



Н.Н.Попова, А.В. Орлов, Г.В. Смолянинов, Е.О. Шкотова

ДИАГНОСТИКА ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС НОВОРОЖДЕННОГО

*Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии,
Акушерско-гинекологический отдел
Россия, 344012, г.Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: vytamynka@mail.ru*

Цель: определить диагностическую значимость доплерометрии во взаимосвязи с нейроспецифическими соединениями в течении раннего неонатального периода в зависимости от тактики родоразрешения.

Материалы и методы: обследованы 65 беременных и новорождённых. Ретроспективно разделены на три клинических группы, сформированные по окончательному диагнозу неонатологов у новорождённых. У беременных перед родами проводилось доплерометрическое исследование.

Результаты: при прогрессирующей гипоксемии происходит дилатация СМА плода, приводящая к повышению оксигенации ткани мозга плода и повышению специфических маркёров неврологических нарушений.

Заключение: определение нейроспецифических белков в крови пуповины новорождённых является ранним способом выявления поражения ЦНС, позволяющим своевременно диагностировать патологические состояния и прогнозировать отсроченную манифестацию церебральных нарушений независимо от способа родоразрешения.

Ключевые слова: гипоксия, нейроспецифические белки, вазоактивные пептиды, доплерометрия.

N.N. Popova, A.V. Orlov, G.V. Smolyaninov, E.O. Shkotova

DIAGNOSIS OF HYPOXIC-ISCHEMIC CENTRAL NERVOUS SYSTEM INJURIES IN A NEWBORN BABY

*Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics,
Obstetrics and Gynecology Department.
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: vytamynka@mail.ru*

Purpose: to determine the diagnostic value of Doppler velocimetry with reference to neurospecific compounds during the early neonatal period depending on the delivery management.

Materials and methods: 65 pregnant women and newborns were examined. They were retrospectively divided into three clinical groups formed according to neonatologists' final diagnosis in newborns. Before delivery pregnant women had Doppler velocimetry.

Results: by progressing hypoxemia there is a dilation of the medial cerebral artery of the fetus resulting in the increase of oxygenation of brain tissue of the fetus and in the increase of specific markers of neurologic disturbances.

Conclusion: determination of neurospecific proteins in umbilical blood in newborns is an early method of detection of the central nervous system injury permitting to diagnose pathological conditions and prognosticate a delayed manifestation of brain damages on time without reference to the delivery method.

Key words: hypoxia, neurospecific proteins, vasoactive peptides, Doppler velocimetry.

Введение

Одной из основных задач современного акушерства является снижение перинатальной заболеваемости и смертности. Согласно современным представлениям большинство патологических состояний, приводящих к страданию к гибели плода и новорожденного, возникают в период внутриутробного

развития. В структуре перинатальной заболеваемости и смертности на долю хронического нарушения состояния плода невыясненной этиологии приходится около половины всех случаев, а примерно 40-60% хронического страдания плода являются результатом нарушения плацентарного кровотока [1].

В России в конце XX – начале XXI веков сложилась крайне неблагоприятная демографическая ситуация.



Одной из основных задач демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года является сокращение уровня материнской, перинатальной и младенческой смертности, укрепление репродуктивного здоровья населения, здоровья детей и подростков. Согласно данным Минздравсоцразвития Ростовской области, особенно неблагоприятной является ситуация с перинатальной смертностью, показатель который на протяжении многих лет остается стабильно более высоким, чем в целом по Российской Федерации. Так в 2011 году перинатальная смертность в Ростовской области составила 7,7 на 1000 родившихся живыми против общероссийского 7,16 [2].

Перинатальная смертность является одним из основных показателей уровня медицинской помощи. За последние 25-30 лет перинатальная смертность в экономически развитых странах снизилась в 4-5 раз. Наиболее низок ее уровень в Финляндии (6,4‰), Швейцарии (7,5‰), Германии (7,8‰), Японии (8,0‰), Великобритании (9,3‰).

На протяжении последних десятилетий отмечается неуклонный рост числа детей с патологией нервной системы [3]. По данным ВОЗ до 10% детей страдают нервно-психическими заболеваниями, 80% из которых имеют перинатальный генез. Это требует дальнейшего углубленного изучения отдельных звеньев патогенеза гипоксических состояний у новорожденных и разработки методов их профилактики и лечения.

Основной причиной перинатального поражения центральной нервной системы плода и новорожденного является фетоплацентарная недостаточность, возникающая в результате нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов плаценты. Не вызывает сомнения, что показатели перинатальной смертности и младенческой заболеваемости находятся в прямой зависимости от рационального ведения родов [4].

