плода и новорожденного. Повреждение белого вещества после ишемии может быть обусловлено аномально повышенной активностью матриксной металлопротеиназы-9 [7]. Активные формы кислорода стимулируют синтез этого фермента, следовательно, запуск процессов перекисного окисления липидов в условиях перинатальной гипоксии/ишемии повышает продукцию и активность матриксных металлопротеиназ в нервной ткани. Инфицированность плода и/или новорожденного также обуславливает повышенную деятельность этих ферментов, что способствует увеличению проницаемости сосудов нервной ткани, вплоть до геморагии [8].

К настоящему времени разработано множество способов диагностики перинатальных гипоксических поражений ЦНС [9, 10]. Ряд авторов указывают на несовершенство эхоскопических методов [10—12] из-за их низкой разрешающей способности распознать тяжелые церебральные поражения (внутрижелудочковые кровоизлияния) в более ранние сроки после рождения недоношенного новорожденного, что снижает эффективность последующего терапевтического вмешательства. Многочисленные лабораторные маркеры перинатальных повреждений нервной системы способны выявить лишь достаточно обширное поражение отдельных тканей и могут быть ложноположительными из-за их материнского происхождения.

Следовательно, разработка достоверных методов прогнозирования и ранней диагностики тяжелых перинатальных поражений ЦНС у недоношенных новорожденных является актуальной, а их применение в практическом здравоохранении позволит усовершенствовать лечение на доклиническом этапе и снизить степень тяжести церебральных нарушений.

Цель исследования — снизить степень тяжести гипоксических перинатальных поражений ЦНС у недоношенных новорожденных путем ранней реабилитации на основе прогнозирования и своевременной функциональной и лабораторной диагностики церебральных нарушений.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2004 по 2007 г. под нашим наблюдением находились 288 женщин с преждевременными рода-

ми в сроки гестации 28—34 нед и их дети. Они были разделены на две группы, в 1-ю основную группу вошли 186 недоношенных детей от женщин, родивших преждевременно через естественные родовые пути, во 2-ю основную группу — 102 недоношенных ребенка от матерей, родоразрешенных путем кесарева сечения в экстренном порядке.

В зависимости от степени тяжести церебральной ишемии недоношенные новорожденные 1-й основной группы были разделены на две подгруппы: в подгруппу 1А вошли 132 новорожденных с легкой и средней степенью церебральной ишемии, в подгруппу 1Б — 54 новорожденных с тяжелой степенью церебральной ишемии. Вторая основная группа была также разделена на две подгруппы: подгруппа 2А — 57 новорожденных с легкой и средней степенью церебральной ишемии; подгруппа 2Б — 45 детей с тяжелой церебральной ишемией.

Для оценки состояния антиоксидантной системы недоношенного новорожденного мы определяли уровень основных антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы) в плазме пуповинной крови в первые сутки после рождения, а также концентрацию тиобарбитурат-реактивных продуктов (малонового диальдегида) и матриксной металлопротеиназы-9.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Активность супероксиддисмутазы в плазме крови недоношенных новорожденных отражает степень оксидативного стресса [4, 13]. Ее достоверно низкий уровень (1,02 Е/л) отмечен в подгруппе 1Б у новорожденных, родившихся через естественные родовые пути и имевших тяжелую степень церебральной ишемии, а наиболее высокий уровень (1,11 Е/л) — в подгруппе 2А — у новорожденных после оперативного родоразрешения и имевших легкую и среднюю степень тяжести церебральной ишемии ($p > 0,05$).

Вторым ферментом в системе каскадной нейтрализации свободных радикалов является каталаза, разлагающая перекись водорода (продукт супероксиддисмутазы) на молекулярный кислород и воду, что препятствует образованию высокореактивного гидроксильного радикала. У недоношенных новорожденных с тяжелой степенью церебральной ишемии (подгруппы 1Б и 2Б) обнаружено значительное снижение уровня каталазы (48,3 и 91,1 Е/л в подгруппах соответственно) по сравнению с недоношенными детьми с легкой и средней степенью церебральной ишемии (подгруппы 1А и 2А — 150,9 и 103,0 Е/л соответственно) при достоверном различии значений между подгруппами 1А и 1Б ($p < 0,05$). Это позволяет предположить, что снижение уровня каталазы ассоциировано с тяжестью гипоксического поражения ЦНС только у новорожденных, перенесших родовой

стресс, тогда как при оперативном родоразрешении концентрация этого антиоксидантного фермента не определяет степень перинатальных поражений.

