

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России,
Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43.
Тел. 8 (632) 34-24-55. E-mail: D.Sozaeva@rambler.ru

С целью прогнозирования возникновения и характера неврологических нарушений у детей раннего возраста из группы высокого перинатального риска, родившихся клинически здоровыми и с признаками церебральной гипоксии-ишемии различной степени тяжести, у 229 доношенных новорожденных проведено серологическое исследование цитокинов: ИНФ-γ, ФНО-α, ИЛ-4, ИЛ-10, sICAM-1, BDNF, АТ к MAG. На основании полученных результатов предложены регрессионная модель и уравнение прогноза неврологических нарушений к концу 1-го года жизни у указанного контингента детей.

Ключевые слова: новорожденные, гипоксия-ишемия, прогноз течения.

D. I. SOZAEVA, S. B. BEREZHANSKAY

FORECASTING OF CURRENT OF CEREBRAL HYPOXIC-ISCHEMIC LESION CNS AT CHILDREN OF EARLY AGE

FGBY «RNIAP» of Ministry of health of Russia,
Russia, 344012, Rostov-on-Don, Mechnikova street, 43. Tel. 8 (632) 34-24-55. E-mail: D.Sozaeva@rambler.ru

With the purpose of forecasting of occurrence and character of neurologic disturbances at children of early age from group high perinatal the risk, born clinically healthy and with attributes of a cerebral hypoxia-ischemia of a various degree of gravity at 229 full-term newborns it is lead serologic research of cytokines: INF-γ, TNF-α, IL-4, IL-10, sICAM-1, BDNF, AT to MAG. On the basis of the received results are offered regression model and the equation of the forecast of neurologic disturbances to the extremity of 1-st year of a life at the specified contingent of children.

Key words: newborns, hypoxia-ischemia, forecast of current.

Введение

Частота перинатальной патологии ЦНС у новорожденных составляет 60–80%, а в общей популяции детей достигает 15–20 [1, 3, 4]. Известно, что иммунная система, являясь одной из интегрирующих, участвует в поддержании гомеостаза и установлении оптимального баланса во взаимоотношениях с окружающей средой, играет активную роль в патогенезе основных неврологических заболеваний у детей раннего возраста [8, 13].

В настоящее время накоплено достаточно данных о значимости иммунных нарушений у этой категории больных, что определяет в первую очередь снижение у них активности и адекватности функций защитно-приспособительных систем организма и более высокий индекс инфекционной заболеваемости [5, 6]. У детей, перенесших перинатальное поражение ЦНС, возможно развитие аутоиммунных реакций с образованием аутоантител к различным структурам головного мозга, прежде всего к корково-подкорковым, в связи с чем могут отмечаться психические расстройства, умственная отсталость, двигательные нарушения, полиморфные эпилептические припадки и разнообразный клинический симптомокомплекс вегетовисцеральных дисфункций вследствие поражения центральных вегетотропных структур и периферических регуляторных контуров.

Клиническое и инструментальное обследование новорожденных и детей раннего возраста не всегда дает возможность выявить степень тяжести церебральной гипоксии-ишемии, надежно спрогнозировать ее тече-

ние и исход. Различные современные методы диагностики перинатальных интракраниальных повреждений зачастую не только не позволяют получать исчерпывающую информацию, необходимую для качественной оценки степени тяжести повреждения ЦНС новорожденных и детей раннего возраста, но и осуществлять проведение дифференциальной диагностики с различными соматическими нарушениями, определять устойчивость и характер течения патологического процесса в различные периоды постнатального онтогенеза [9, 11, 12].

С другой стороны, патогенез хронизации нейродегенеративного процесса и прижизненная оценка изменений, возникающих в клетках нервной ткани в постнатальном периоде, взаимосвязь их уровней и выявляемой патологии остаются мало изученной проблемой. Сегодня ведется поиск ранних маркеров повреждения головного мозга, исследуются возможные пути защиты от повреждающих агентов, а также способы активации репаративных процессов. В связи с этим исследования в этом направлении являются весьма актуальными и имеют не только научно-практическую ценность, но и большое социальное значение.

