

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПЕПТИДНОГО БИОРЕГУЛЯТОРА НА ДИНАМИКУ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Г.П. Правдухина¹, А.П. Скоромец²

¹ Городская детская клиническая больница № 2, Городской клинический перинатальный центр,
Омск, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

INFLUENCE OF NEUROPEPTIDE BIOREGULATOR ON DYNAMICS OF NEUROLOGICAL AND NEUROIMMUNOLOGICAL CHANGES IN 1ST YEAR CHILDREN WITH PRENATAL HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

G.P. Pravdukhina¹, A.P. Skoromets²

¹ City children's hospital, City Clinical Perinatal Centre of Omsk

² North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Г.П. Правдухина, А.П. Скоромец, 2012

Работа посвящена поиску новых возможностей диагностики, прогнозирования и улучшения неврологических исходов ишемии головного мозга у новорожденных. Проведено проспективное сравнительное рандомизированное исследование. Представлены результаты, свидетельствующие о возможности использования титра аутоантител к глутаматным рецепторам в качестве предиктора для прогноза исхода перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных. Получены достоверные данные, показывающие эффективность применения коркового пептидного биорегулятора у детей в остром периоде перинатальной ишемии.

Ключевые слова: гипоксически-ишемическая энцефалопатия, биомаркеры ишемии головного мозга, антитела к глутаматным рецепторам, психомоторное развитие.

The work is devoted to finding new opportunities diagnosis, prognosis and improve neurological outcome of cerebral ischemia in newborns. Prospective, randomized, comparative experimental and clinical research is conducted. Results indicating the possibility of using titer autoantibodies to glutamate receptors as a predictor for forecasting the outcome of perinatal hypoxic-ischemic lesion of the central nervous system in newborns are presented. There are reliable data showing the efficacy of cortical bioregulator peptide in children with acute perinatal ischemia.

Key words: hypoxic-ischemic encephalopathy, biomarkers of cerebral ischemia, antibodies to glutamate receptors, psychomotor development.

Введение

Проспективное наблюдение за детьми, перенесшими в перинатальном периоде гипоксическое воздействие, свидетельствует об особой чувствительности к гипоксии развивающейся ткани мозга [1, 2]. Первоначально перинатальная гипоксия вызывает перераспределение кровотока между органами, гипоксемию и гиперкапнию, которые приводят к нарушению ауторегуляции [3, 4]. В ишемизированной ткани развивается целый каскад биохимических и иммунологических нарушений. Особую роль играют возбуждающие дикарбоновые аминокислоты (глутамат, аспартат), а также опосредуемое через них воздействие на соответствующие

рецепторы, главным образом NMDA (N-метил-Д-аспартат) типа. Избыточная активация этого типа глутаматных рецепторов приводит к повышенному входу в нервную клетку ионов Ca^{++} . Накопление кальция внутри клетки опосредует образование экзаноидов и свободных радикалов. Глутамат-кальциевая эксайтотоксичность запускает каскад механизмов, приводящих в конечном счёте к гибели нейронов [1]. При повреждении глутаматных рецепторов происходит увеличение выработки аутоантител, которые в норме в небольшом количестве вырабатываются В-лимфоцитами [5] и относятся к классу иммуноглобулинов G (IgG). Роль глутамат-кальциевого каскада, как основного

повреждающего механизма при ишемии, даёт основание к поиску биомаркеров ишемии. Особый интерес представляет изучение динамики уровня аутоантител к рецепторам NMDA типа, повышение которого является показателем целостности гематоэнцефалического барьера и ишемизации нервной ткани [3, 6].

В настоящее время сохраняется актуальность поисков наиболее эффективных методов защиты ишемизированного мозга с позиций доказательной медицины. Опубликованы результаты мультицентрового проспективного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности и безопасности применения нейропептидного коркового биорегулятора в остром периоде ишемического инсульта у пациентов старше 50 лет [7, 8]. В детской практике нейропептидные препараты применяются при различных заболеваниях ЦНС, в том числе при перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии [9].

Цель исследования

Оценить динамику неврологической симптоматики и динамику аутоантител к структурным компонентам NR2A- NMDA и GluR1-AMPA (α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) рецепторов у детей с перинатальной ишемией, на фоне лечения с применением и без применения нейропептидного биорегулятора.

Материалы и методы

В исследование были включены 105 новорожденных доношенных детей, родившихся с асфиксией средней тяжести и имеющих церебральную ишемию II степени, рандомизированных методом случайных чисел на 2 группы: основную группу и группу сравнения. Основ-

ная группа – 55 детей, в комплексное лечение которых был включён нейропептидный биорегулятор (комплекс водорастворимых полипептидных фракций с молекулярной массой не более 10 КДа.) Безопасность использования препарата, нами постоянно контролировалась. Побочных эффектов от введения препарата не наблюдалось. Группа сравнения – 50 детей – получала стандартную терапию. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, неврологической симптоматике.