Уровень глутатионпероксидазы в плазме крови у недоношенных новорожденных был достоверно ниже в подгруппах 1Б (98,6 Е/л) и 2Б (82,8 Е/л) при тяжелой степени церебральной ишемии ($p < 0,05$) по сравнению с недоношенными новорожденными подгрупп 1А (121,1 Е/л) и 2А (113,8 Е/л). Следовательно, концентрация глутатионпероксидазы ассоциирована со степенью тяжести церебральной ишемии, независимо от способа родоразрешения (наличия или отсутствия перенесенного родового стресса).

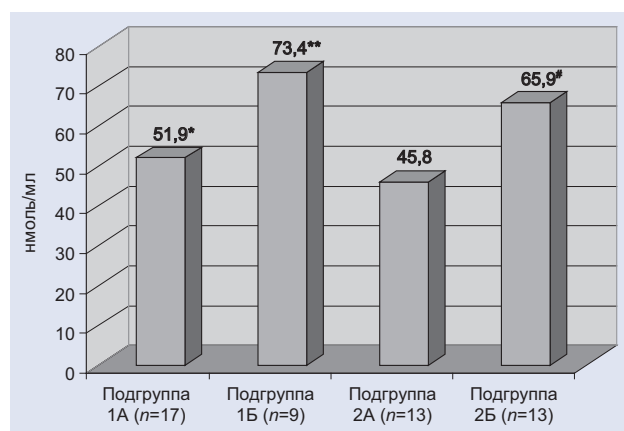


Рис. 1. Концентрация тиобарбитуратреактивных продуктов в плазме крови недоношенных новорожденных в группах сравнения.

* — Достоверность различий между подгруппами 1А и 2А ($p < 0,001$); ** — достоверность различий между подгруппами 1Б и 2А ($p < 0,04$); * — достоверность различий между подгруппами 1А и 2Б ($p < 0,001$).

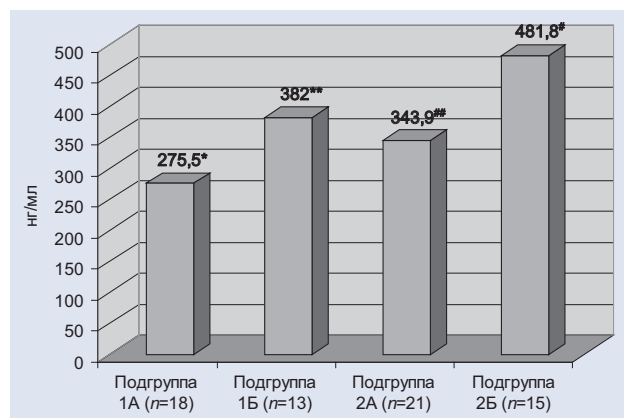


Рис. 2. Концентрация матричной металлопротеиназы-9 в плазме крови недоношенных новорожденных в группах сравнения.

* — Достоверность различий между подгруппами 1А и 1Б ($p < 0,04$); ** — достоверность различий между подгруппами 1Б и 2Б ($p < 0,04$); * — достоверность различий между подгруппами 2А и 2Б ($p < 0,002$); ** — достоверность различий между подгруппами 1А и 2Б ($p < 0,001$).

Уровень малонового диальдегида в плазме крови недоношенных новорожденных с тяжелой церебральной ишемией (подгруппы 1Б и 2Б) был достоверно ($p < 0,05$) выше по сравнению с подгруппами 1А и 2А (рис. 1).

При исследовании уровня матричной металлопротеиназы-9 у недоношенных новорожденных с тяжелой степенью церебральной ишемии (подгруппы 1Б и 2Б) мы обнаружили его достоверное ($p < 0,05$) повышение по сравнению с недоношенными подгрупп 1А и 2А (рис. 2). Независимо от степени тяжести церебральной ишемии у новорожденных 2-й основной группы концентрация матричной металлопротеиназы-9 была выше, чем у новорожденных 1-й основной группы, что может быть следствием более тяжелой пренатальной гипоксии у плодов накануне оперативного родоразрешения.

