

© Коллектив авторов, 2009

Л.В. Ледяйкина, А.П. Власов, А.В. Герасименко

ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР КРОВИ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»,
ГУЗ «Детская республиканская клиническая больница № 1», г. Саранск, РФ

Была проведена комплексная оценка состава липидов сыворотки крови новорожденных в 1–3-и сутки жизни с церебральной ишемией (ЦИ). Сформированы 3 группы детей: 1-я группа – 17 новорожденных с ЦИ I степени; 2-я группа – 28 новорожденных с ЦИ II степени; 3-я группа – 19 новорожденных с ЦИ III степени. Всем детям проведены нейросонография, оценка липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин – ХС, триглицериды – ТГ, ХС липопротеидов низкой плотности – ХС-ЛПНП (HDL), ХС липопротеидов высокой плотности – ХС-ЛПВП (LDL), Апо-А, Апо-В, коэффициент атерогенности). При исследовании липидного спектра сыворотки крови у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, выявлено уменьшение среднего уровня ХС и ХС-ЛПНП в соответствии со степенью тяжести ЦИ. Уровень ТГ и ЛПВП не имел четкой зависимости от степени тяжести ЦИ и во 2-й группе превышал уровень в двух других группах. Содержание Апо-белков Апо-А и Апо-В достоверно снижалось с возрастанием степени тяжести ЦИ.

Ключевые слова: новорожденные дети, церебральная ишемия, липидный спектр сыворотки крови.

Complex study of serum lipid spectrum was performed in neonates with cerebral ischemia (CI) in 1–3 days of life. Patients were divided into 3 groups – 1st – 17 neonates with CI I degree; 2nd – 28 neonates with CI II degree, 3rd – 19 neonates with CI III degree. Examination included neurosonography, the serum lipid spectrum (total cholesterol – ChS, triglycerides – TG, ChS of low density lipids (LDL), ChS of high density lipids- HDL, Apo-A, Apo-B, coefficient of atherogenicity). Lipid spectrum of patients with perinatal hypoxia was characterized by decreased mean serum ChS and ChS-LDL, correlating with CI severity. Level of serum TG and HDL did not depend on CI severity and was more high in 2nd group in comparison with other groups. Level of Apo-proteins Apo-A and Apo-B decreased significantly in accordance with increase of CI severity.

Key words: neonates, cerebral ischemia, serum lipid spectrum.

Перинатальные повреждения мозга в течение многих лет находятся в центре внимания научных исследователей и практических врачей. Этот неослабевающий интерес можно объяснить частотой патологии, высокой смертностью в периоде новорожденности, а также высокой инвалидизацией детей [1–3]. Так, в структуре ранней детской инвалидности перинатальные поражения нервной системы составляют 60–70% [4]. Их последствия доминируют среди всех неврологических расстройств детского возраста и непосредственно участвуют в развитии таких заболеваний, как детский церебральный паралич, эпилепсия, минимальная мозговая дисфункция. Основной причи-

ной перинатальных повреждений мозга является острая или хроническая гипоксия плода, развивающаяся как антенатально, так и во время родов. Острые или хронические нарушения деятельности дыхательной, сердечно-сосудистой и кровеносной системы матери, изолированные нарушения маточно-плацентарного кровообращения или сочетание нескольких патологических изменений в организме беременной женщины приводят к ограничению поступления кислорода через плаценту к плоду [4]. В настоящее время ведут споры о факторах риска, приводящих к развитию того или иного перинатального поражения. Некоторые исследователи придают большое значение состоя-

Контактная информация:

Ледяйкина Людмила Викторовна – к.м.н., доц. каф. педиатрии медицинского института ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»

Адрес: 430000 г. Саранск, ул. Большевикская, 681

Тел.: (8342) 35-30-02, E-mail: ledlv@list.ru

Статья поступила 11.02.09, принята к печати 28.09.11.

нию новорожденных в первые сутки жизни, другие указывают на большой вклад антенатальных факторов и роль раннего постнатального периода в формировании данной патологии [5, 6].

Цель исследования – изучить основные факторы риска, клинические проявления, изменения биохимических показателей и патоморфологическую картину перинатальных повреждений ЦНС гипоксически-ишемического генеза у новорожденных.

