

62,1, в меньшей степени это относилось к ФФ – 95,1±5,7 балла, РФФ – 89,3±5,7 балла).

Спустя месяц после начала лечения показатели КЖ имели четкую тенденцию к улучшению. Статистически значимые изменения по сравнению с предыдущей точкой обследования получены по всем шкалам, кроме шкалы ФФ и РФФ.

Таким образом, результаты оценки КЖ больных с синдромом болевой дисфункции ВНЧС с помощью общего опросника SF-36 показали, что наличие внутрисуставных нарушений приводит к значимому снижению КЖ больных по всем показателям шкал опросника, а проведенное лечение с использованием антидепрессантов привело к достоверному улучшению практически всех параметров качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вязьмин А. Я., Козлов Д. Л. Этиология и патогенез синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – Т. 71. № 4. – С. 5–8.
2. Гандылян К. С. Объективные показатели для оценки эффективности проводимого лечения пациентов с непароксизмальными

лицевыми болями // Вестник медицинского стоматологического института. – 2010. – № 3. – С. 21–23.

3. Гандылян К. С., Пузин М. Н. Современные подходы к диагностике и лечению хронических непароксизмальных прозопалгий // Российский стоматологический журнал. – 2009. – № 3. – С. 26–29.

4. Новик А. А. Концепция исследования качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова, П. Кайнд. – СПб: «Элби», 1999. – 140 с.

5. Петросов Ю. А. Клиника, диагностика и лечение дисфункциональных синдромов височно-нижнечелюстного сустава: Метод. рекомендации. – М., 1985. – 32 с.

6. Пузин М. Н. Болевая дисфункция височно-нижнечелюстного сустава / М. Н. Пузин, А. Я. Вязьмин. – М.: Медицина, 2002. – 160 с.

7. Ware J. Methods for testing data quality, scaling assumption, and reliability: IQOLA Project approach / J. Ware, B. Gandek // J. clin. epidemiol. – 1998. – Vol. 51. № 11. – P. 945–952.

8. Recht P. Les multiples facettes du probleme Sante-Environment // Proceeding of the scientific bases for environmental regulatory actions. – France: Evrg, 1981. – P. 7952.

Поступила 14.05.2012

Д. И. СОЗАЕВА¹, С. Б. БЕРЕЖАНСКАЯ¹, З. А. ГОНЧАРОВА²

РОЛЬ ПРОЦЕССОВ ДЕМИЕЛИНИЗАЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

¹ФГБУ «РНИИАП» Минздравсоцразвития России, Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43, тел. 8 (863) 234-24-55. E-mail: D.Sozaeva@rambler.ru;

²кафедра нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздравсоцразвития России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, тел. 8 (863) 250-41-49

У 91 ребенка раннего возраста, рожденного от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, осложненным течением беременности и родов, церебральной гипоксией-ишемией различной степени тяжести, и 22 здоровых детей контрольной группы, родившихся от женщин с физиологическим течением беременности и родов, проведено определение в сыворотке крови уровня аутоантител к основному белку миелина. Последующий анализ основного маркера демиелинизации у здоровых детей раннего возраста и с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС с учетом степени ее тяжести выявил статистически значимые различия между уровнем аутоантител к основному белку миелина у детей с последствиями тяжелого гипоксически-ишемического поражения ЦНС с формированием двигательных нарушений и различных форм детского церебрального паралича по сравнению с детьми контрольной группы.

Ключевые слова: дети, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, аутоантитела к основному белку миелина, двигательные нарушения.

D. I. SOZAEVA¹, S. B. BEREGANSKAYA¹, Z. A. GONCHAROVA²

ROLE OF PROCESSES OF A DEMYELINATION IN FORMATION OF IMPELLENT DISTURBANCES AT CHILDREN OF THE EARLY AGE BORN FROM MOTHERS WITH COMPLICATED CURRENT OF PREGNANCY AND SORTS

¹FGBY «RNIAP» of Minsochzdravitiay of Russia, Russia, 344012, Rostov-on-Don, Mechnikova street, 43, tel. (863) 234-24-55. E-mail: D.Sozaeva@rambler.ru;

²GBOU VPO Department of neurology and neurosurgery of Rostov state medical university of Minsochzdravitiay of Russia, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nahichevansky street, 29, tel. 8 (863) 250-41-49