Для выяснения ассоциированности высоких значений уровня матричной металлопротеиназы-9 в крови новорожденных с особенностями анамнеза, течения беременности у матерей и характером перинатальных поражений нами была сделана выборка пациентов с высокими (выше 385,5 нг/мл у 33 недоношенных новорожденных) и низкими (ниже 345,5 нг/мл у 34 недоношенных новорожденных) значениями ее уровня.

Соматическая, гинекологическая заболеваемость, а также особенности течения настоящей беременности у обследованных нами женщин на момент наступления в зависимости от значений у их детей концентрации матричной металлопротеиназы-9 достоверно не различались. Выявлено достоверное ($p < 0,05$) преобладание инфицированности цитомегаловирусной инфекцией матерей, родивших детей с высокими значениями матричной металлопротеиназы-9, по сравнению с женщинами, родившими детей с ее низкими значениями (45,5 и 20,6% соответственно).

Как представлено в табл. 1, в III триместре беременности у матерей, новорожденные которых имели высокие значения уровня матричной металлопротеиназы-9, достоверно чаще была диагностирована субкомпенсированная плацентарная недостаточность (гемодинамические нарушения ПАВ типа по данным доплерометрии). При этом частота оперативного родоразрешения в группах сравнения достоверно не различалась: 60,6 и 47,1% случаев соответственно.

Характер перинатальной патологии у новорожденных сравниваемых групп имел свои особенности. Так, при высоких значениях уровня матричной металлопротеиназы-9 достоверно чаще у детей были выявлены перивентрикулярные кровоизлияния и внутриутробная пневмония (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, повышенные в первые сутки после рождения в плазме крови недоношенных но-

Таблица 1. Эхоскопическая оценка состояния фетоплацентарного комплекса у беременных в зависимости от значений матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) у их новорожденных в III триместре беременности

Косвенные признаки фетоплацентарной недостаточности	Новорожденные с высокими значениями ММП-9 ($n=33$)		Новорожденные с низкими значениями ММП-9 ($n=34$)	
	абс.	%	абс.	%
Плацента				
утолщение	15	45,5	20	58,8
истончение	1	3,0	2	5,9
кальцинаты	23	69,7	25	73,5
расширенные межворсинчатые пространства	30	90,9	31	91,2
опережает от срока гестации	15	45,5	15	44,1
Околоплодные воды				
многоводие	4	12,1*	11	32,4
маловодие	9	27,3	10	29,4
Фетометрия				
задержка внутриутробного развития	10	30,3	6	17,6
Гемодинамические нарушения				
IA тип	4	12,1*	11	32,4
IB тип	6	18,2	8	23,5
IIAB тип	17	51,6*	9	26,7
III тип	2	6,1	2	6,1

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — достоверность различий между группами ($p<0,05$).

Таблица 2. Характеристика осложнений раннего периода адаптации у новорожденных в зависимости от значений матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9)

Нозология	Новорожденные с высокими значениями ММП-9 ($n=33$)		Новорожденные с низкими значениями ММП-9 ($n=34$)	
	абс.	%	абс.	%
Дыхательная недостаточность:				
0 степени	3	9,1	8	23,5
1-й степени	14	42,4	9	26,5
2-й степени	3	9,1	1	2,9
3-й степени	13	39,4	16	47,1
Пневмония	8	24,2*	1	2,9
Церебральная ишемия:				
1-й степени	3	9,1	4	11,8
2-й степени	7	21,2*	25	73,5
3-й степени	23	69,7*	5	14,7
Внутрижелудочковые кровоизлияния	6	18,2*	1	2,9
Гипотрофия новорожденного	5	15,2	3	8,8

рожденных значения концентрации матриксной металлопротеиназы-9, малонового диальдегида при существенно сниженном уровне антиоксидантных ферментов каталазы и глутатионпероксидазы можно расценивать как маркеры тяжелых перинатальных поражений ЦНС. Причем активность каталазы имеет прогностическое значение только при консервативном течении родового акта.

