DOI: 10.17117/na.2015.04.237

Поступило в редакцию: 15.04.2015

<http://ucom.ru/doc/na.2015.04.237.pdf>

**Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А.,
Бугримов Д.Ю., Зуйкова А.А., Добрынина И.С.
Нейробиохимические показатели в оценке последствий
перинатального поражения нервной системы у детей
раннего возраста и их прогностическая значимость**

**Krasnorutckaja O.N, Balakireva E.A.,
Bugrimov D.Yu., Zuykova A.A., Dobryinina I.S.
Neuro Biochemical parameters in assessing the
effects of perinatal lesions of the nervous system
in young children and their prognostic significance**

У детей первых месяцев жизни, не всегда отражается истинная картина тяжести и степень поражения ЦНС, а исход заболевания, в том числе и неблагоприятный, становится очевидным лишь к 9-12 месяцам жизни, что обусловлено целым рядом особенностей, оцениваемых как феномены самозащиты. Биохимическим факторам риска развития различных заболеваний и их осложнений, в частности показателям окислительного стресса, перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков и антиоксидантной защиты, нейроспецифическим факторам, участвующим в процессах созревания, дифференцировки и поддержании жизнеспособности нейронов головного мозга уделяется много внимания в современной отечественной и зарубежной литературе не полностью раскрыт диагностический потенциал исследуемых маркеров у детей

Ключевые слова: неврологический статус, маркер, дети

Красноруцкая Ольга Николаевна
Кандидат медицинских наук, доцент
Воронежский государственный медицинский
университет им. Н.Н. Бурденко
г Воронеж, ул. Студенческая, 10

The children of the first months of life, is not always reflected the true picture of the extent and severity of CNS involvement, and the outcome of the disease, including unfavorable, it is apparent only to the 9-12 months of age, due to a number of features that are measured as the phenomena of self-defense. Biochemical risk factors for various diseases and their complications, including indicators of oxidative stress, lipid peroxidation, oxidative modification of proteins and antioxidant defense neurospecific factors involved in the processes of maturation, differentiation and maintenance of the viability of neurons in the brain is given a lot of attention in the modern domestic and foreign literature does not fully reveal the potential diagnostic markers studied in children

Key words: neurologic status, marker, children

Krasnorutckaja Olga Nikolaevna
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
Voronezh State Medical University
named N.N. Burdenko
Voronezh, Studencheskaja st., 10

Бугримов Даниил Юрьевич

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
г Воронеж, ул. Студенческая, 10

Bugrimov Daniil Yurievich

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher
Voronezh State Medical University
named N.N. Burdenko
Voronezh, Studencheskaja st., 10

Балакирева Елена Александровна

Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник
Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
г Воронеж, ул. Студенческая, 10

Balakireva Elena Alexandrovna

Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher
Voronezh State Medical University
named N.N. Burdenko
Voronezh, Studencheskaja st., 10

Зуйкова Анна Александровна

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой
Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
г Воронеж, ул. Студенческая, 10

Zuykova Anna Alexandrovna

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department
Voronezh State Medical University
named N.N. Burdenko
Voronezh, Studencheskaja st., 10

Добрынина Ирина Сергеевна

Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
г Воронеж, ул. Студенческая, 10

Dobryinina Irina Sergeevna

Candidate of Medical Sciences, Assistant
Voronezh State Medical University
named N.N. Burdenko
Voronezh, Studencheskaja st., 10

Неврология раннего детского возраста испытывают существенные трудности в диагностике, прогнозировании исходов и терапии ишемических повреждений ЦНС у новорожденных [1]. По данным эпидемиологических исследований частота постановки диагноза «перинатальное поражение центральной нервной системы» достигает 715:1000 детей первого года жизни. В качестве основного и сопутствующего заболевания данный диагноз выставляется более чем у 90% детей, получающих лечение стационарно [2]. При одинаковой степени выраженности, как гипоксии, так и других перинатальных факторов, клинические проявления и, собственно, исход, порой чрезвычайно разнятся [1].

Своевременная диагностика последствий перинатального поражения центральной нервной системы у детей первого года жизни приобретает большое социальное значение, а поиски новых, высокоэффективных, патогенетически обоснованных методов лечения становятся чрезвычайно актуальными.