Материалы и методы исследования

Для выявления особенностей течения антенатального периода была изучена медицинская документация 150 женщин и 150 новорожденных (обменная карта, история родов, индивидуальная карта беременной, медицинская карта стационарного больного) с ишемически-гипоксическими поражениями ЦНС, находившихся в отделении патологии новорожденных недоношенных детей и отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных Детской республиканской клинической больницы № 1 (г. Саранск). Группу контроля составили 50 новорожденных детей без патологии ЦНС и отклонений в перинатальном анамнезе. Из 150 детей в исследование включены 64 новорожденных с церебральной ишемией (ЦИ), у которых проанализирован липидный спектр сыворотки крови. Сформированы 3 группы детей в зависимости от степени тяжести ЦИ: 1-я группа – 17 новорожденных с ЦИ I степени (в том числе один недоношенный ребенок); 2-я группа – 28 новорожденных со II степенью ЦИ (в том числе 7 недоношенных детей); 3-я группа – 19 детей с III степенью ЦИ (в том числе 3 недоношенных ребенка). Возраст обследованных новорожденных – 1–3-и сутки жизни.

Детям были проведены следующие методы исследования: нейросонография, компьютерная томография головного мозга, электроэнцефалография, комплексная оценка состава липидов сыворотки крови (общий холестерин – ХС, триглицериды – ТГ, ХС липопротеидов низкой плотности – ХС-ЛПНП (HDL), ХС липопротеидов высокой плотности – ХС-ЛПВП (LDL), Апо-А, Апо-В, коэффициент атерогенности). Материалом исследования служила кровь, взятая из локтевой вены в 1–3-и сутки жизни. Уровень липидов определяли на автоматическом биохимическом анализаторе OLYMPUS AU 400 (Япония). Нормативами липидов сыворотки крови служили данные Л.А. Даниловой [7]. При патологоанатомическом исследовании 7 умерших новорожденных производили световую микроскопию головного мозга. Статистическую обработку результатов исследования проводили по определению критерия (t) Стьюдента и с помощью компьютерной программы «Медицинская статистика» использовали факторный анализ.

Результаты и их обсуждение

При изучении перинатального анамнеза установлено, что в отличие от контрольной группы, наиболее значимыми факторами риска перинаталь-

ной патологии ЦНС у новорожденных являлись следующие: эмоциональные стрессы у 54% (0,89); железодефицитная анемия у 50% (0,83). Анемия, по данным А.Б. Пальчика и Н.П. Шабалова [8], является одним из важных факторов, который прежде всего вызывает внутриутробную гипоксию плода, в последующем изменяя мозговую кровоток и вызывая перинатальную патологию ЦНС ишемически-гипоксического генеза. Учитывая данные нашего исследования, к факторам риска ЦИ с высокой значимостью можно также отнести инфицированность беременных женщин различными инфекционными возбудителями, которые могут быть этиологическими факторами внутриутробных инфекций ребенка, но маркеров активации и клинической манифестации этих инфекций во время беременности выявлено не было, что подтверждалось результатами серологического исследования (ИФА). Наличие маркеров герпетической и цитомегаловирусной инфекций отмечалось у 20% женщин (0,36), хотя, по данным литературы, наиболее распространенными являются именно эти инфекции, и инфицированность населения этими возбудителями достигает 40–100% [4]. Манифестации внутриутробной инфекции у наблюдаемых новорожденных в виде перинатальных поражений ЦНС инфекционного генеза не было. При анализе данных акушерского анамнеза матерей значимыми факторами риска ЦИ у ребенка явились следующие: хроническая маточно-плацентарная недостаточность – 62% (0,96), токсикоз беременных – 52% (0,87), угроза прерывания беременности – 46% (0,79), дрожжевой кольпит – 42% (0,75), медицинские аборт в анамнезе – 38% (0,69), что согласуется с данными литературы [4, 8]. Наименее значимыми факторами риска развития перинатальных повреждений ЦНС у ребенка со стороны матери явились следующие: заболевания почек – 28% (0,46); простудные заболевания – 24% (0,42); гипертоническая болезнь – 18% (0,34); уреоплазмоз – 16% (0,32); профессиональные вредности – 12% (0,28), хламидиоз – 12% (0,28), токсоплазмоз – 12% (0,28) женщин.

