

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ЦНС РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Д.С. УБАЙДОВ, Н.Б. ДЖУМАЕВА, А.Т. ДЖУРАБЕКОВА

Самаркандский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ТУРЛИ ДАРАЖАДА МНС ПЕРИНАТАЛ ЗАРАРЛАНИШЛАРИ БЎЛГАН ЯНГИ ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОКЛАРДА ҚИЁСИЙ КЛИНИК ХАРАКТЕРИСТИКА

Д.С. УБАЙДОВ, Н.Б. ДЖУМАЕВА, А.Т. ДЖУРАБЕКОВА

Самарканд Давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд

COMPARATIVE CLINICAL CHARACTERISTICS OF NEWBORNS WITH PERINATAL LESIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF VARYING SEVERITY

D.S. UBAYDOV, N.B. DJUMAeva, A.T. DJURABEKOVA

Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand

МНС перинатал гипоксик зарарланиши педиатрияда долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда, частотаси 73,6% дан 90,0% гача ҳолатларни ташкил қилади. Мақолада биологик суюқликларда ҳужайравий иммунитет активлиги маркери сифатида маълум бўлган неоптеринни аниқлашга асосланган бош миёга қон қуйилишларнинг диагностикаси усули ўрганилади.

Калим сўзлар: Перинатал гипоксик зарарланиш, бош миёга қон қуйилиш, неоптерин, ҳужайравий иммунитет.

The problem of perinatal hypoxic lesions of the Central nervous system whose frequency ranges from 73,6% to 90,0% , continues to be one of the most actual in paediatrics. This article examines a method of diagnosis of intracranial hemorrhage based on the determination in biological fluids neopterin, known as a marker of activity of cell-mediated immunity.

Keywords: Perinatal hypoxic lesions, intracranial hemorrhage, neopterin, cellular immunity.

Особую актуальность представляет проблема перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы (ЦНС), частота которых составляет от 73,6% до-90,0%. Тяжелые поражения ЦНС служат основной причиной развития детской инвалидности. Усиление неврологической симптоматики отмечают у детей в критические периоды развития: период новорожденности, от 3-х до 6-ти месяцев жизни [2, 6].

Важное значение имеет изучение молекулярных компонентов и механизмов, обеспечивающих структурные и функциональные особенности нервной ткани новорожденных детей, в первую очередь - нейро-специфических показателей: нейрон-специфической енолазы (НСЕ) и основного белка миелина (ОБМ), проникновение которых через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в спинномозговую жидкость (СМЖ) и кровь при поражениях ЦНС может свидетельствовать о глубине деструктивных нарушений в ЦНС [4, 8].

Современные исследования доказали взаимосвязь между клиническими синдромами поражения ЦНС в периоде новорожденности и их последствиями. Так, на основе синдрома угнетения формируется синдром дефицита внимания без гиперактивности (СДВ), на основе синдрома возбуждения - синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) [1, 3].

Материалы и методы исследования. Было обследовано 100 новорожденных детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС. В

зависимости от тяжести церебральной патологии новорожденные дети были разделены на три группы: с легкими поражениями ЦНС, со среднетяжелыми и с тяжелыми поражениями ЦНС. Среди обследованных доношенных было 38,6%, недоношенных - 61,4% ребенка. Мальчиков было 45,5%, девочек - 54,5%. Через естественные родовые пути родилось 55,4% новорожденных, путем операции кесарева сечения - 44,6%.

Новорожденным детям проводили эхоэнцефалографические исследования, которые осуществляли через большой родничок.

Лабораторные методы обследования новорожденных детей включали в себя проведение клинических анализов крови и мочи, определение кислотно-основного состава крови, биохимических, иммунологических анализов, по показаниям осуществляли вирусологические исследования и бактериологические посевы крови, мочи, ротоглоточного секрета, содержимого пупочной ранки, отделяемого из глаз и др. Для подтверждения диагноза внутриутробной инфекции использовали методы иммуноферментного анализа для выявления специфических IgM и G в сыворотке крови. Биохимические и иммунологические методы исследования включали определение нейрон-специфической енолазы (НСЕ); основного белка миелина (ОБМ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и неоптерина (НП) в сыворотке крови и СМЖ новорожденных детей.

Результаты исследования. Группу с легкой степенью поражения ЦНС составили 42 ново-

рожденных ребенка, из них 23,8% детей были недоношенными. Оценка детей по шкале Апгар при рождении составляла на 1-й минуте - 6-7 баллов, на 5-й минуте - 7-8 баллов. У 87,5% доношенных новорожденных на первой неделе жизни ведущим в клинической картине был синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, который проявлялся умеренным повышением спонтанной двигательной активности, мелкокоразмашистым тремором конечностей и подбородка, оживлением сухожильных рефлексов, спонтанным рефлексом Моро, срыгиваниями. Мышечный тонус и безусловные рефлексы были снижены у 37,5% доношенных детей. У недоношенных новорожденных преобладали симптомы нерезкого угнетения ЦНС, которые к концу первой недели жизни сменялись повышенной возбудимостью.