At 91 children of the early age born from mothers with serious by the serious obstetrical-gynecologic anamnesis, complicated current of pregnancy and sorts, a cerebral hypoxia-ischemia of a various degree of gravity and 22 healthy children of the control group who have born from women with physiological current of pregnancy and sorts, lead definition in serum of a blood of a level of autoantibodies to the myelin basic protein. The subsequent analysis of the basic marker of a demyelination at healthy children of early age and with hypoxic-ischemic lesion CNS, in view of a degree of its gravity, has revealed statistically significant differences between a level of autoantibodies to the myelin basic protein at children with consequences of serious hypoxic-ischemic lesion CNS with formation of impellent disturbances and various forms of a children's cerebral paralysis in comparison with children of control group.

Key words: children, hypoxic-ischemic lesion CNS, autoantibodies to the myelin basic protein, impellent disturbances.

Введение

Несмотря на значительные успехи фундаментальной биологии и медицины, проблема перинатального поражения ЦНС у детей в современной педиатрии занимает одно из ведущих мест, что связано с прогрессирующим ростом частоты и тяжести клинического течения церебральных нарушений у детей раннего возраста, нередко приводящих к формированию инвалидности с детства. Временной диапазон их появления значительно варьирует с первых недель внутриутробного развития до различных этапов постнатального онтогенеза. Перечень психоневрологических расстройств, связанных с гипоксическими повреждениями головного мозга в этом периоде, чрезвычайно широк: от задержки психомоторного развития до тяжелых форм детского церебрального паралича, сопровождающегося умственной недостаточностью, двигательными расстройствами и судорогами [1, 2].

Известно, что иммунная система организма, наряду с эндокринной и нервной системами интегративно участвует в формировании и поддержании гомеостаза организма в целом. В этой связи изучение нейроиммунных механизмов и репаративных процессов в патогенезе перинатального поражения ЦНС у детей раннего возраста из группы высокого перинатального риска представляет несомненный интерес и актуальность. Исследованиями последних лет показана возможность формирования проградентно текущего воспалительного процесса аутоиммунной природы в мозге детей, впоследствии страдающих детским церебральным параличом (ДЦП) [14, 15]. В связи с чем продолжаются поиски новых иммунологических маркеров, позволяющих давать индивидуальный прогноз в отношении течения заболевания, проводить мониторинг эффективности терапии.

Неспецифическое воспаление аутоиммунной природы обусловлено реакцией гиперчувствительности замедленного типа, главную роль в которой играют Т-лимфоциты. Активные Т-лимфоциты сосредотачиваются в мозге, где поражают нервные клетки с нарушенной структурой и функционально ослабленные [3, 13]. Активация гуморального звена иммунной системы приводит к синтезу антител различной специфичности. Антитела к мозговой ткани, обнаруживаемые в крови больных с ДЦП, могут поступать к ним различными путями, в том числе от матерей через плаценту [11, 12]. Степень повышения количества антител пропорциональна тяжести заболевания. Максимальный уровень антител выявляется к моменту рождения ребенка. С возрастом количество антител уменьшается, так как они связываются с антигенами мозга.

С другой стороны, известно, что гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) имеет важнейшее значение для нервной системы. Одной из важных функций ГЭБ является обеспечение постоянства внутренней среды для клеток головного мозга [7]. Он выполняет как защит-

ную, так и регуляторную функцию, ограждая нервную систему от поступления в кровь чужеродных веществ и обеспечивая переход в мозговое вещество и спинномозговую жидкость субстратов, принимающих участие в биохимических процессах, протекающих в нервной ткани. Изменения проницаемости ГЭБ отражаются на состоянии организма в целом [9].

Перинатальная гипоксия инициирует процессы, приводящие к повышению проницаемости клеточных мембран, гибели нейронов и глиальных клеток вследствие некроза и апоптоза. Возникает нарушение проницаемости ГЭБ с элиминацией в системный кровоток заборьерных антигенов, таких как нейроспецифические белки и другие крупномолекулярные соединения [5, 6, 10].