Вместе с тем вопросы централизации кровотока у плода изучены недостаточно: этапность, степень выраженности, сохранение резервных возможностей, методы их оценки – далеко не полный перечень вопросов, которые требуют изучения и клинического осмысления. В настоящее время в связи с интенсивным развитием радиоиммунологических и иммуноферментных методов диагностики открываются широкие возможности изучения роли нейропептидов (Ca^{2+} связывающий белок астроцитарной глии (S 100 β), нейроспецифическая енолаза (NSE) в ранней диагностике гипоксически-ишемических поражений мозга плода и степени его поражения. S 100 β присутствует в высоких концентрациях в глиальных и Швановских клетках. NSE присутствует в цитоплазме нейронов и в клетках нейроэндокринной дифференцировки. При ишемии мозга происходит разрушение астроглиальных клеток в зоне ишемизации и выброс нейропептидов из некротических глиальных клеток. Мозговые белки проходят через ослабленный вследствие ишемии, гемато-энцефалический барьер и попадают в периферическую кровь [5].

Относительно недавно обнаружен эндогенный «физиологический» конкурентный ингибитор фермента NOS - асимметричный диметиларгинин (ADMA). Его инактивация осуществляется при помощи внутриклеточного фермента диметиларгинин-диметиланимидролазы (DDAG), метаболизирующей его в цитруллин, выводимый почками. Повышение уровня ADMA от-

мечается при снижении клубочковой фильтрации, активности DDAG, усилении гидролиза метилированных протеинов. Имеется связь между концентрацией ADMA в плазме крови и уровнем общей продукции NO. Аккумуляция при различных патологических состояниях ADMA существенно нарушает синтез оксида азота [6].

Цель исследования - изучение роли вазоактивных и нейроспецифических маркеров в оценке адаптационно-компенсаторных резервов центральной нервной системы плода накануне родов. Изучить уровень вазоактивных маркеров (эндотелин-1, оксид азота, асимметричный диметиларгинин) и нейропептидов (S 100 β , NSE) пуповинной крови и крови новорожденных в раннем неонатальном периоде с учетом состояния мозговой гемодинамики плода.

Материалы и методы

При обследовании беременных использовали общепринятые методы: сбор анамнеза, жалобы, осмотр, общелaborаторные исследования. При сборе анамнеза особое внимание уделялось наследственному и семейному анамнезу, паритету родов, аборт, особенностям течения постабортных и послеродовых периодов, перенесенным гинекологическим заболеваниям и оперативным вмешательствам. Обращалось также внимание на менструальную функцию, бесплодие в анамнезе, наличие у женщины соматических заболеваний, эндокринной патологии, вредных привычек, профессиональных вредностей, инфекционному статусу пациенток до наступления беременности и в течение всего периода гестации.

Особое внимание уделялось оценке мозгового и пуповинного кровотока плода накануне родов (38-40 недели беременности), а также проводился тщательный анализ предыдущих ультразвуковых и доплерометрических исследований. При поступлении беременной в родильное отделение производился доплерометрический контроль средней мозговой и артерии пуповины плода для оценки резервных возможностей плода накануне родоразрешения. Сразу после рождения производился забор крови из пуповины для определения вазоактивных пептидов (Эндотелин-1 действует преимущественно на эндотелиальные ET-B-1 рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации и проявляя свойства вазодилатора, NO оксид азота – это наиболее изученный вазодилатор, ADMA асимметричный диметиларгинин, играет важную роль в регуляции биодоступности NO и, таким образом, в регуляции функции эндотелия сосудов) [7] и нейроспецифических белков (NSE - гликолитический нейронспецифический изофермент енолазы, фермент присутствует в клетках нейроэктодермального происхождения, нейронах головного мозга и периферической нервной ткани), S100 β - нейроспецифическая форма белка S100, является Ca^{2+} -связывающим белком. Синтезируется глией и имеет преимущественно глиальную локализацию (цитоплазма астроцитов), а также обнаружен в синаптических структурах и телах отдельных нейронов. S100 является признанным маркером клеточной целостности астроглии [8]. Повышенные уровни S100 наблюдаются при повреждении головного мозга - травме, болезни Альцгеймера, - а также острых психотических формах шизофрении, методом иммуноферментного анализа наборами фирмы CanAg



Diagnostics (Швеция). Состояние новорожденного оценивалось по шкале Апгар, проводилась оценка неврологического статуса, нейросонограмма. На 5-е сутки жизни производился забор венозной крови новорожденного для определения концентрации нейроспецифических белков (NSE, S100β).