До сих пор не выработано согласованности между специалистами в вопросах выбора диагностических маркеров, отражающих структуру и тяжесть поражения ЦНС, не определены пути коррекции различных её компонентов, сроки начала лечения и его длительности, не установлены единые формы контроля его эффективности. Поэтому использование комплекса современных лабораторных методов исследования, позволяющих улучшить раннюю диагностику и прогноз повреждений нервной системы у детей приобретает особую актуальность [3, 4].

В этой связи наиболее информативными маркерами для клинической диагностики тяжести поражения нервной системы представляются критерии

эндотелиальной дисфункции (гомоцистеин и ангиотензин II), белковые факторы поражения нервной системы (S100A1B и фактор роста нервов-NGF), а также параметры антиоксидантного статуса (малоновый диальдегид и супероксиддисмутаза). С нашей точки зрения, данные показатели позволят проводить адекватное лечение у детей и контролировать качество выбранного способа терапии в динамике.

Цель исследования – изучить клинические особенности патологии ЦНС детей раннего возраста на основании нейрехимических маркеров (показателей окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и нейротрофических факторов) с последующей разработкой прогностических критериев течения и патогенетически обоснованных схем терапии.

Работа выполнена в отделении раннего возраста БУЗ ВО «Воронежская городская детская клиническая больница N1» и НИИ ЭБМ ВГМА им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ. Исследование было одобрено Этическим комитетом ВГМА им. Н.Н. Бурденко. Перед проведением исследований у родителей всех наблюдавшихся детей было получено добровольное информированное согласие.

На основе полученных физикально-инструментальных данных были сформированы 2 основные исследовательские группы: группа сравнения – контрольная (n=28) и группа пациентов с перинатальным поражением ЦНС (n=106), разделенных на 4 подгруппы по степени тяжести суммарного неврологического дефицита: 1 группа (легкая степень тяжести – 1-2 балла) – 25 чел, 2 группа (средняя степень тяжести – 3-5 баллов) – 52 чел, 3 группа (тяжелое течение – 6-8 баллов) – 21 чел и 4 группа (крайне тяжелое течение – 9-10 баллов) – 8 чел. В свою очередь, данные группы были поделены на 4 возрастные категории: 0-1, 2-3, 4-6 и 7-9 месяцев.

Для оценки состояния пациентов были выбраны следующие критерии:

Нейробиохимические параметры

ангиотензин II
гомоцистеин
белок S100
фактор роста нервов

Параметры антиоксидантного статуса

малоновый диальдегид
супероксиддисмутаза

Забор венозной крови (3-5 мл) в исследовании осуществляли в условиях процедурного кабинета в пробирки Vacuette и Greiner bio-one (пр-во Австрия). Затем проводилась стандартная процедура центрифугирования (аппарат Нимас СТ 6Е/СТ 6ЕL) для получения сыворотки (определение биохимических параметров и оценка антиоксидантного статуса) и цитратной плазмы (определение общего анализа крови и тиоловых групп).

Оценка антиоксидантного статуса осуществлялась на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Clima MC-15 («RAL», пр-во Испания). Для определения уровня ангиотензина II, гомоцистеина, белка S100, фактора роста нервов использовали готовые наборы реагентов для работы на анализатор иммуноферментных реакций "УНИПЛАН" (ЗАО «ПИКОН», Россия).

После формирования групп и получения данных биохимических критериев оценки патологии ЦНС, с применением регрессионного анализа были установлены множественные, нелинейные связи между степенью тяжести заболевания (деление на I – IV группы в исследовании) и маркерами (гомоцистеин, белок S100, ангиотензин II, фактор роста нервов (NGF), малоновый диальдегид (МДА), супероксиддисмутаза (СОД)) поражения. Был проведен сравнительный анализ тяжести заболевания по группам с учетом всех маркеров. В качестве инструментального метода сравнения использован дисперсионный анализ, поскольку изучаемые показатели имели различную размерность. Тактика проведения анализа состояла в выявлении статистически значимых зависимостей каждого из изученных маркеров и установлении степени его участия в общей картине оценки состояния при тяжести заболевания.

Учитывая средний коэффициент Дарби-Уотсона (R – квадрат детерминации параметра) на каждую степень перинатального поражения центральной нервной системы была установлена модель степени участия маркеров поражения.

В формирование общей диагностической и прогностической картины легкой степени перинатального поражения ЦНС ведущую роль занимает поражение гомоцистеина, а следующим идет – ангиотензин II. Параметры антиоксидантного статуса и нейротрофического поражения в равной степени формируют оставшиеся 60% общей картины состояния (Таблица 1).