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 113 детей раннего возраста, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, осложненным течением беременности и родов. При обследовании выделены 2 группы: 1-ю (контрольную) группу (n=22) составили здоровые дети, родившиеся от молодых женщин с физиологическим течением беременности и родов, 2-ю (основную) группу (n=91) составили дети с последствиями церебральной гипоксии-ишемии средней (подгруппа IIa, n=23) и тяжелой (подгруппа IIб, n=68) степени тяжести. Оценка психомоторного развития производилась по шкале Л. Т. Журбы и Е. А. Мастюковой [4]. С целью количественной оценки выраженности изменений мышечного тонуса использовали модифицированную шкалу Эшоурта (Modified Ashwort Scale) и клиническую классификацию степени тяжести клинических проявлений ДЦП по К. А. Семенову [8].

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

Уровень аутоантител к основному белку миелина (аутоАТ к ОБМ) в сыворотке крови пациентов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью диагностических тест-систем фирмы «Навина» (г. Москва) согласно методике производителя.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ «Statistica». Статистический анализ полученных данных был проведен исходя из того факта, что их распределение отлично от нормального, и поэтому использовались непараметрические методы. Получение оценок описательной статистики сводилось к расчету медиан и интерквартильного размаха. 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.

Результаты исследования

Возрастной состав обследованных детей представлен на рисунке 1.

В последние годы все чаще подчеркивается роль перинатальных факторов в генезе церебральных нарушений у детей раннего возраста, рожденных от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. В связи с этим анализ антенатального периода обследованных детей представляется целесообразным.

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез у детей обследованных групп в ряде случаев предопределял их рождение раньше физиологического срока гестации (рис. 2).

При анализе течения антенатального периода у обследованного контингента детей обращала на себя внимание более высокая как соматическая, так и акушерско-гинекологическая отягощенность у матерей детей IIa и IIб подгрупп по сравнению с контрольной, однако чаще отмечаемая у матерей IIб подгруппы (табл. 1).

Обращали на себя внимание в наибольшем числе случаев сочетанные формы патологии беременности и

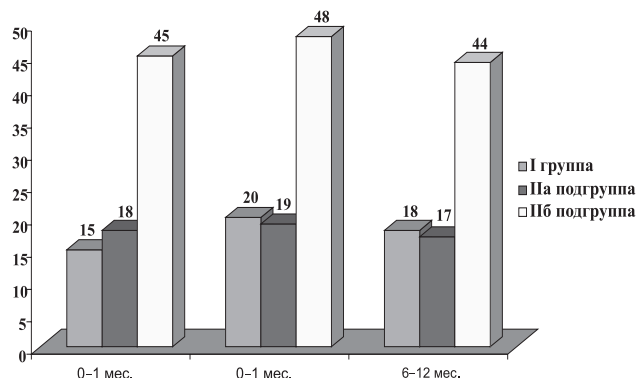


Рис. 1. Возрастной состав обследованных детей по группам

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

родов, что позволяло считать их существенными факторами риска, приводившими к нарушениям фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровообращения, явлениям хронической внутриутробной гипоксии плода, осложненному течению беременности и родов.

Таблица 1

Характеристика состояния здоровья, течения беременности и родов у матерей детей обследованных групп

Название патологии	Группы обследованных							
	I группа (n=22)		II группа (n=91)		IIa подгруппа (n=23)		IIб подгруппа (n=68)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. Заболевания матерей:								
экстрагенитальные:								
вегетососудистая дистония	2	9,1	23	25,3	8	8,8	15	16,5
Ожирение	-	-	8	7,1	2	2,2	6	6,6
Хронический пиелонефрит	-	-	22	19,5	8	8,8	14	15,4
Миопия	2	9,1	11	12,1	7	7,7	4	4,4
Генитальные:								
хронический аднексит	-	-	27	23,9	10	10,9	17	18,7
Миома матки	-	-	22	19,5	8	8,8	14	15,4
Кольпит	-	-	24	21,2	15	16,5	9	9,9
2. Осложнения беременности:								
анемия	-	-	21	18,6	10	10,9	11	12,1
Гестационный пиелонефрит	-	-	17	15	8	8,8	9	9,9
Маловодие	-	-	7	6,2	3	3,3	4	4,4
Многоводие	-	-	15	13,4	7	7,7	8	8,8
Гестоз I и II половины беременности	-	-	42	46,2	13	14,3	29	31,9
ФПН	-	-	32	28,3	7,7	30,4	25	27,5
Угроза прерывания	-	-	27	23,9	8	8,8	19	20,9
Тазовое предлежание	-	-	11	0,9	5	5,5	6	6,6
Поперечное положение плода	-	-	5	4,4	2	2,2	3	3,3
Преждевременное созревание плаценты	11	4,5	29	31,9	7	7,7	22	24,2
СЗРП	-	-	4	3,5	2	2,2	2	2,2
3. Осложнения течения родов:								
преждевременная отслойка плаценты	-	-	11	9,3	3	7,7	8	8,8
4. Оперативные пособия:								
кесарево сечение	-	-	19	16,8	8	8,8	11	12,1