В настоящее время широко используются различные методы диагностики перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии, которые могут быть разделены на 2 группы:

1. Клинические методы исследования с использованием различных неврологических шкал.
2. Дополнительные (лабораторные и инструментальные) методы исследования, в том числе

использование современных методов нейровизуализации, нейрофизиологической диагностики и биохимические исследования сыворотки крови и ликвора.

Главным преимуществом указанных диагностических методов исследования с учетом контингента обследованных является их высокая точность. Однако они позволяют исследователям лишь фиксировать патологический процесс на определенном этапе и дают весьма ориентировочные представления о физиологических и патофизиологических фазовых изменениях ЦНС в ответ на гипоксию в раннем постнатальном онтогенезе, не уточняя особенностей, прогноза, устойчивости и характера течения патологического процесса в мозговом веществе.

Целью нашего исследования является разработка патогенетически обоснованного и более точного способа прогнозирования течения церебральной гипоксии-ишемии у детей раннего возраста из группы высокого перинатального риска с использованием комплекса наиболее информативных иммунологических параметров.

Методика исследования

С учетом представленных ранее данных с целью прогнозирования гипоксически-ишемического поражения ЦНС в сыворотке крови новорожденных с церебральной гипоксией-ишемией, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, проведено в динамике серологическое исследование с определением уровня: интерферона- γ (ИНФ- γ), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-10 (ИЛ-10), растворимой фракции молекулы адгезии-1 (sICAM-1), мозгового нейротрофического фактора (BDNF), антител к миелинассоциированному гликопротеину (АТ к MAG) с помощью диагностических тест-систем по прилагаемым протоколам. Оптическую плотность определяли на спектрофотометре «Multiscan» (длина волны 450 нм). По результатам строили калибровочную кривую.

Использованные серологические параметры наиболее точно отражают основные патогенетические звенья формирования нейроиммунного конфликта с дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, нейротрофических факторов и нейроспецифических аутоантител в условиях повышенной проницаемости ГЭБ, возникающей при церебральной гипоксии-ишемии при различных патологических процессах в ЦНС (травматических, дегенеративно-дистрофических, инфекционно-воспалительных) [7, 14, 15].

В соответствии с целями и задачами, поставленными при проведении настоящего исследования, мы использовали методы математического моделирования на основании проспективного динамического наблюдения за 229 доношенными новорожденными и детьми грудного возраста, рожденными от матерей с осложненным течением беременности и родов. При обследовании выделены 2 группы: 1-ю (контрольную) группу ($n=40$) составили дети указанного возраста, родившиеся от молодых здоровых женщин с физиологическим течением беременности и родов, 2-ю (основную) группу ($n=189$) составили дети с последствиями церебральной гипоксии-ишемии I-II (подгруппа IIa, $n=120$) и II-III (подгруппа IIб, $n=69$) степени тяжести. Оценка неврологического статуса новорожденных и детей грудного возраста проводили по методикам В. И. Гузевой [10] и Ю. И. Барашнева [2].

Всем детям проводилось комплексное обследование, включавшее в себя изучение данных акушерско-гинекологического анамнеза, анализ состояния детей при рождении, условий течения раннего и позднего неонатального периодов. Обследование проводилось в периоде новорожденности в возрасте 6 месяцев и 1 года.

Статистическую обработку данных проводили на персональном IBM-совместимом компьютере при помощи стандартных программ «Microsoft Excell 2000» с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Статистический анализ полученных эмпирических данных был проведен исходя из того факта, что их распределение отличалось от нормального, и поэтому использовались непараметрические методы. Получение оценок описательной статистики сводилось к расчету медиан и интерквартильных размахов. Статистическая обоснованность различия отдельных выборок определялась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни для несвязанных и критерия Вилкоксона для связанных групп при 5%-ном уровне значимости в отношении двусторонней альтернативы. Полученные результаты представлены в форме медианы, 25-го и 75-го квартилей (Me [25, 75]).

Результаты исследования

Возрастной состав обследованных детей представлен на рисунке 1.