Достоверно более высокий уровень матриксной металлопротеиназы-9 в плазме крови недоношенных новорожденных ассоциирован с наличием цитомегаловируса в цервикальном канале их матерей, нарушением кровообращения 2-го типа по данным доплерометрии накануне преждевременных родов, более частыми перивентрикулярными кровоизлияниями и внутриутробными пневмониями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев, Ю.И., Розанов А.В., Панов В.О. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства // Рос. вест. перинат. и педиат. 2006. № 4. С. 41—46.
2. Володин Н.Н., Медведев М.И., Рогаткин С.О. Актуальные проблемы перинатальной неврологии на современном этапе // Журн. неврол. и психиат. 2001. № 7. С. 4—8.
3. Юнусов А.Г. Перинатальные исходы при преждевременных родах. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Душанбе, 2006. 23 с.
4. Горбенко Е.В. Прогнозирование церебральных поражений у плодов рожениц относительного перинатального риска на основе оценки оксидантно-антиоксидантного статуса амниотической жидкости. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2006. 21 с.
5. Halliwell B., Gutteridge J., Cross C. Free radicals, anti-oxidants, and human disease: where are we now? // Lab. Clin. Med. 1992. Vol. 119. P. 598—620.
6. Heo J.H., Lucero J., Abumiya T. et al. Matrix metalloproteinases increase very early during experimental focal cerebral ischemia // J. Cereb. Blood Flow Metab. 1999. Vol. 19. P. 624—633.
7. Cunningham L., Wetzel M., Rosenberg G. Multiple Roles for MMPs and TIMPs in Cerebral Ischemia // Glia. 2005. Vol. 50. P. 329—339.
8. Kieseier B., Clements J., Pischel M. et al. Matrix metalloproteinases MMP-9 and MMP-7 are expressed in experimental autoimmune neuritis and the Guillain-Barre syndrome // Ann. Neurol. 1998. Vol. 43. P. 427—434.
9. Домрачева М.Я., Соколова Т.А., Жирова Н.В. и др. Использование лабораторно-биохимических тестов для ранней диагностики патологии фетоплацентарной системы // Вестн. перинатол., акуш. и гинекол. Красноярск, 2003. Вып. 10. С. 320—323.
10. Пономарева Н.А. Профилактика, диагностика и лечение перинатальных ишемически-гипоксических повреждений. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 47 с.
11. Барашнев, Ю.И., Буркова А.С., Бессонова Ю.В. Роль антенатальной кардиотокографии в прогнозировании церебральных повреждений у новорожденных в раннем неонатальном периоде // Акуш. и гин. 1998. № 2. С. 18—20.
12. Энкин М., Кейрс М., Нейлсон Дж., Ходнет Э. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка: Пер. с англ. Ст-Петербург: Петрополис, 2003. 447 с.
13. Кореньковский, Ю.В., Ремнева О.В., Фадеева Н.И., Ельчанинова С.А. Особенности оксидативного гомеостаза у новорожденных с перинатальной гипоксией в первую неделю жизни // Сибирский консилиум. 2006. № 3. С. 19—22.

Поступила 23.06.09

Нефротический синдром у детей: от простого к сложному

Pediatric nephrotic syndrome: from the simple to the complex

J.C. Lane, F.J. Kaskel

Semin Nephrol. 2009. Vol. 29, № 4. P. 389—398

В последние десятилетия были достигнуты замечательные успехи в понимании патофизиологии идиопатического нефротического синдрома. Хотя на сегодняшний день остается до конца не ясной причина возникновения протеинурии, тем не менее становится все более очевидным, что многие клубочковые заболевания могут быть классифицированы как подоцитопатии с повреждением подоцитов, что играет важную роль в развитии и прогрессировании заболевания. Существует ряд факторов, определяющих апоптоз, прогрессирование гломерулосклероза и протеинурии. Среди них можно отметить сложное взаимодействие медиаторов иммунной системы, повреждение подоцитов и конформационные изменения, а также участие медиаторов апоптоза и фиброза. На сегодняшний день ведется большое количество исследований патогенеза идиопатического нефротического синдрома, разрабатываются инновационные методы лечения и новые подходы к лечению и профилактике заболевания.

Референт И.М. Османов