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

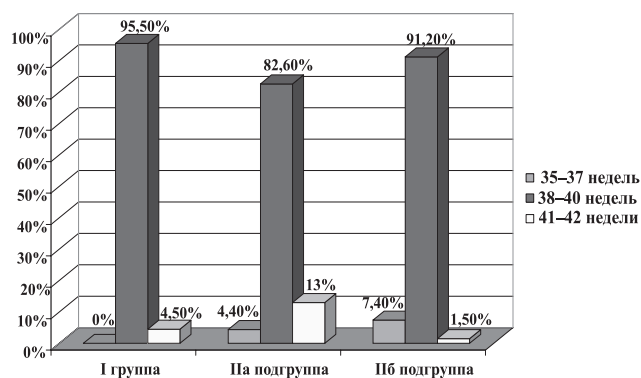


Рис. 2. Сроки беременности к моменту рождения ребенка

Прослеживаемая в этих условиях зависимость между особенностями течения беременности, родов и состоянием детей при рождении отражена на рисунке 3.

Показатели массы тела при рождении у обследованного контингента детей представлены на рисунке 4.

В соответствии с целями и задачами, поставленными при проведении настоящего исследования, в исследуемые группы отбирались доношенные новорожденные, в связи с чем основная часть детей обследованных групп родилась с массой тела 3001–4000 г.

Обращает на себя внимание преобладание детей с низкой массой тела при рождении и более 4500 г в основной группе по сравнению с контрольной. Указанное обстоятельство свидетельствует в пользу существенной роли как соматического неблагополучия, осложнений гестации, определяющих раннюю и позднюю адаптацию новорожденных, так и особенностей течения интранатального периода с угрозой формирования органических церебральных дефектов у детей обследованных групп.

С учетом тяжести неврологической симптоматики и сопутствующих соматических расстройств дети переводились в отделения реанимации, патологии новорожденных и реабилитации детей раннего возраста, где им проводилась соответствующая патогенетическая и восстановительная терапия.

В процессе динамического клинического контроля за детьми обследованных групп к 6 месяцам жизни имело место нарастание тяжелых двигательных нарушений у детей IIб подгруппы основной группы. В дальнейшем у 5% детей IIa подгруппы и у 11% детей IIб подгруппы отмечалась стойкая инвалидизация с формированием различных форм ДЦП (рис. 4).

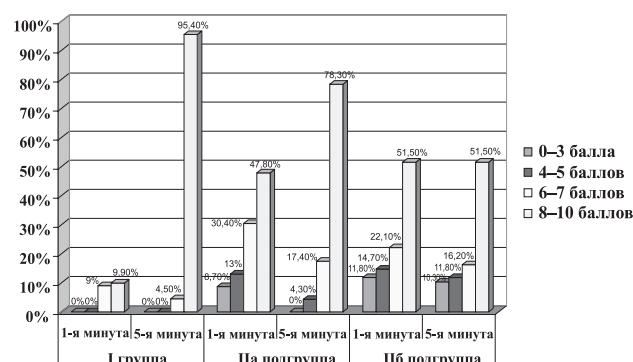


Рис. 3. Оценка новорожденных по шкале Апгар

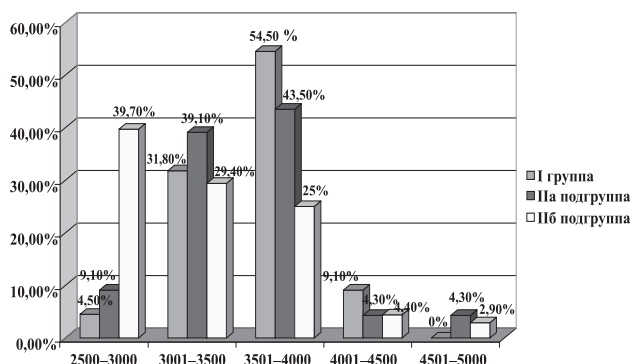


Рис. 4. Распределение новорожденных по массе тела при рождении

Определение уровня аутоАТ к ОБМ проводилось всем детям основной и контрольной групп в декретированные сроки по плану исследования (табл. 2).