В группу новорожденных со среднетяжелыми поражениями ЦНС вошло 42 ребенка, в том числе 88,1% недоношенных. Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составляла 4-6 баллов, на пятой минуте - 5-7 баллов. Состояние 28,6% детей при рождении расценивали как тяжелое, 52,4% - как среднетяжелое, у 19,0% детей состояние при рождении было удовлетворительным, однако в динамике ухудшалось в связи с нарастанием неврологической симптоматики. У детей со среднетяжелыми поражениями ЦНС синдром угнетения наблюдали чаще, чем у детей с легкими поражениями ЦНС. Указанный синдром был ведущим у 47,6% новорожденных и характеризовался сниженной реакцией на осмотр, угнетением спонтанной двигательной активности, мышечной гипотонией, снижением сухожильных и безусловных рефлексов. Наиболее ранним и неспецифическим проявлением угнетения ЦНС в первые трое суток жизни служило отсутствие рефлексов: шагового и опоры, а признаками глубины угнетения - исчезновение или быстрое истощение сосательного и поискового рефлекса. У 40,5% детей превалировали симптомы возбуждения. Судорожный синдром в виде кратковременных, однократных, реже повторных приступов, отмечали у 11,9% новорожденных. У недоношенных преобладали тонические или атипичные судороги (апноэ, стереотипные оральные автоматизмы, миоклонии глазных яблок и др.), у доношенных - мультифокальные клонические судороги. У 4,8% детей ведущими в клинической картине заболевания были гипертензионный и гидроцефальный синдромы, которые проявлялись беспокойством, монотонным малоэмоциональным криком, гиперестезией, глазной симптоматикой, расхождением швов, выбуханием и напряжением родничков, увеличением окружности головы и значительным ее приростом в процессе наблюдения. В 16,7% случаев перечисленные неврологические синдромы сочетались с вегета-

тивно-висцеральными нарушениями: у детей отмечали обильные срыгивания, акроцианоз, «мраморность» или бледность кожных покровов, лабильность показателей частоты дыхания и сердечных сокращений, артериального давления, желудочно-кишечные дисфункции.

Группу детей с тяжелым поражением ЦНС составили 10 новорожденных детей, из них недоношенными были 88,2%. Оценка по шкале Апгар составляла на первой минуте 1-4 балла, на пятой минуте - 2-6 баллов.

Неврологический статус новорожденных детей этой группы в остром периоде заболевания характеризовался прогрессирующей потерей церебральной активности вплоть до комы - у 47,1%, повторными судорогами - у 17,6%, наличием стволовой симптоматики (дыхательные расстройства, повторные апноэ, брадиаритмия, глазодвигательная симптоматика) - у 70,6%, прогрессирующей внутричерепной гипертензией - у 41,2%, выраженными вегетативно-висцеральными нарушениями - у 52,9% детей.

При проведении ЭХО-ЭГ новорожденным детям было установлено, что в группе с легкими церебральными нарушениями патологические отклонения были представлены (в единичных случаях) незначительным увеличением размеров желудочков мозга (9,5%).

При среднетяжелых поражениях ЦНС у большинства детей (47,6%) выявляли локальные гиперэхогенные очаги в мозговой ткани (у недоношенных чаще в перивентрикулярной области, у доношенных - субкортикально), у 19,1% - расширение боковых желудочков мозга, у 4,8% - признаки субэпидимальных внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК I степени).

Анализ результатов ЭХО-ЭГ новорожденных с тяжелыми перинатальными поражениями ЦНС свидетельствовал о наличии выраженных структурно-морфологических нарушений. У всех детей наблюдали гиперэхогенность мозговых структур - диффузное повышение эхогенности мозговой ткани у доношенных и перивентрикулярных зон - у недоношенных детей с последующим формированием кистозных полостей, а также отек мозговой паренхимы. Массивные внутричерепные кровоизлияния были выявлены у 35,3% новорожденных этой группы и в ряде случаев сопровождались развитием блокады ликворных путей. Для всех новорожденных с данным типом поражения характерным было волнообразное течение: ухудшение состояния происходило скачкообразно, с периодами относительной стабилизации и последующим нарастанием симптоматики через несколько часов. Эти явления продолжались 5-7 дней.

У глубоко недоношенных детей периоды относительной стабилизации отсутствовали и до-

минирующим являлся синдром угнетения ЦНС. При прогрессировании процесса присоединялись псевдобульбарные расстройства, очаговая глазная симптоматика и напряжение родничков, появлялись судороги в виде атипичных приступов - спонтанных оральных автоматизмов.

