

© Коллектив авторов, 2010

А.А. Афонин, В.В. Строгулин, И.Г. Логинова, Н.А. Друккер, А.Я. Бабиянц,  
Е.А. Папшева, К.Э. Баткалова, Л.В. Куфилова

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМЫХ ФАКТОРОВ ЕЕ РЕГУЛЯЦИИ У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

НИИ акушерства и педиатрии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи,  
г. Ростов-на-Дону, РФ

В статье представлены результаты проведенного комплексного обследования 167 детей первого года жизни с перинатальным поражением ЦНС. Авторы оценивали показатели церебральной гемодинамики и содержание некоторых эндотелийзависимых факторов ее регуляции (эндотелина 1, оксида азота, NO-синтазы) в сыворотке крови у наблюдаемых детей. Выявлены разнонаправленные изменения церебральной гемодинамики, зависящие от сроков клинической манифестации, тяжести течения и исходов заболевания к концу первого года жизни. Установлено нарушение выработки эндотелийзависимых вазоактивных факторов, проявляющееся повышением концентрации эндотелина 1 и разнонаправленными изменениями в содержании метаболитов оксида азота и NO-синтазы, что свидетельствует о формировании эндотелиальной дисфункции, приводящей к нарушению мозгового кровотока. Авторами разработаны критерии ранней диагностики перинатального поражения мозга.

*Ключевые слова:* перинатальное поражение ЦНС, эндотелин 1, оксид азота, NO-синтаза, церебральная гемодинамика.

Complex examination was performed in 167 children with history of perinatal CNS damage in first year of their life. Authors studied parameters of brain circulation and serum level of some endothelium-depended factors of its regulation (endothelin-1, nitrogen oxide, NO-synthase). Examination showed differently directed changes of brain circulation depended on term of clinical manifestation, on severity of disease and on outcome in the end of first year of life. Examination detected disorders in production of endothelin-depended vasoactive factors, presented as increase serum endothelin-1 concentration and as differently directed changes of NO metabolites and NO-synthase concentration. These changes testify to endothelial dysfunction forming which leads to disorders of brain circulation. Authors outworked criteria for early diagnosis of perinatal CNS damage.

*Key words:* perinatal CNS damage, endothelin-1, nitrogen oxide, NO-synthase, cerebral circulation.

В настоящее время в патогенезе гипоксически-ишемических повреждений ЦНС у новорожденных доминирующая роль отводится нарушениям церебральной гемодинамики [1, 2]. Учитывая, что в регуляции мозгового кровотока ведущее значение имеют эндотелийзависимые вазоактивные факторы (вазоконстрикторный пептид – эндотелин 1 – ET-1, вазодилататор – оксид азота – NO и фермент, влияющий на генерацию NO – NO-синтаза – NOS) [3–5], чрезвычайно важным является их изучение у детей с перинатальным пораже-

нием ЦНС. Однако сведения о характере изменений вышеуказанных вазоактивных соединений, характеризующих эндотелиальную дисфункцию при перинатальной патологии мозга, немногочисленны [6–8].

### Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 167 детей с перинатальным поражением ЦНС, родившихся у женщин с отягощенным течением беременности и родов, и 24 клинически здоровых

### Контактная информация:

Афонин Александр Алексеевич – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе НИИ акушерства и педиатрии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи

Адрес: 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43

Тел.: (863) 227-51-99, E-mail: secretary@rniiar.ru

Статья поступила 28.04.10, принята к печати 30.09.10.

ребенка (контрольная группа). Обследование и наблюдение за детьми осуществляли в динамике в течение года (в раннем неонатальном периоде, в 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев).

С учетом сроков манифестации и тяжести церебральной патологии все дети были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 90 детей (53,9%), у которых клинические проявления перинатального поражения ЦНС возникали через 1–3 месяца после рождения (отсроченная клиническая манифестация церебральной патологии). 2-ю и 3-ю группы составили дети с неврологической симптоматикой, клинически выявляемой с рождения: во 2-й группе было 50 детей (29,9%) с церебральной ишемией I степени, в 3-й группе – 27 детей (16,2%) с церебральной ишемией II степени. С учетом исходов перинатального поражения ЦНС к концу первого года жизни дети в каждой группе были разделены на 2 подгруппы – А и Б. Подгруппа А (1А – 61 ребенок, 1А – 36 и 1АА – 9 детей) характеризовалась исчезновением клинических признаков церебральной патологии к концу года, в подгруппе Б (1Б – 29, 1Б – 16 и 1ББ – 18 детей) к концу первого года жизни неврологическая симптоматика сохранялась. В структуре неврологической симптоматики наиболее часто регистрировались синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, гипертензионный синдром, синдром пирамидной недостаточности.