Состояние детей при рождении почти в половине наблюдений (41,5%) свидетельствовало о средней степени тяжести асфиксии, составляя 4–5 баллов по шка-

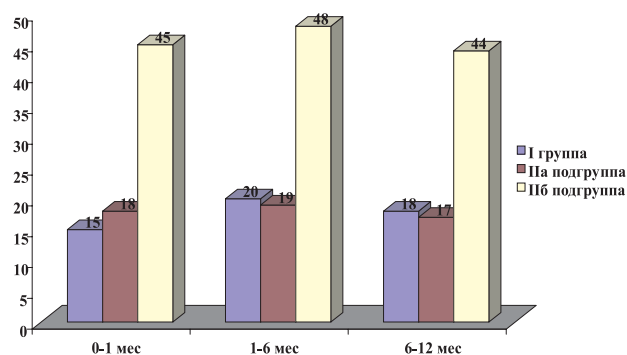


Рис. 1. Возрастной состав обследованных детей по группам

Примечание: в связи с динамичностью наблюдения общее число обследованных по возрастным периодам превышало количество детей в группах.

ле Апгар, причем в подавляющем большинстве случаев (93%) к 5-й минуте жизни этот показатель достигал значений, характерных для здоровых новорожденных (рис. 2).

Основная часть детей родились массой 3001–4000 г (72,2%), в то же время каждый пятый из обследованного контингента детей имел массу тела менее 3000 г, а в 4,3% случаев – менее 2500 г, в сочетании с признаками задержки внутриутробного развития плода.

Оценка неврологического статуса новорожденных проводилась на этапе родильного дома по стандартной схеме на 3–4-й день жизни, результаты которой приведены на рисунке 3.

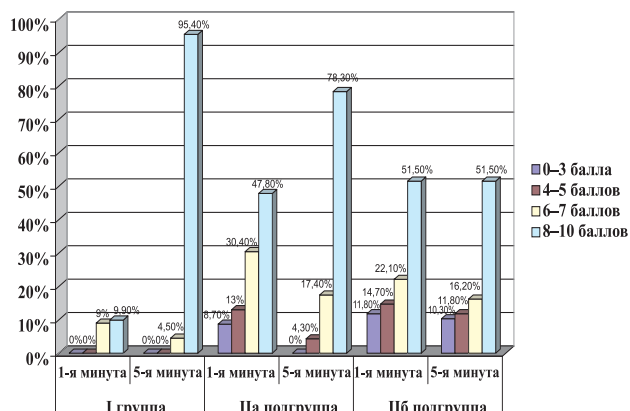


Рис. 2. Оценка новорожденных по шкале Апгар

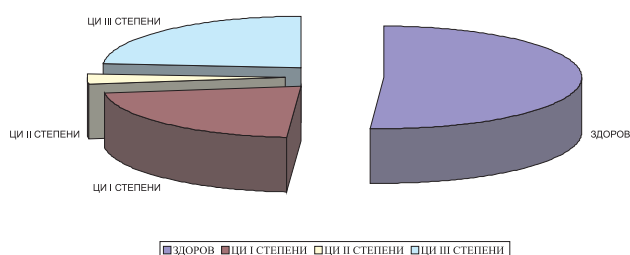


Рис. 3. Оценка неврологического статуса новорожденных

документированы следующие неврологические исходы (табл. 1).

С учетом представленных ранее данных с целью прогнозирования гипоксически-ишемического поражения ЦНС нами в динамике было проведено серологическое исследование цитокиновой активности сыворотки крови у обследованного контингента детей в указанные возрастные периоды (табл. 2).

Представленные в таблице 2 данные выявили разнонаправленный характер количественных характеристик сывороточных уровней изучаемых цитокинов с тенденцией к повышению провоспалительных медиаторов у детей II группы по сравнению с детьми I группы в динамике наблюдений.