Таблица 1. Участие исследуемых маркеров в формировании диагностической картины легкой степени тяжести перинатального поражения ЦНС (%)

Критерии	Абсолютное значение	Относительное значение
гомоцистеин	34,256	29,4%
ангиотензин II	29,421	18,2%
белок S100	16,412	11,4%
NGF	21,092	13,9%
МДА	19,957	12,4%
СОД	22,149	14,7%

Таблица 2. Участие исследуемых маркеров в формировании диагностической картины средней степени тяжести перинатального поражения ЦНС (%)

Критерии	Абсолютное значение	Относительное значение
гомоцистеин	44,841	19,1%
ангиотензин II	31,241	14,5%
белок S100	58,214	24,8%
NGF	39,981	16,4%
МДА	24,102	11,9%
СОД	29,871	13,3%

Белок S100 и гомоцистеин являлись наиболее значимыми критериями в формировании диагностическо-прогностической картины средней степени тяжести перинатального поражения центральной нервной системы. Фактор роста нервов дополнял эти маркеры, занимая третье место. Остальные параметры формировали не более 35% от всей степени тяжести (Таблица 2).

Общая картина тяжелого поражения центральной нервной системы в наибольшей степени зависела от фактора роста нервов (NGF) и белка S100 (почти на половину), затем шли параметры антиоксидантного статуса, и замыкали группу – гомоцистеин и ангиотензин II (Таблица 3).

Таблица 3. Участие исследуемых маркеров в формировании диагностической картины тяжелой степени перинатального поражения ЦНС (%)

Критерии	Абсолютное значение	Относительное значение
гомоцистеин	28,891	11,8%
ангиотензин II	21,419	9,7%
белок S100	44,641	27,4%
NGF	41,287	24,8%
МДА	33,279	14,4%
СОД	29,687	11,9%

Крайне тяжелая степень перинатального поражения центральной нервной системы в большей степени формировалась за счет (Таблица 4) маркера белка S100, гомоцистеина, фактора роста нервов (все в равной степени). Общая картина всего на 35% дополнялась остальными маркерами.

Таблица 4. Участие исследуемых маркеров в формировании диагностической картины крайне тяжелой степени перинатального поражения ЦНС (%)

Критерии	Абсолютное значение	Относительное значение
гомоцистеин	27,193	19,6%
ангиотензин II	21,541	15,7%
белок S100	28,465	21,7%
NGF	26,752	18,4%
МДА	15,994	12,1%
СОД	16,427	12,5%

Таким образом, можно сделать вывод, что в формировании картины тяжести перинатального поражения принимали участие все изученные маркеры, но в большей степени параметры нейротрофического поражения и эндотелиальной дисфункции. Первым компонентом нервной ткани головного мозга, реагирующим на гипоксию, являлось микроглиальное окружение, поражением которого обусловлен рост S100-белка (т.е. нейрон на этапе группы 0-1 мес еще не подвергался метаболическим изменениям – об это свидетельствуют низкие уровни СОД и МДА).

Список литературы:

1. Балакирева Е.А., Красноруцкая О.Н., Калмыкова Г.В., Боронина И.В., Неретина А.Ф., Балакирева А.И // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014. Т. 28. №24-1 (195). С. 5-7.
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы с гидроцефальным и гипертензионным синдромом // СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ. 2013.
3. Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Зуйкова А.А., Добрынина И.С. Оценка степени участия биохимических маркеров перинатального поражения центральной нервной системы у детей // Вестник новых медицинских технологий. Тула, 2014. Т. 21. № 2. С. 21-26.
4. Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Зуйкова А.А. Прогностическая модель степени участия маркеров перинатального поражения центральной нервной системы у детей первого года жизни // Современный взгляд на будущее науки. Уфа: АЭТЕРНА, 2014. С. 84-88.

© 2015, Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Бугримов Д.Ю., Зуйкова А.А., Добрынина И.С.
Нейробиохимические показатели в оценке последствий перинатального поражения нервной системы у детей раннего возраста и их прогностическая значимость

© 2015, Krasnorutckaja O.N, Balakireva E.A., Bugrimov D.Yu., Zuykova A.A., Dobryinina I.S.
Neuro Biochemical parameters in assessing the effects of perinatal lesions of the nervous system in young children and their prognostic significance