При оценке поражения ЦНС использовали классификацию перинатальных поражений нервной системы, утвержденную МЗ РФ в 2007 г. Психомоторное развитие детей оценивали по методу Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой [9].

Для оценки мозгового кровотока использовали доплерографию среднемозговых артерий головного мозга, которую проводили с помощью ультразвукового аппарата «Aloka-SSD-1400» (Япония), снабженного доплеровским блоком пульсирующей волны с микроконвексным датчиком частотой 5 МГц, а также с помощью аппарата «Multi-Dop<sup>R</sup> T2 версия DWL2.55a» (DWL Elektronische Systeme GmbH, Германия).

Биохимические исследования, включающие определение содержания в сыворотке крови ET-1, NO и NOS проведены у 113 больных с перинатальным поражением ЦНС (1-я группа – 38, 2-я группа – 48, 3-я группа – 27 детей) и у 20 детей контрольной группы. Содержание ET-1 определяли иммуноферментным методом наборами фирмы BIOMEDICA (Германия). Эндогенный уровень NO в форме нитрит-аниона (NO<sup>-</sup>) определяли с помощью реактива Грисса (коммерческий набор «Aldrich Chemical CO», USA) [10]. Активность NOS оценивали по увеличению продукции NO из L-аргинина в присутствии НАДФ-Н [11].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 6.0. Были использованы непараметрические методы анализа с определением выборочных средних (Me) и интерквар-

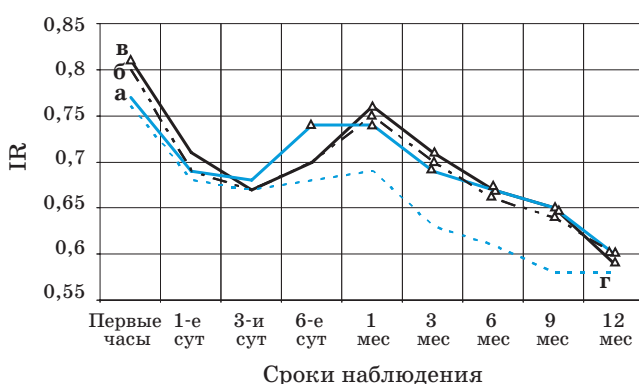
тильного размаха, рангового критерия Манна–Уитни. Для оценки вероятности справедливости нулевой гипотезы использовали порог  $p \leq 0,05$ . Для оценки наличия взаимосвязей отдельных факторов проводили определение коэффициентов корреляции по Спирмену.

### Результаты и их обсуждение

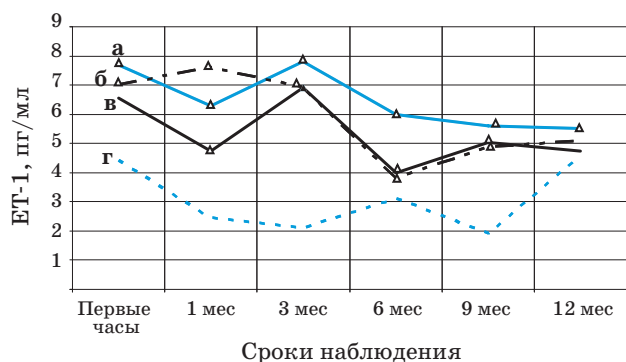
Наблюдение за детьми в течение года позволило установить, что у большинства детей 1-й и 2-й групп неврологическая симптоматика сохранялась до 6 месяцев и к концу первого года жизни выявлялась у 32,2% больных. В 3-й группе признаки церебральной патологии сохранялись более длительно и к концу первого года отмечались у 66,7% детей.