На основании анализа полученных результатов, с учетом факторов проницаемости ГЭБ и уровня активности аутоиммунных процессов нами было предложено уравнение множественной регрессии модели, которое имеет вид:

$$p = 0,30 + X_1 \cdot 0,00040 + X_2 \cdot 0,00010 + X_3 \cdot (-0,00023) + X_4 \cdot 0,00009 + X_5 \cdot (-0,00011) + X_6 \cdot 0,00001 + X_7 \cdot 0,00001,$$

где p – прогностический индекс течения церебральной гипоксии-ишемии;

X_1 – числовое значение ИНФ- γ сыворотки крови новорожденного;

X_2 – числовое значение ФНО- α сыворотки крови новорожденного;

Таблица 1

Неврологические исходы у детей обследованных групп

Неврологический исход	Подгруппы больных			
	IIа подгруппа (n=120)		IIб подгруппа (n=69)	
	Абс.	%	Абс.	%
ДЦП	7	5,8	12	17,4
Различные формы эпилепсии	18	15	18	26,1
Фебрильные судороги	14	11,7	9	13
Задержка психомоторного развития	48	40	22	31,9
Минимальная мозговая дисфункция	18	15	5	7,2
Психомоторное развитие соответствует возрасту	15	12,5	3	4,3

Примечание: проценты даны по отношению к числу детей в группе.

Обращает на себя внимание, что в половине наблюдений четких патологических изменений в неврологическом статусе у обследованных детей выявлено не было, в то время как более чем у каждого пятого ребенка (21,8%) имел место клинический симптомокомплекс церебральной ишемии I степени с преобладанием в структуре последних симптомов нервно-рефлекторной возбудимости. В наших наблюдениях были отмечены дети (24%) с осложненным течением адаптационного периода с так называемой «мерцающей» неврологической симптоматикой, полностью нивелировавшейся к 7–10-му дню жизни, что, однако, не исключало вероятности отсроченной манифестации клинических симптомов церебральной ишемии.

В процессе динамического клинического контроля за детьми обследованных групп (табл. 1) к 3–6-му месяцам жизни имело место нарастание тяжести неврологических нарушений у детей II группы. При этом к 1-му году жизни у детей обследованных групп были

X_3 – числовое значение ИЛ-4 сыворотки крови новорожденного;

X_4 – числовое значение ИЛ-10 сыворотки крови новорожденного;

X_5 – числовое значение sICAM-1 сыворотки крови новорожденного;

X_6 – числовое значение BDNF сыворотки крови новорожденного;

X_7 – числовое значение АТ к MAG сыворотки крови новорожденного.

При прогностическом индексе p от 0,51 до 1,0 прогнозируют высокий риск неблагоприятного течения церебральной гипоксии-ишемии.

Детерминационная значимость совокупности всех изучаемых показателей для прогноза вероятности развития последствий церебральной гипоксии-ишемии была высокой, поскольку коэффициент детерминации составил $R^2=0,87$. Следовательно, созданная регрессионная модель в 87% случаев объясняла течение

**Уровень цитокинов (пг/мл) сыворотки крови у детей обследованных групп
(медиана (Ме) 25-й квартиль – 75-й квартиль [25, 75])**

Исследуемые параметры	I группа (n=40)			II группа (n=189)		
	Возраст			Возраст		
	Новорожденные	3–6 мес.	1 год	Новорожденные	3–6 мес.	1 год
ИЛ-4	83,8 [52,8; 116,6]	55,4 [42,6; 68,3]	73,9 [53,1; 140,6]	73,2 [43,9; 110,4]	106,5* [42,6; 203,6]	116,1* [62,6; 144,4]
ИЛ-6	1,5 [0,6; 18,9]	1,8 [1,4; 21,2]	1,7 [0,5; 16,9]	2,2 [1,2; 23,5]	6,3* [1,5; 15,6]	1,8 [1,3; 3,6]
ФНО-α	39,8 [22,6; 50,2]	47,6 [28,9; 66,3]	54,7 [38,1; 93,4]	43,7 [26,2; 126,1]	97,2* [27,6; 116,4]	54,7 [38,1; 93,4]
ИНФ-γ	58,6 [15,9; 116,2]	27,3 [5,2; 49,5]	24,7 [19,4; 58,7]	59,6 [11,4; 148,7]	156,3* [52,7; 199,0]	191,7* [170,4; 222,3]
BDNF	16 024 [13 018; 23 060]	17 144 [14 740; 19 866]	17 542 [16 007; 18 903]	17 013 [16 007; 17 542]	38 070* [11 230; 39 664]	19 422 [10 003; 34 597]

Примечание: * - отличия достоверны относительно показателей контрольной группы.