Уровень аутоантител к структурным компонентам GluR1-AMPA и NR2A-NMDA-рецепторов в сыворотке крови определялся методом иммуноферментного анализа (методика Дамбинова С.А., 2001). Оценка неврологического статуса всем детям, включенным в исследование, проводилась с использованием рабочей классификации РАСПМ (Володин Н.Н. и соавт., 2000) В течение года проводилась оценка психомоторного развития, по количественной шкале развития Л.Т. Журба и Е.М. Мастюковой: оценивались коммуникабельность, головные реакции, безусловные рефлексы, мышечный тонус, асимметричный шейно-тонический рефлекс, цепной симметричный рефлекс, сенсорные реакции, состояние черепных нервов, наличие или отсутствие патологических движений (0 баллов – максимальная выраженность функции, 3 балла – минимальная выраженность функции). Использовался системный статистический анализ.

Результаты и их обсуждение

По суммарной оценке динамики неврологического статуса все пациенты были разделены на 3 группы: выраженное улучшение, улучшение, незначительное улучшение (рис. 1).



Рис. 1. Динамика неврологического статуса у детей основной и контрольной групп после лечения

В обеих исследуемых группах прослеживается положительная динамика неврологической симптоматики. С помощью множественного сравнения выявлено статистически значимое различие между группами. «Незначительное улучшение» в большей степени было характерно для детей группы сравнения.

Всем детям проводилось нейросонографическое исследование (Levene M.J., 1983) (АЛОКА) до и ч/р 3 недели после начала терапии. По динамике НСГ-изменений выделено 3 группы:

1) легкий перивентрикулярный отек с исходом до нормы или незначительное расширение МПЦ;

2) умеренный перивентрикулярный отек с исходом в умеренное расширение межполушарной щели, субарахноидального пространства, единичные кисты;

3) выраженный отек-набухание, с исходом в перивентрикулярную, субкортикальную лейкомаляцию, атрофический процесс, вентрикуломегалию.

В обеих исследуемых группах прослеживается положительная динамика изменений нейросонограммы на фоне терапии (рис. 2).

С помощью таблицы сопряженности удалось показать, наличие клинически значимого эффекта в основной группе.

У 60 пациентов (32 из основной группы и 28 из группы сравнения) была исследована сыворотка крови на уровень аутоантител к субъединицам GluR1-АМПА и NR2A-NMDA-рецепторов до лечения и через 5–7 дней после лечения.

В обеих группах отмечалось снижение уровня аутоантител после лечения (табл. 1). Однако разница уровня антител к субъединице GluR1-АМПА после лечения у детей основной группы была на 30,3% меньше ($p < 0,05$), а к субъединице NR2A-NMDA – на 26,6% меньше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения.

При соотношении динамики неврологического статуса с динамикой уровня аутоантител к структурным компонентам рецепторов NMDA выявлена сильная корреляционная связь ($r = 2$, $p < 0,05$) неврологического статуса и уровня аутоантител к глутаматовым рецепторам – наибольшее содержание антител выявлялось у детей с более тяжелой неврологической симптоматикой.

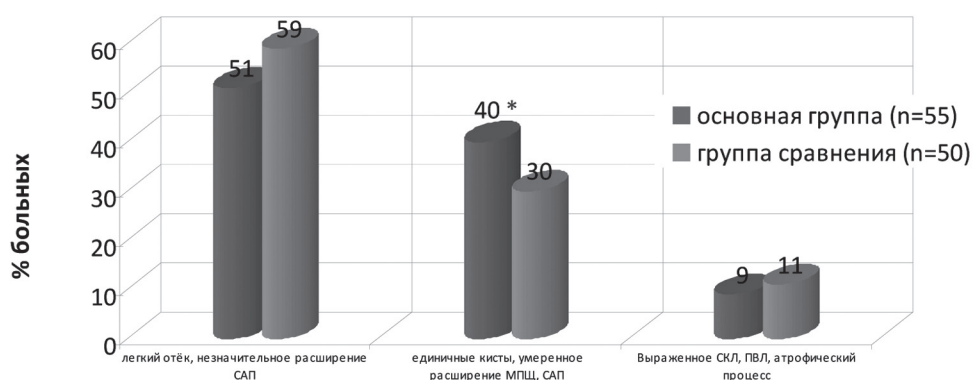


Рис. 2. Сравнительная динамика нейросонографических изменений после лечения

* – различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (тест χ^2)

Таблица 1

Уровень аутоантител к субъединицам GluR1-АМПА и NR2A-NMDA-рецепторов у детей сравниваемых групп до и после лечения

Рецептор	Основная группа (n = 32)		Параметры t-теста
	До лечения	После лечения	
GluR1	0,437±0,203	0,315±0,236	0,032*
NR2	0,570±0,235	0,447±0,210	0,048*
<i>Группа сравнения (n = 28)</i>			
GluR1	0,529±0,356	0,452±0,256	0,37
NR2	0,731±0,452	0,609±0,373	0,28

Примечание: * – различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента для независимых выборок).