Обработка данных осуществлялась с использованием пакетов STATISTICA версии 6.0, EXCEL 2003 с надстройкой AtteStat, MedCalc и пакетом Deductor Studio Pro версии 5.2. Достоверность полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 0,95 и точности 0,05.

Для решения поставленных задач обследованы 65 женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути. Среди этих пациенток находились женщины с отягощенным гинекологическим, акушерским и соматическим анамнезом. Выделены 3 группы, сформированные при окончательном диагнозе неонатологов у новорожденных при выписке из родильного дома: практически здоровых («N») (n=34), церебральная ишемия I степени («ЦИ-I») (n=16), церебральная ишемия II степени («ЦИ-II») (n=15).

Возраст обследованных женщин составлял от 14 до 42 лет. После формирования групп производилась разработка информативных критериев оценки состояния центральной нервной системы (ЦНС) плода, основанных на изучении вазоактивных и нейроспецифических маркеров с показателями фетальной мозговой гемодинамикой для выбора времени и тактики родоразрешения.

Результаты исследования

Наши исследования начались с изучения состояния гемодинамики в средней мозговой артерии (СМА) и пуповинной артерии (aUmb) плода накануне родов. Оценка гемодинамики плода в вышеуказанных сосудах производилась с помощью систоло-диастолического отношения (СДО, S/D) (Таблица 1).

Таблица 1.

Систоло-диастолическое отношение в сосудах плода

Показатели	I группа		
	N	Церебральная ишемия I степени (ЦИ I)	Церебральная ишемия II степени (ЦИ II)
СМА	3,64 # (3,20; 3,90)	3,43 (3,10; 3,69)	3,20 ° (3,0; 3,45)
aUmb	2,10 (2,0; 2,29)	2,0 # (2,0; 2,09)	2,2 * (2,08; 2,28)

° - достоверные различия медиан (p<0,05) с подгруппой «N»

* - достоверные различия медиан (p<0,05) с подгруппой «ЦИ I»

- достоверные различия медиан (p<0,05) с подгруппой «ЦИ II»

Из приведенных выше данных в группе обследуемых обнаружено, что при прогрессирующей гипоксемии происходит дилатация СМА плода, приводящая к повышению оксигенации ткани мозга плода. При анализе показателей СДО кривых скоростей кровотока (КСК) СМА значение 3,43 - может свидетельствовать, по нашему мне-

нию, о так называемом пределе физиологической переносимости плода и ограниченности ресурсов в противостояние родовому стрессу.

В то же время обращает внимание отсутствие значимых изменений в артерии пуповины.

Для определения степени выраженности гипоксемического поражения ЦНС в конце II периода родов производился забор пуповинной крови новорожденного до первого его вдоха для определения уровня сосудисто-эндотелиальных факторов (Эндотелин-1 (ЭТ-1), NO, ADMA) и нейроспецифических белков (S100β и NSE). Нами выявлена прямая корреляционная связь между содержанием ЭТ-1, NO и степенью гипоксемии плода. Содержание ADMA в крови пуповины практически не изменялось и не зависело от степени гипоксемии плода (p<0,05).

Повышение концентрации NO и ЭТ-1 свидетельствует об усилении гипоксемии и напрямую коррелируют с показателями мозговой гемодинамики плода накануне родов (p<0,05).

Для определения степени выраженности гипоксемического поражения ЦНС в конце II периода родов производился забор пуповинной крови новорожденного до первого его вдоха с целью определения уровня нейроспецифических белков (S100β и NSE) (Таблица 2).

Таблица 2.

Концентрация S 100β и NSE в пуповинной крови

Белки	I группа		
	N	ЦИ I	ЦИ II
S 100β	545,40 *# (371,60; 797,80)	1428,50 °# (1242,5; 1894,25)	3360,0 °* (2987,5; 4124,0)
NSE	17,29 *# (8,06; 39,54)	135,1 ° (73,99; 166,83)	115,2 ° (65,34; 131,75)

° - достоверные различия медиан (p<0,05) с подгруппой «N»

* - достоверные различия медиан (p<0,05) с подгруппой «ЦИ I»

- достоверные различия медиан (p<0,05) с подгруппой «ЦИ II»

Как показали проведенные исследования, повышение содержания S 100β и NSE в пуповинной крови зависит от степени тяжести деструктивных процессов, повреждающих головной мозг плода, обусловленных недостатком кислорода, вызывающим изменения на уровне клетки (p<0,05).