заболевания. Критерий Фишера F составил 42,3 ($p < 0,001$), что указывало на высокую статистическую значимость регрессионной модели. Коэффициент множественной корреляции, отражающий взаимосвязь между исходными показателями и вероятностью возникновения последствий церебральной гипоксии-ишемии, имел величину 0,91, что свидетельствовало об их сильном взаимовлиянии. Коэффициент детерминации остатков (т. е. неучтенных величин в модели) был незначительным – $R^2 = 0,13$, что свидетельствовало о том, что риск течения заболевания в основном объяснялся именно учтенными в регрессионной модели показателями и мало зависел от неучтенных факторов.

Обсуждение

Перинатальная гипоксия инициирует процессы, приводящие к повышению проницаемости клеточных мембран, гибели нейронов и глиальных клеток вследствие некроза и апоптоза. Возникает нарушение проницаемости ГЭБ. При этом в системный кровоток попадают забарьерные нейроспецифические белки (ангиогены) и другие крупномолекулярные соединения. По данным ряда исследований, эти биологически активные вещества являются маркерами ранних нарушений гомеостатического равновесия и обратимых морфофункциональных изменений в некоторых случаях, при отсутствии клинических проявлений заболевания [17, 18, 19]. Запускается системная активация иммунного ответа с вовлечением комплекса медиаторов межклеточного взаимодействия, механизмов нейротрофического обеспечения и аутореактивных клонов клеток иммунологической памяти, что может приводить к отсроченной манифестации церебральных нарушений у детей раннего возраста, рожденных от матерей с осложненным течением беременности и родов. При этом медиаторы нейровоспаления могут оказывать как прямое токсическое действие, вызывая гибель нейронов путем некроза и апоптоза, так и приводить к повреждению мозга, опосредованному развитием ангиоспазма, отека и ишемии [16].

Предпринятая нами попытка спрогнозировать возникновение и характер течения неврологиче-

ских нарушений у детей раннего возраста из группы высокого перинатального риска, родившихся клинически здоровыми и с признаками церебральной гипоксии-ишемии различной степени тяжести, легла в основу изобретения (приоритетная справка № 2012111559), позволившего определить неврологические исходы к концу 1-года жизни у указанного контингента детей.

Дальнейшие исследования в этом направлении позволят не только осуществлять детям раннего возраста с церебральным гипоксическо-ишемическим поражением ЦНС адекватный динамический клинко-лабораторный контроль, но и способствовать разработке принципиально новых схем иммунореабилитации, позволяющих снизить у них частоту тяжелых инвалидирующих неврологических расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А. Этапы и пути снижения младенческой смертности в Российской Федерации: опыт последних 30 лет. Доклад на президиуме РАМН. – 2010.
2. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология. – М.: Трианда-Х, 2001. – 640 с.
3. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология. – М.: Трианда-Х, 2005. – 672 с.
4. Блинов Д. В., Сандуновская С. М. Статико-эпидемиологическое исследование заболеваемости неврологического профиля на примере детского стационара // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – М., 2010. – С. 12–22.
5. Володин Н. Н. Сепсис в неонатологии / В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанд // Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство. – М., 2006. – Гл. 3. – С. 257–286.
6. Володин Н. Н., Дегтярева М. В., Солдатов И. Г. и др. Особенности иммунных нарушений при инфекционных заболеваниях у новорожденных различного гестационного возраста и способы иммуноткоррекции // Материалы научно-практической конференции «Старые» и «новые» инфекции у детей в современных условиях. – 2011. – С. 61–73.
7. Голосная Г. С., Петрухин А. С., Маркевич К. А. и др. Изменения уровня белков S-100 и BDNF при перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных и их диагностическое и

прогностическое значение // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2004. – № 6. – С. 48–54.

8. Кулаков В. И., Барашнев Ю. И. Новорожденные высокого риска: новые диагностические и лечебные технологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 528 с.

9. Розаткин С. О., Антонов А. Г., Буркова А. С. и др. Эффективность применения цитофлавина в интенсивной терапии недоношенных новорожденных с церебральной ишемией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55. № 1. – С. 27–35.