При сравнении динамики уровня титра аутоантител к глутаматным рецепторам в сыворотке крови в зависимости от динамики неврологической симптоматики наблюдается тенденция снижения уровня титра после лечения у пациентов обеих групп с динамикой неврологической симптоматики, расцененной, как «улучшение»

и «выраженное улучшение», достоверно значимое снижение уровня титра антител в основной группе с «улучшением». У пациентов обеих групп с «выраженным улучшением» зафиксирован более низкий исходный уровень титра антител к субъединице NR2A-NMDA-рецепторов (табл. 2, 3).

Таблица 2

Соотношение динамики неврологического статуса с уровнем аутоантител к субъединице GluR1- АМПА рецепторов

Динамика неврологического статуса	Основная группа (n = 32)			Группа сравнения (n = 28)		
	Число детей, абс. (%)	Антитела к GluR1, нг/мл; Me±Q		Число детей, абс. (%)	Антитела к GluR1, нг/мл; Me±Q	
		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения
Выраженное улучшение	19 (59,4)	0,31±0,09	0,18±0,08**	9 (32,1); p = 0,04 (Фишер)	0,28±0,18	0,26±0,13
Улучшение	11 (34,3)	0,42±0,17^^	0,18±0,08**	15 (53,6)	0,35±0,19^	0,26±0,08*
Незначительное улучшение	2 (6,3)	0,68±0,22^^^	0,71±0,32^^^	4 (12,3)	0,77±0,37^^	1,11±0,12**^^^
Множ. сравн. (тест χ^2 , ANOVA Краскела – Уоллиса)	$\chi^2 = 13,6$; p = 0,001	H = 45,1; df = 2; p = 0,0000	H = 54,5; df = 2; p = 0,0000	$\chi^2 = 6,5$; df = 2; p = 0,039	H = 39,8; df = 2; p = 0,0000	H = 65,2; df = 2; p = 0,0000

Таблица 3

Соотношение динамики неврологического статуса с уровнем аутоантител к субъединице NR2A- NMDA рецепторов

Динамика неврологического статуса	Основная группа (n = 32)			Группа сравнения (n = 28)		
	Число детей, абс. (%)	Антитела к NR2A, нг/мл; M±s		Число детей, абс. (%)	Антитела к NR2A, нг/мл; M±s	
		до лечения	после лечения		до лечения	после лечения
Выраженное улучшение	19 (59,4)	0,37±0,17	0,29±0,09*	9 (32,1); p = 0,04 (Фишер)	0,42±0,22	0,37±0,18
Улучшение	11 (34,3)	0,45±0,18^	0,32±0,08*	15 (53,6)	0,47±0,25	0,32±0,09*
Незначительное улучшение	2 (6,3)	0,67±0,22^^	0,77±0,22^^^	4 (12,3)	0,65±0,18^^	1,21±0,15**^^^
Множ. сравн. (тест χ^2 , ANOVA Краскела – Уоллиса)	$\chi^2 = 13,6$; p = 0,001	H = 37,1; df = 2; p = 0,0000	H = 42,6; df = 2; p = 0,000	$\chi^2 = 6,5$; df = 2; p = 0,039	H = 32,2; df = 2; p = 0,0000	H = 52,3; df = 2; p = 0,0000

Примечание: * – различия статистически значимы в сравнении с периодом «до лечения» при p<0,05; ** – при p<0,01 (критерий Вилкоксона для зависимых выборок); ^^ – различия статистически значимы в сравнении с «Выраженное улучшение» при p<0,05, ^^ – при p<0,01 и ^^ – при p<0,001 (критерий Колмогорова – Смирнова для независимых выборок). Материал представлен как (Me±Q), где Q = ½ [(Q₁ – Me) + (Me – Q₂)], Me – медиана, Q₁ – верхний квартиль, Q₂ – нижний квартиль. В интервале Me±Q лежит половина всех вариант. При использовании ANOVA различия между типами динамики статистически значимо при p<0,05.

У пациентов с тяжелой неврологической симптоматикой – «незначительное улучшение» отмечено повышение уровня аутоантител к глутаматным рецепторам после лечения в обеих группах при относительно высоком исходном уровне. Среди пациентов данной подгруппы у всех отмечались выраженные изменения НСГ (отек-набухание, перивентрикулярная и субкортикальная лейкомаляция, атрофический процесс) и судорожный синдром.