Анализ динамики показателей мозгового кровотока в бассейнах среднемозговых артерий показал (рис. 1), что в целом у всех детей с перинатальным поражением мозга в первые часы после рождения, а также в конце 1-х суток и на 3-и сутки значения индекса резистентности (IR) не отличались от контрольных данных, за исключением 3-й группы, в которой в первые часы IR достоверно превышал контрольные значения. Однако у больных 1-й группы, начиная с конца раннего неонатального периода, и у больных 2-й и 3-й групп с 1-го месяца и до конца года показатели IR достоверно превышали таковые в контрольной группе.

Анализируя динамику показателей мозгового кровотока в зависимости от исходов перинатального поражения ЦНС к концу первого года жизни, установлено, что у детей в подгруппе Б (с сохраняющейся неврологической симптоматикой к концу года) IR был выше, чем в подгруппе А (у детей с исчезновением неврологической симптоматики), при этом статистически значимые различия между подгруппами А и Б выявлялись в 1-й группе, начиная с 3 месяцев, во 2-й группе – с 1-го месяца, а в 3-й группе – с 6 месяцев.



**Рис. 1.** Динамика показателей IR у детей с перинатальным поражением ЦНС на первом году жизни. Здесь и на рис. 2–4: а – 1-я группа, б – 2-я группа, в – 3-я группа, г – контрольная группа;  $\Delta$  – статистически обоснованные различия с контрольной группой.



**Рис. 2.** Динамика содержания ET-1 в сыворотке крови детей с перинатальным поражением ЦНС с учетом сроков возникновения и тяжести церебральных нарушений.

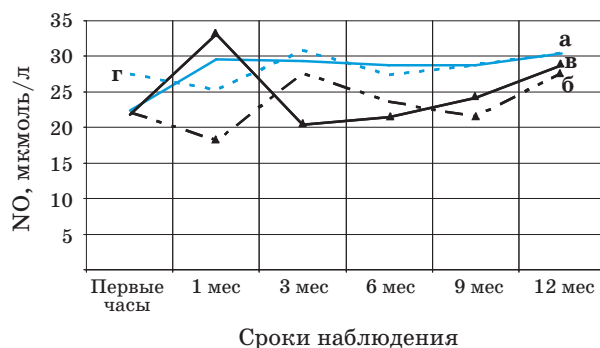
Изучение содержания в сыворотке крови эндотелийзависимых вазоактивных соединений — ET-1, метаболитов NO ( $\text{NO}_x$ ) и NOS, участвующих в регуляции мозгового кровотока, выявило эндотелиальную дисфункцию у наблюдаемых детей. Характер и степень ее выраженности зависели от сроков клинической манифестации, тяжести и исходов заболевания к концу года.

Так, концентрация ET-1 (рис. 2) была повышена у всех детей на протяжении всего периода наблюдения, при этом у детей 1-й группы выявлялись наиболее высокие значения этого показателя, которые оставались достоверно выше контрольных данных даже в 12-месячном возрасте. У детей 2-й и 3-й групп статистически значимое повышение уровня ET-1, отмечающееся с рождения (за исключением детей 3-й группы, у которых в первые часы после рождения имела место лишь тенденция к повышению этого показателя относительно контрольных данных —  $p=0,186686$ ), сохранялось до 9 месяцев, а к году его значения не отличались от контроля.

Наряду с этим установлено, что во всех группах, начиная с 3–6 месяцев, концентрация ET-1 была выше у детей подгруппы Б (с сохранением неврологической симптоматики к концу года), чем у детей подгруппы А (с исчезновением клинических проявлений церебральной патологии к концу года), однако статистически обоснованные различия между подгруппами выявлялись у детей 1-й группы с 9 месяцев, во 2-й группе — с 6 месяцев, в 3-й группе — только в 12 месяцев.

Повышенное содержание ET-1, по-видимому, связано с чрезмерной экспрессией сосудистого эндотелиального фактора роста в условиях гипоксии, контролирующей активность эндотелин-превращающего фермента, обеспечивающего синтез ET-1. Взаимодействие ET-1 с экспрессированными на гладкомышечных клетках сосудов рецепторами ET-1 А приводит к вазоспазму, который подтверждается ростом IR, свидетельствующего о повышении сосудистого сопротивления.