Анализ представленных в таблице 2 данных позволил установить прогредиентное нарастание в сыворотке крови уровня аутоАТ к ОБМ у детей с тяжелыми двигательными расстройствами по сравнению с детьми основной и контрольной групп. Вместе с тем не было выявлено статистически значимых различий в уровне аутоАТ к ОБМ у детей с различными формами ДЦП.

Балльная оценка степени тяжести клинических проявлений ДЦП выявила, что наиболее грубые изменения самообслуживания, двигательного дефицита, сенсорных функций достоверно чаще определяются у детей с гиперкинетической формой ДЦП по сравнению с другими формами ($p < 0,5$). Степень тяжести заболевания достоверно преобладала у девочек по сравнению с мальчиками, больными спастической диплегией ($p < 0,05$). При других формах ДЦП половых различий не получено.

Таблица 2

Уровень аутоАТ к ОБМ у детей обследованных групп (медиана (Me) 25-й и 75 квартили [25;75])

Сроки обследования	Группы обследованных		
	I группа (n=22)	IIa подгруппа (n=23)	II б подгруппа (n=68)
0–1 мес.	0,7 (0,6; 1,5)	1,4 (0,9; 1,8)	1,8 (0,4; 2,6)
1–6 мес.	0,8 (0,8; 0,9)	1,2 (1,2; 1,6)	2,2 (0,7; 3,2)*
6–12 мес.	1,3 (0,9; 1,5)	1,6 (1,2; 1,7)*	2,6 (0,6; 3,7)*

Примечание: * – отличия достоверны относительно показателей контрольной группы.

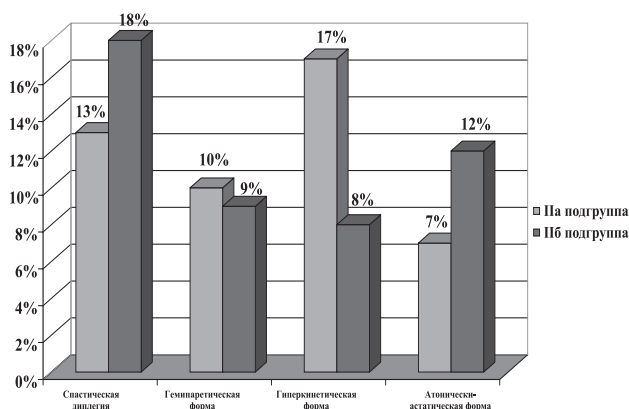


Рис. 5. Формы ДЦП у детей основной группы

Примечание: количество детей в процентах дано по отношению к общему числу детей с ДЦП.

Обсуждение

Известно, что ДЦП – это полиэтиологическое заболевание, возникающее вследствие поражения головного мозга в антенатальном или неонатальном периоде, проявляющееся различными двигательными, речевыми и пароксизмальными расстройствами, нередко в сочетании с изменениями психики, зрения и слуха. Изменения проницаемости ГЭБ вследствие деятельности сложного каскада микроциркуляторно-клеточных реакций в условиях церебральной гипоксии-ишемии у детей раннего возраста из группы высокого перинатального риска способствуют проникновению нейроспецифических белков в кровь. Нейроспецифические белки инициируют процессы иммунного воспаления с утратой толерантности к ОБМ и другим белкам миелина, развитием демиелинизации, гибели олигодендроцитов, очагового астроглиоза. Ключевым звеном в этом иммунопатологическом процессе является активация Т-клеточного звена иммунной системы с забарьерным проникновением аутоактивных клонов Т-лимфоцитов. ОБМ – один из главных белковых компонентов, поддерживающих стабильность миелина в ЦНС, наиболее иммуногенный, что определяет направленность многих аутоиммунных реакций, участвующих в процессах демиелинизации. Основной функцией ОБМ является оптимально быстрое проведение нервного импульса по аксонам, которые он окружает. Мембраны клеток, формирующих миелин, плотно соприкасаются, что обеспечивает высокое сопротивление и малую емкость, обеспечивая таким образом аксону эффективную изоляцию и предотвращая продольное распространение импульса. При этом одним из его ярких проявлений являются симптомы поражения пирамидного тракта, особенно спастичность, видимо, с высокой вероятностью обусловленная очаговой демиелинизацией длинных аксонов клеток Беца на разных уровнях.