Динамика показателей психомоторного развития на фоне проводимого лечения была положительной у детей обеих групп. Парное

сравнение групп по срокам показало, что в начале наблюдения (1–2 мес.) статистически значимых различий не было ни по одному показателю, а через год различались 7 показателей (включая и показатель суммарной оценки психомоторного развития – на 11,8%). Дети основной группы в среднем достигали возрастной нормы к 3–6 мес., а в группе сравнения – к 9–10 мес. Наиболее наглядно эффект нормализации психомоторного развития детей иллюстрировался по показателям: «коммуникабельность» и «голосовые реакции» (соответственно, на 13,9 и 24,4%) (рис. 3).

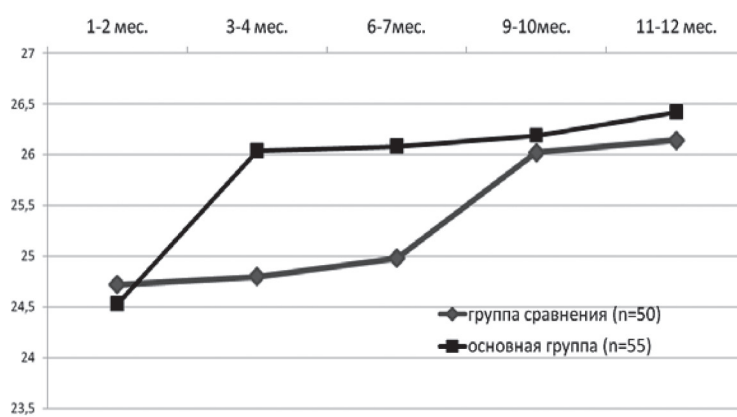


Рис. 3. Психомоторное развитие детей в течение первого года жизни (по шкале развития Л. Т. Журба, Е. М. Мастюковой, 1981)

Выводы

1. В клиническом исследовании у детей основной и контрольной групп в течение первого года жизни прослеживается положительная динамика психомоторного развития, статистически достоверно – в основной группе, с наибольшей наглядностью по нормализации коммуникабельности и голосовых реакций.

2. После лечения в сыворотке крови у детей основной группы разница уровней антител к субъединице GluR1 была на 30,3% меньше, а к субъединице NR2A – на 26,6% меньше, чем в группе сравнения.

3. Прослеживается выраженная корреляционная зависимость динамики неврологического статуса и уровня титра аутоантител к глутаматным рецепторам у детей с перинатальной ишемией, что может быть использовано для определения предикторов по прогнозу исхода перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных.

Литература

1. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных : руководство для врачей / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – СПб., Питер. – 2000. – С. 23–31.
2. Соколова, М.Г. Клинико-физиологические и нейровизуализационные аспекты диагностики резидуально-органических расстройств ЦНС перинатального генеза у подростков / М.Г. Соколова, Н.М. Жулев, Л.А. Полякова // Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2010. – Т. 2. – № 3. – С. 16–20.
3. Володин, Н.Н. Перинатальная энцефалопатия и ее последствия – дискуссионные вопросы семиотики, ранней диагностики и терапии / Н.Н. Володин, М.И. Медведев // Рос. педиатр. журн. – 2001. – № 1. – С. 4–8.
4. Gunn, A. Central nervous system response to injury // Pediatrics and perinatology / Ed. by P.D. Giuchman, M.A. Heumann. – Arnold, 1996. – P. 443–447.

5. Павленко, В.В. Особенности экспрессии маркеров апоптоза при болезни Крона / В.В. Павленко, Г.А. Катаганова, Л.З. Амирханова // Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2012. – Т. 4 – № 3 – С. 37–38.

6. Гусев, Е.И. Изучение уровня аутоантител к глутаматным рецепторам в сыворотке крови у больных в остром периоде ишемического инсульта / Е.И. Гусев [и др.] // Журн. неврол. и псих. им. С.С. Корсакова. – 1996. – № 5. – С. 68–72.

7. Скоромец, А.А. Новые возможности в лечении ишемического инсульта / А.А. Скоромец

[и др.] // Сборник научных статей «Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения». – СПб. – 2007. – С. 71–75.

8. Сковрцова, В.И. Ишемический инсульт : руководство для врачей / В.И. Сковрцова, М.А. Евзельман. – Орел, 2006. – С. 37–51.

9. Скоромец, А.П. Новые подходы в диагностике гипоксически – ишемической энцефалопатии / А.П. Скоромец, М.В. Шумилина, Ю.В. Ветчинкина, Г.П. Правдухина // Педиатр. – 2012. – Т. 3. – № 3. – С. 35–42.

Г.П. Правдухина

Тел.: 8-813-971-4241

e-mail: g.p.pravdukhina@gmail.com