При анализе данных акушерского анамнеза матерей мы выявили, что наименее значимыми факторами риска ЦИ у ребенка явились гестозы II половины беременности, которые отмечены в 30% случаев (0,48), хотя, по литературным данным, гестозы, как правило, вызывают хроническую маточно-плацентарную недостаточность, что впоследствии приводит к внутриутробной гипоксии плода [4]. Нам не удалось доказать значимость следующих факторов риска развития перинатальных поражений ЦНС ишемически-гипоксического генеза, возможно, вследствие недостаточного количества наблюдений: употребление алкоголя – в 12% (0,128); ожирение – в 14% (0,130); выкидыши и мертворождения в анамнезе – в 16% (0,132); ягодичное предлежание – в 6% (0,122); крупный

плод – в 12% (0,128); длительный безводный период – в 8% (0,124); истинные узлы пуповины – в 10% (0,126); преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – в 6% (0,122); маловодие – в 8% случаев (0,124).

При анализе клинических проявлений установлено, что выраженность симптоматики соответствовала тяжести перенесенной ЦИ. Так, при ЦИ I степени синдром гипервозбудимости и нарушения мышечного тонуса были выявлены у 53% новорожденных, синдром угнетения – у 30%, срыгивания – у 40%, глазная симптоматика в виде симптома Грефе – у 13%, нарушения сна в виде беспокойства ребенка – у 23%. При ЦИ II степени синдром гипервозбудимости отмечался у 34% детей, синдром угнетения – у 58%, срыгивания – у 33%, глазная симптоматика в виде симптома Грефе и нистагма – у 28%, нарушения сна – у 15%. Нарушения мышечного тонуса в виде гипотонии и дистонии были выявлены у 60% пациентов. При ЦИ III степени клинические проявления сводились к следующему: глазная симптоматика характеризовалась крупноразмашистым нистагмом у 38% детей, симптомом Грефе – у 54%, снижение мышечного тонуса отмечалось у 81%, исчезновение сосательного и глотательного рефлексов – у 37% детей, приступы апноэ – у 40%. Выбухание большого родничка, судорожный синдром, кома отмечены у детей с сопутствующими массивными внутрижелудочковыми кровоизлияниями ишемически-гипоксического генеза, которые констатированы у 38% новорожденных.

При изучении липидного спектра сыворотки крови в 1–3-и сутки жизни выяснилось, что уровень ХС уменьшался с возрастом степени тяжести ЦИ, превышая возрастные нормы. Так, в 1-й группе он был выше нормы ($2,85 \pm 0,23$ ммоль/л), составляя 146,1% от нормальных значений, во 2-й – $2,69 \pm 0,24$ ммоль/л (138,5%), в 3-й – $2,54 \pm 0,21$ ммоль/л (128,2%). По данным Л.Ф. Вахитовой [9], установлено, что в зависимости от тяжести перенесенной гипоксии у новорожденных имеет место снижение уровня ХС и повышение содержания ТГ. В нашем исследовании уровень ХС был выше нормы, но при тяжелой ЦИ определялось снижение его уровня. Содержание ТГ в сыворотке крови повышалось пропорционально тяжести перенесенной гипоксии, что было характерным для 1-й и 2-й групп новорожденных – $1,19 \pm 0,12$ (137,6%, $p < 0,05$) и $1,31 \pm 0,16$ ммоль/л (155,3%, $p < 0,05$) соответственно; но при тяжелой ЦИ их уровень снижался до $0,94 \pm 0,07$ ммоль/л (109,4%). Возможно, уровень основных показателей липидного спектра повышен еще за счет повышения активности триглицеридлипазы, осуществляющей липолиз в тканях, поскольку ее активность зависит от действия ряда гормонов (СТГ гипофиза, глюкагона поджелудочной железы и адреналина надпочеч-

ников), а при гипоксии отмечается повышение уровня адреналина и норадреналина [8]. При анализе фракций ЛПВП и ЛПНП у новорожденных детей с различной степенью тяжести ЦИ получены следующие результаты. Уровень ХС-ЛПНП уменьшался с возрастом степени тяжести ЦИ. При ЦИ I степени он составил $1,76 \pm 0,17$ ммоль/л (106,6% от нормы), при ЦИ II степени – $1,36 \pm 0,11$ ммоль/л (82,4%), при ЦИ III степени – $1,09 \pm 0,15$ ммоль/л (66,1%). Средний уровень ХС-ЛПВП также уменьшался с возрастом степени тяжести ЦИ. Однако при ЦИ I и II степени он укладывался в интервал нормальных значений и составлял $0,93 \pm 0,08$ и $0,92 \pm 0,08$ ммоль/л соответственно. При ЦИ III степени его значение было ниже нормального уровня и составляло $0,67 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$). Также был исследован уровень фракций апо-белков, входящих в состав ЛПВП и ЛПНП. Средний уровень апо-A1-белков при ЦИ I степени находился в пределах нормальных значений и составлял $113,5 \pm 4,58$ ммоль/л. При ЦИ II и III степени уровень апо-A1-белков был ниже нормальных значений и уменьшался с возрастом степени тяжести ЦИ. Уровень апо-B-белков был ниже уровня нормальных значений: при ЦИ I степени составлял $59,01 \pm 6,03$ ммоль/л, при ЦИ II степени – $51,98 \pm 5,77$ ммоль/л, при ЦИ III степени – $32,06 \pm 5,88$ ммоль/л. У всех новорожденных с ЦИ отмечалось повышение коэффициента атерогенности, причем минимальное его значение обнаружилось в 3-й группе, а максимальное – в 1-й группе новорожденных, что говорит об изменениях в липидном метаболизме при ЦИ.