Результаты ряда проведенных исследований, свидетельствующих о диагностической значимости каждого из показателей НСЕ, ОБМ, ИЛ-6 и НП, позволяют провести сравнительный анализ их динамики у детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС в зависимости от степени тяжести поражения, сроков гестации, наличия сопутствующей инфекционной патологии. Сравнительная оценка значений НСЕ, ОБМ, НП, ИЛ-6 в сыворотке пуповинной крови в зависимости от степени тяжести поражения ЦНС в первые минуты жизни показала, что концентрация НСЕ у детей с тяжелыми поражениями ЦНС достоверно превышала таковую у детей с легкими поражениями (табл. 1).

Повышение НСЕ в сыворотке крови детей с тяжелыми поражениями ЦНС прежде всего можно объяснить повреждением гематоэнцефалического барьера и повышением его проницаемости в направлении мозг-кровь под влиянием кислородной недостаточности. Согласно экспериментальным данным, нарушение окислительного фосфорилирования и снижение уровня АТФ в клетке может приводить к повышению проницаемости клеточных мембран и, как след-

ствие этого, выходу ферментов в экстрацеллюлярное пространство.

Цитотоксические и вазогенные отеки, сопровождающие тяжелые гипоксические поражения ЦНС, приводят к дополнительному нарушению ГЭБ в связи с поражениями нейрональных и глиальных элементов. Другими источниками НСЕ в сыворотке крови могут являться нейроэндокринные клетки, тромбоциты, лимфоциты, а также клетки гладких мышц внутренних органов и сосудов. Таким образом, увеличение концентрации НСЕ в сыворотке крови зависит от совокупности метаболических, гемодинамических и гормональных факторов, влияющих на проницаемость клеточных мембран.

Показатели ИЛ-6 в группах новорожденных со среднетяжелой и тяжелой церебральной патологией также были выше, чем в группе детей с легкими поражениями ЦНС, однако выявленные различия не достигали уровня статистической достоверности, возможно, вследствие большого колебания индивидуальных значений ИЛ-6 в сравниваемых группах. Несмотря на то, что показатели НП, ИЛ-6 и ОБМ в пуповинной крови не зависели от тяжести церебральных нарушений, у новорожденных с тяжелыми поражениями ЦНС была выявлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией НСЕ и ИЛ-6 ($r=0,82$, $p=0,001$), а также НП и ИЛ-6 ($r=0,65$, $p=0,02$), что косвенно свидетельствует об участии иммунологических показателей ИЛ-6 и НП в патогенезе перинатальных гипоксических поражений ЦНС.

Таблица 1.

Содержание НСЕ, НП, ИЛ-6 и ОБМ в сыворотке пуповинной крови у новорожденных детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС различной степени тяжести

Показатели	Тяжесть поражения ЦНС			P		
	Легкая степень (n=20)	Средняя степень (n=20)	Тяжелая степень (n=10)	p1	p2	p3
НСЕ (нг/мл)	5,19±0,51	6,43±0,78	10,38±2,99	>0,05	< 0,001	>0,05
НП (нмоль/л)	21,55±1,58	23,08±2,06	23,74±3,03	>0,05	>0,05	>0,05
ИЛ-6 (пг/мл)	4,06±1,08	23,59±12,19	14,01±2,66	>0,05	>0,05	>0,05
ОБМ (нг/мл)	0,46±0,09	0,47±0,04	0,39±0,07	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: p1 - достоверность различий между группами с легкими и среднетяжелыми поражениями ЦНС; p2 - достоверность различий между группами с легкими и тяжелыми поражениями ЦНС; p3 - достоверность различий между группами со среднетяжелыми и тяжелыми поражениями ЦНС.

Таблица 2.

Содержание НСЕ, ОБМ, НП и ИЛ-6 в сыворотке пуповинной крови новорожденных с тяжелыми перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС при различных исходах

Показатели	Новорожденные с тяжелыми поражениями ЦНС		P
	выжившие (n=7)	умершие (n=3)	
НСЕ (нг/мл)	11,18±2,75	7,99±2,91	>0,05
НП (нмоль/л)	29,02±2,81	9,32±2,18	<0,05
ИЛ-6 (пг/мл)	20,61±13,65	0,37±0,31	<0,05
ОБМ (нг/мл)	0,33±0,05	0,4±0,07	>0,05