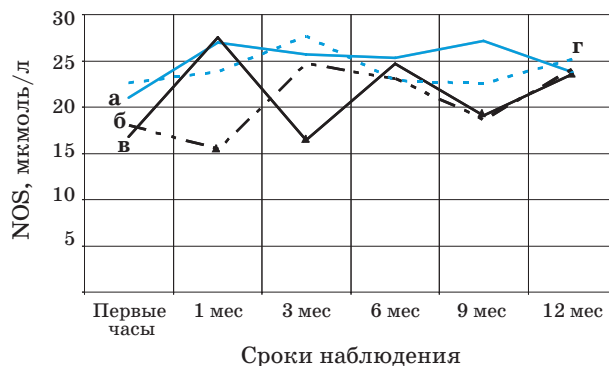
Анализ содержания метаболитов NO (рис. 3) выявил разнонаправленный характер этого показателя у наблюдаемых больных. У всех детей при рождении и у детей 1-й группы на протяжении первого года жизни значения метаболитов NO не отличались от контрольных данных. Во 2-й группе в 1 месяц, в 9 и 12 месяцев уровень  $\text{NO}_x$  был ниже, чем в контроле, а в 3 и 6 месяцев не отличался от контрольных значений. Что касается детей 3-й группы, то в возрасте 1 месяца у них отмечалось повышение этого показателя, а начиная с 3 месяцев и до конца года имело место стойкое его снижение.



**Рис. 3.** Динамика содержания метаболитов NO в сыворотке крови детей с перинатальным поражением ЦНС с учетом сроков возникновения и тяжести церебральных нарушений.

При сравнительном анализе содержания метаболитов NO в сыворотке крови с учетом исходов перинатального поражения ЦНС к концу года установлено, что у детей с сохранением неврологической симптоматики (подгруппа Б) значения  $\text{NO}_x$  были достоверно ниже, чем у детей подгруппы А в 1-й и 2-й группах, начиная с 6 месяцев, а в 3-й группе — только в 9 месяцев.

Активность NOS в сыворотке крови (рис. 4) у больных 1-й группы не отличалась от контрольных данных на протяжении всего первого года жизни. Во 2-й группе имело место достовер-



**Рис. 4.** Динамика активности NOS в сыворотке крови детей с перинатальным поражением ЦНС с учетом сроков возникновения и тяжести церебральных нарушений.

Таблица

**Коэффициент корреляции показателей IR с ET-1, метаболитом NO и NOS  
у детей с перинатальным поражением ЦНС**

Сроки наблюдения	IR – ET-1		IR – NO <sub>x</sub>		IR – NOS	
	R	p	R	p	R	p
Первые часы	-0,04543	0,57963	0,05188	0,52699	0,02096	0,80107
1 месяц	-0,05908	0,47266	-0,01784	0,82850	-0,05244	0,52815
3 месяца	0,22920	0,00412	-0,21092	0,00887	-0,18139	0,02484
6 месяцев	0,11227	0,17428	-0,24202	0,00304	-0,15113	0,06673
9 месяцев	0,46564	0	-0,50877	0	-0,54710	0
12 месяцев	0,51906	0	-0,40844	0	-0,29710	0,00022

ное снижение этого показателя только в возрасте 1 месяца, а в остальные сроки наблюдения его значения не отличались от контроля. В то же время в 3-й группе регистрировалось статистически значимое снижение активности NOS в 3, 9 и 12 месяцев.

Установлено также, что у детей с сохранением неврологической симптоматики к концу года выявлялись более низкие значения NOS по сравнению с детьми, у которых неврологическая симптоматика к концу года исчезала. Статистически достоверные различия активности NOS между подгруппами А и Б у детей с отсроченной манифестацией перинатального поражения мозга регистрировались, начиная с 3 месяцев и до конца года, во 2-й группе – при рождении, в 3 и 9 месяцев, а в 3-й группе – при рождении, в 9 и 12 месяцев.

Низкая активность NOS, приводящая к уменьшению генерации NO у наблюдаемых детей, вероятно, обусловлена гиперпродукцией стероидных гормонов надпочечников, контролирующей ее активность в условиях стрессовой ситуации на фоне гипоксии.