При сравнении доплерометрических исследований беременных накануне родов и концентрации в одноименных группах нейроспецифических белков (S 100β и NSE) нами обнаружена прямая зависимость между показателями СДО КСК СМА и нейропептидов (p<0,05).

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о высокой диагностической значимости СДО КСК СМА в сочетании с содержанием S 100β и NSE в пуповинной крови для ранней диагностики неврологических поражений новорожденного.

В I группе обследуемых новорожденных к 5 суткам жизни при ретроспективном анализе наблюдается увеличение концентрации NSE в подгруппе «N» в 6,6 раза



и уменьшение концентрации NSE в подгруппе «ЦИ-I» в 1,2 раз и подгруппе «ЦИ-II» в 1,6 раза (Таблица 3).

Таблица 3.

Концентрация S 100β и NSE в венозной крови на 5 сутки

Белки	I группа		
	N	ЦИ I	ЦИ II
S 100β	1095,0* (797,7; 2299,0)	2246,37° (1215,75; 3293,75)	1511,19 (1253,06; 1905,97)
NSE	114,7 (50,47; 217,8)	162,12# (120,27; 221,05)	71,69* (66,65; 75,56)

° - достоверные различия медиан ($p < 0,05$) с подгруппой «N»

* - достоверные различия медиан ($p < 0,05$) с подгруппой «ЦИ I»

- достоверные различия медиан ($p < 0,05$) с подгруппой «ЦИ II»

Таким образом, можно свидетельствовать о клинической недооценке состояния новорожденных в подгруппах «N» и «ЦИ-I». По нашему мнению, у этих детей существует угроза дальнейшего развития неврологической симптоматики в течение первого года жизни. В то же время в подгруппе «ЦИ-II» своевременная диагностика неврологических нарушений позволила провести необходимую коррекцию выявленных нарушений, о чем свидетельствует динамическое снижение

нейроспецифических белков (S 100β и NSE).

Выводы

Состояние мозговой гемодинамики накануне родов зависит от содержания нейроспецифических маркеров и выраженности гипоксемии.

Увеличение концентрации ЭТ-1 и АДМА в пуповинной крови является прогностически неблагоприятным признаком, указывающим на усиление экспрессии гипоксемических маркеров поражения мозга плода и ухудшение мозговой гемодинамики.

Включение в алгоритм обследования беременных накануне родов доплерометрии СМА будет способствовать повышению качества наблюдения за беременными, выбору оптимального срока и метода родоразрешения, своевременному выявлению патологических состояний новорожденных.

По нашему мнению, комплексное обследование плода и новорожденного, включающее доплерометрическое обследование накануне родов и определение нейроспецифических маркеров поражения головного мозга плода при рождении и на 5-6 сутки жизни в сочетании с проведением УЗ нейросонографии для детей с клиническими признаками неврологических нарушений, позволит улучшить показатели здоровья детей первого года жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Ильин А.Г. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности // Российский педиатрический журнал. — 2005. — № 2. — С. 4-7.
2. Феоктистова Т.Е. Мониторинг адаптационных реакций плода в III триместре беременности, осложненных гестозом : Автореф. дис. канд. мед. наук. — Ростов на Дону, 2009. — 21 с.
3. Голосная Г.С. Изменение уровня белка S-100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС // Педиатрия. — 2004. — № 1. — С. 10-15.
4. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.Н. Исходы беременности и родов при ФПН различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — Т.3, № 2. — С. 7-13.
5. Gazzolo D. S100B Protein is increased in asphyxiated term infants developing intraventricular hemorrhage / D. Gazzolo, R. Di Iorio, E. Marinoni // Crit. Care Med. — 2002. Vol. 30. — P. 1356-1360.
6. Meynaar I.A. Serum neuron-specific enolase predicts outcome in post-anoxic coma: a prospective cohort study / I.A. Meynaar, H.M. Oudemans-van Straaten, P. van der Wetering // Int Care Med. — 2003. Vol. 29. — P. 189-195.
7. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // Вестник РАМН. — 2000. — № 4. — С. 5-11.
8. Пальчик А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных : руководство для врачей / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. — Санкт-Петербург : Питер, 2000. — 224 с.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 616.155.32-94+612.648

М.Г. Пухтинская, В.В. Эстрин

ПРОФИЛАКТИКА БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ КОРРЕКЦИЕЙ АПОПТОЗА Т-ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: puhmar@mail.ru