Учитывая, что подавляющее большинство новорожденных данной группы перенесло тяжелую перинатальную гипоксию в сочетании с врожденной инфекционной патологией (пневмония, сепсис), повышение содержания ИЛ-6 в группах со среднетяжелыми и тяжелыми поражениями по сравнению с легкими, очевидно, можно объяснить предшествующей рождению ребенка активацией клеток моноцитарно-макрофагального ряда и преобладанием влияния провоспалительных цитокинов. Учитывая тот факт, что из 10 детей с тяжелой церебральной патологией 6 новорожденных погибло на первой неделе жизни, мы сочли целесообразным провести сравнительный анализ значений НСЕ, ОБМ, НП, ИЛ-6 в пуповинной крови у выживших и умерших новорожденных этой группы (табл. 2). Из представленных в таблице данных следует, что у новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде, были исходно низкие показатели НП и ИЛ-6 в сыворотке пуповинной крови по сравнению с выжившими ($p < 0,001$). Полноценный иммунный ответ новорожденного ребенка обеспечивается только при активном взаимодействии между клетками, которое осуществляется с помощью цитокинов. Но цитокины быстро связываются со специфическими рецепторами, представленными на клетках-мишенях или циркулирующими в кровотоке и, таким образом, имеют короткий период полужизни. Кроме того, биологический эффект одного цитокина, как правило, реализуется совместно с действием других поэтому определение концентрации одного цитокина (ИЛ-6) может представлять ограниченную ценность. Поэтому оптимальным является определение уровня НП как более биологически устойчивого вещества и отражающего совместное действие цитокинов. Полученные данные (одновременное снижение ИЛ-6 и НП в сыворотке крови при рождении) позволяют предположить, что тяжелая и длительная гипоксия сопровождается выраженным угнетением иммунологической реактивности организма новорожденных, обуславливая неблагоприятный прогноз их жизни. В пользу этого свидетельствует и тот факт, что в группе умерших новорожденных выявлено наличие достоверной корреляционной зависимости уровня ИЛ-6 от оценки по шкале Апгар на 5-й минуте жизни ($r=0,66$, $p=0,04$).

Выводы: У новорожденных детей с легкими и среднетяжелыми гипоксическими поражениями ЦНС, несмотря на улучшение в клиническом статусе, к 2-м неделям жизни происходит достоверное повышение концентрации нейрон-специфической енолазы в сыворотке крови, что указывает на активность патологических процессов в головном мозге и необходимость продолжения восстановительного лечения. Неблагоприятным прогностическим признаком, указывающим

на высокую вероятность летального исхода, у детей с тяжелыми перинатальными поражениями ЦНС является уменьшение концентрации НП в сыворотке пуповинной крови ниже $7,14$ нмоль/л ($9,32 \pm 2,18$ нмоль/л).

Литература:

1. Kramer D.R., Winer J.L., Pease B.A., Amar A.P., Mack W.J. Cerebral vasospasm in traumatic brain injury // *Neurol Res Int.* // 2013. //415813.
2. Rehm K.E., Xiang L., Elci O.U., Griswold M., Marshall Jr. G.D. Variability in Laboratory Immune Parameters Is Associated with Stress Hormone Receptor Polymorphisms // *Neuroimmunomodulation.* // 2012. // Vol. 19. // pp. 220-228.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г., Конова С.Р. и др. // Разноуровневая система оказания комплексной реабилитационной помощи детям с хронической патологией и детями-инвалидам. // Методические рекомендации // М.: НЦЗД РАМН. // 2012. // с 29
4. Бомбардирова Е.П., Яцык Г.В., Зайнитдинова Р.С. Немедикаментозные методы восстановительного лечения детей с перинатальным поражением нервной системы. // *Рос. педиатр. ж.* /2011/ 3/ с.55-56.
5. М.Г. Рыбалкина, М.А. Скачкова, Н.Ф. Тарасенко, Е.В.Плигина, П.В. Кузнецова. Диспансеризация и реабилитация детей с перинатальным поражением центральной нервной системы. // Учебное пособие. // Оренбург, 2013.- с
6. Пальчик А.Б., Фёдорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей. // М.: Медпресс. 2011. // с 352
7. РАМН, проф. Л.С. Намазовой-Барановой. - Принципы этапного выхаживания недоношенных детей. // Под ред. чл.-корр. // М. 2013. // с.172-204
8. Яцык Г.В. Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорожденных детей. //М. // Педиатр. 2012./ с. 156.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ЦНС РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Д.С. УБАЙДОВ, Н.Б. ДЖУМАЕВА,
А.Т. ДЖУРАБЕКОВА

Проблема перинатальных гипоксических поражений ЦНС, частота которых составляет от 73,6% до 90,0%, продолжает оставаться одной из актуальнейших в педиатрии. В статье изучается способ диагностики внутричерепных кровоизлияний, основанный на определении в биологических жидкостях неоптерина, известного как маркера активности клеточного иммунитета.

Ключевые слова: Перинатальные гипоксические поражения, внутричерепные кровоизлияния, неоптерин, клеточный иммунитет.