Выявлено также, что у детей с перинатальным поражением мозга величина IR коррелировала с уровнем изучаемых эндотелийзависимых факторов (см. таблицу): начиная с 3-месячного возраста и до конца года были выявлены прямые корреляционные связи с ET-1, обратные – с NO и NOS.

Учитывая, что у наблюдаемых больных выявлялось значительное преобладание генерации ET-1 над NO, мы рассчитывали коэффициент соотношения NO<sub>x</sub>/ET-1. Установлены низкие значения данного коэффициента (3,029–5,708) у детей с перинатальным поражением ЦНС по сравнению с контрольной группой (6,25–15,105) на протяжении

всего первого года жизни, особенно у детей с сохраняющейся церебральной патологией к концу года.

### Заключение

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что у детей с перинатальным поражением ЦНС, начиная с рождения и на протяжении первого года жизни, имеет место нарушение выработки эндотелийзависимых вазоактивных факторов, участвующих в регуляции мозгового кровотока, что свидетельствует об эндотелиальной дисфункции, приводящей к нарушению церебральной гемодинамики.

Для ранней диагностики перинатального поражения ЦНС у новорожденных из группы риска по формированию церебральной патологии (при отсутствии клинических проявлений заболевания) необходимо определять содержание ET-1 в сыворотке крови пуповины и на 6-е сутки проводить доплерографию средних мозговых артерий с расчетом IR. Перинатальное поражение мозга на доклиническом этапе заболевания диагностируется, если уровень ET-1 составляет 8,14 пг/мл и более, а IR равен 0,73 и более [12].

Результаты проведенного исследования по изучению мозгового кровотока и факторов его регуляции у детей первого года жизни с перинатальным поражением ЦНС могут быть использованы в решении проблемы как ранней (доклинической) диагностики этого заболевания, так и разработки прогностических критериев исходов перинатального поражения мозга к концу года у пациентов с церебральными нарушениями. Это позволит оптимизировать терапевтические и реабилитационные мероприятия у данного контингента больных.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Росин Ю.А. Допплерография сосудов головного мозга у детей. СПб.: СПб МАПО, 2006: 140.
2. Nishimaki S, Seki K, Yokota S. Cerebral blood flow velocity in two patients with neonatal cerebral infarction. *Pediatr. Neurol.* 2001; 24 (4): 320–323.
3. Гомазков О.А. Системы нейрохимической регуляции при патологии мозга. *Биомед. химия.* 2004; 50 (4): 321–343.
4. Lind L, Hall J, Larsson A et al. Evaluation of endothelium-dependent vasodilation in the human peripheral circulation. *Clinical Physiology.* 2000; 20 (6): 440–448.
5. Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR. Nitric Oxide and the regulation of large artery stiffness. *From physiology to pharmacology.* Hypertension. 2004; 44: 112.
6. Андреева А.А., Евсюкова И.И., Опарина Т.И., Арутюнян А.В. Продукция окиси азота и состояние центральной гемодинамики у новорожденных, здоровых и перенесших гипоксию. *Педиатрия.* 2004; 1: 18–22.
7. Зайниддинова Р.С. Уровень метаболитов оксида азота сыворотки крови у новорожденных детей в раннем неонатальном онтогенезе. *Вопр. совр. пед.* 2006; 5 (1): 205–206.

8. Тропова Т.Е., Гунбина Т.Е., Горев В.В. и др. Мониторинг вазоактивных систем у детей с гипоксическим поражением ЦНС. XI Конгресс педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». М., 2007: 676–677.

9. Журба Л.Т., Мастюкова Е.А. Нарушения психомоторного развития детей первого года жизни. М.: Медицина, 1981: 271.

10. Дмитриенко Н.П., Снов С.В., Смердова Л.Н. и др. Влияние акцепторов оксида азота на критериальнозначащие

биохимические показатели у крыс с нитратной нагрузкой. Совр. пробл. токсикологии. 1998; 1: 24–28.

11. Julio JL, Gude NU, Riug RL. Human fetal membrane nitric oxide synthase. *Reproduction and Development*. 1995; 7 (6): 1505–1508.

12. Строгулин В.В., Бабиянц А.Я., Афонин А.А. и др. Способ прогнозирования патологии ЦНС у новорожденных. Патент № 2317014 от 20.02.2008 г.