10. Руководство по детской неврологии / Под ред. проф. В. И. Гузевой. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004. – 496 с.

11. Рычкова С. В. Особенности показателей качества жизни у детей с заболеваниями гастроэнтероанальной зоны // Детская гастроэнтерология и нутрициология. – 2003. – Т. 11. – С. 128.

12. Самсонова Т. В., Боброва Е. А. Динамика показателей церебрального кровотока у детей в раннем восстановительном периоде перинатального гипоксически-ишемического поражения головного мозга // Неврологический вестник им. В. М. Бехтерева. – 2009. – Т. XLII. Вып. 1. – С. 40–43.

13. Степаненко С. Ф. Повышение неспецифической резистентности у новорожденных // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 68–72.

14. Столяров И. Д., Осетров Б. А. Рассеянный склероз: Практическое руководство. – СПб, 2002. – 176 с.

15. Чехонин В. П., Лебедев С. В., Блинов Д. В. и др. Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3. № 3. – С. 50–61.

16. Harry G., Kroft A. Expert. opin. drug. metab. // Toxicol. – 2008. – Vol. 10. – P. 1265–1277.

17. Hung T. N. Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia // Circ. res. – 2002. – Vol. 90. – P. 1274–1281.

18. Kaur C., Ling E. A. Blood brain barrier in hypoxic-ischemic conditions // Current neurovascular research. – 2008. – № 5. – P. 71–81.

19. Mc. Donald W. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International panel of the diagnosis of multiple sclerosis // An. of neurology. – 2001. – Vol. 50 (1). – P. 212–227.

Поступила 18.01.2013

М. М. ТЛИШ

КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРОГРЕССИВНОСТИ АВТОРСКИХ ПРИЕМОВ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОХИМИЧЕСКОГО И ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ЗУДЯЩИМИ ДЕРМАТОЗАМИ

*Кафедра дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: tlish_mm@mail.ru*

Представленное клиничко-статистическое подтверждение терапевтической прогрессивности авторских приемов немедикаментозных климато-, бальнеопроцедур и физиотерапевтического лечения базируется на том, что указанные инновации оптимизируют показатели липидного и гормонального профилей плазмы крови больных зудящими дерматозами, регулируют у этих пациентов ранее сложившуюся цепь изначальных нарушений инсулинорезистентности с проявлениями пограничной гипергликемии, корректируют значения клеточного и гуморального иммунитета. Комплексная оценка катamnестических данных изучаемых амбулаторных карт (спустя от 2 до 5 лет ежегодного использования наших схем курсового санаторного лечения) позволила констатировать снятие с диспансерного наблюдения (вследствие значительного улучшения объективных показателей здоровья за названный период) 14,75% больных из основной группы наблюдения, тогда как в контрольной группе (среди лечившихся по традиционным медикаментозным схемам купирования клинических проявлений зудящих дерматозов) этот же показатель достиг лишь 9,35% от наблюдаемого числа пациентов ($n_{\text{общ.}}=556$, $p<0,05$), т. е. был хуже в 1,5 раза.

Ключевые слова: немедикаментозное лечение больных зудящими дерматозами.

М. М. ТЛИШ

CLINICAL AND STATISTICAL EVIDENCE OF THERAPEUTIC PROGRESSIVITY COPYRIGHT ADJUSTING FOR NON-PHARMACOLOGICAL METHODS OF BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH PRURITIC DERMATOSES

*Chair of dermatology GBOU VPO «Kuban state medical university» health Ministry,
Russia, 350063, Krasnodar, str. Sedina, 4. E-mail: tlish_mm@mail.ru*

Presented clinical and statistical evidence of therapeutic progressiveness of the author's non-drug methods of climatic and balneological procedures and physical therapy is based on the fact that these innovations optimize lipid and hormonal blood plasma of patients with pruritic dermatoses, regulate the patients' existing chain of initial insulin resistance disorders with manifestations of borderline hyperglycemia, correct the value of cellular and humoral immunity. A complex assessment of the follow-up data of the studied outpatients (after 2 to 5 years of annual use of spa treatment courses based on our routine) led to withdrawal from medical supervision