Все умершие новорожденные перенесли тяжелую хроническую антенатальную гипоксию, основными причинами смерти явились глубокая недоношенность и тяжелые внутричерепные кровоизлияния. При изучении патоморфологической картины головного мозга при гипоксически-ишемических повреждениях ЦНС было выявлено следующее: общий отек и полнокровие головного мозга, участки ишемии с кистозной дегенерацией, периваскулярный и перицеллюлярный отек, дистрофия нейронов. В зернистом слое коры наблюдались начальные гипоксически-ишемические изменения – в сосудах были видны эритроцитарные сладжи, а также визуализировались периваскулярный и перицеллюлярный отек. У одного умершего недоношенного ребенка непосредственно в коре головного мозга располагалась микрополость, образовавшаяся после ишемического инсульта. На гистограммах визуализировались участки пролиферации глии, кистозные полости на месте мелких очагов некроза. Выявлялся различной степени выраженности перицеллюлярный отек, вызывающий смещение нейронов, реактивные разрастания глии. Отмечались участки сладжирования форменных элементов крови, стазы, тромбозы сосудов.

Выводы

1. Прогностически наиболее значимыми факторами риска возникновения перинатальных поражений ЦНС у новорожденных со стороны матери являются следующие: токсикоз беременных, угроза прерывания беременности, дрожжевой кольпит, медицинские аборт в анамнезе, хроническая маточно-плацентарная недостаточность, эмоциональные стрессы, железодефицитная анемия.

2. Выраженность клинических проявлений зависит от тяжести ЦИ. При ЦИ I степени наиболее характерными клиническими проявлениями являются синдром гипервозбудимости, нарушения мышечного тонуса, срыгивания. При ЦИ II степени преобладают синдром угнетения, срыгивания, нарушения мышечного тонуса в виде гипотонии и дистонии. При тяжелых повреждениях ЦНС ишемически-гипоксического генеза у

новорожденных наблюдаются снижение мышечного тонуса и исчезновение сосательного и глотательного рефлексов, изменение двигательной активности, глазная симптоматика и судорожный синдром.

3. При исследовании липидного спектра сыворотки крови у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, было выявлено, что уровень ХС превышает возрастные нормы и уменьшается с увеличением степени тяжести ЦИ. Уровень ТГ и ХС-ЛПВП не имеет четкой зависимости от степени тяжести ЦИ.

4. Основными патоморфологическими изменениями при гипоксически-ишемических повреждениях ЦНС, вызванных тяжелой хронической антенатальной гипоксией плода, являются общий отек и полнокровие головного мозга, участки ишемии с кистозной дегенерацией, периваскулярный и перицеллюлярный отек, дистрофия нейронов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lenn N. Plasticity and responses of the immature nervous system to entire. Semin. Perinatol. 1987; 5 (11): 117-132.
2. Барашнев Ю.И. Неонатальная неврология: действительность, иллюзии и надежды. Акуш. и гин. 1993; 1: 14-19.
3. Барашнев Ю.И., Бессонова Ю.В. Факторы риска и прогнозирование развития перинатальных гипоксически-ишемических поражений нервной системы у новорожденных. Акуш. и гин. 1997; 2: 28-33.
4. Неонатология. Национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007.
5. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада X, 2001.

6. Ахмерова Ф.Г. Состояние здоровья детей после кесарева сечения (в анамнезе). Вопр. совр. пед. 2005; 4 (1): 22-23.
7. Возрастная биохимия. Учебное пособие. Под ред. Л.А. Даниловой. СПб.: Сотис, 2007.
8. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. С-Пб.: Питер, 2007.
9. Вахитова Л.Ф. Состояние показателей мембранолиза и липидного обмена у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, и методы коррекции: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. Казань, 2004.