Запущенный аутоиммунный процесс у обследованного контингента детей с двигательными нарушениями приводит к формированию органического церебрального дефекта, ведущим клиническим проявлением которого является поражение пирамидных путей. Результаты проведенных нами исследований убедительно свидетельствуют в пользу текущего демиелинизирующего процесса у детей с двигательным дефицитом, вплоть до развития ДЦП. В этих условиях применение ОБМ в качестве мар-

кера деструкции миелина открыло новое направление, посвященное исследованию значимости этого антигена в диагностике демиелинизирующих процессов.

Таким образом, мониторинг уровня аутоАТ к ОБМ является надежным диагностическим и прогностическим маркером формирования двигательных нарушений вплоть до развития тяжелой инвалидизации и различных форм ДЦП у данного контингента детей, позволяя в процессе динамического клинического контроля оптимизировать не только сроки, но и схемы их постнатальной реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блинов Д. В., Сандуновская С. М. Статистико-эпидемиологическое исследование заболеваемости неврологического профиля на примере детского стационара // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – М., 2010. – С. 12–22.
2. Вишневский А. Г. и соавт. Перспективы развития России: роль демографического фактора. – М., 2003. – 61 с.
3. Громада Н. Е. Иммунные нарушения и биоэнергетическая недостаточность у детей с перинатальными гипоксическими поражениями центральной нервной системы и их коррекция // Рос. вест. перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 1. – С. 26–30.
4. Журба Л. Т., Мастюкова Е. А. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. – М.: Медицина, 1981. – 274 с.
5. Петров С. В. и соавт. Иммуноферментный анализ нейроспецифических белков в СМЖ и сыворотке крови у крыс при моделировании ишемии головного мозга: Материалы XIV съезда психиатров России. – М., 2005. – С. 494.
6. Розаткин С. О. и соавт. Перспективы применения иммуноферментного анализа нейроспецифических антигенов в перинатальной неврологии (клинико-экспериментальное исследование) // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т. 2. № 4. – С. 8–15.
7. Рябухин И. А. и соавт. Гематоэнцефалический барьер. Эмбриоморфогенез, клеточная и субклеточная биология плотных контактов эндотелиоцитов // Нейрохимия. – 2003. – Т. 20. – С. 12–23.
8. Семенов А. С., Смирнов И. Е. Лабильность аутоиммунных реакций у детей с поздней резидуальной стадией детского церебрального паралича: Тез. докладов «Новое в изучении пластичности мозга». – М., 2000. – С. 79.
9. Чехонин В. П. и соавт. Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях ЦНС // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3. № 2. – С. 50–56.
10. Чучалин А. Г. и соавт. Решение симпозиума «Инсульт и метаболическая терапия: проблемы, достижения, перспективы»: Материалы XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – 2006. – С. 218–296.
11. Cardoso F., et al. Looking at the blood-brain barrier: Molecular anatomy and possible investigation approaches // Brain. res. review. – 2010. – V. 64. – P. 328–363.
12. Maisonneuve T., et al. Neurological manifestations in cryoglobulinemia // Rev. neurol. – 2002. – V. 158. – P. 920–924.
13. Lebedev S. et al. Phenomenon of delayed neurodegeneration in rats in modeling brain ischemia // The journal of the European college of neuropsychopharmacology. – 2005. – V. 15. – P. 238.
14. Pardring W. The blood-barrier: bottleneck in brain drug development // Neurology. – 2005. – V. 2. – P. 3–14.
15. Scheinberg A et al. Oral baclofen in children with cerebral palsy: A double-blind cross-over pilot study // J. paediatr. child health. – 2006. – P. 715–720.

Поступила 15.05.2012