

В.М. Трепилец¹, Г.С. Голосная², С.В. Трепилец³, Е.И. Кукушкин⁴

ГИПОКСИЧЕСКИ-ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ МОЗГА У НОВОРОЖДЕННЫХ: ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ, МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И АПОПТОЗА В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

¹ Университетская детская клиническая больница ФГБОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,² отделение реанимации новорожденных ГКБ № 13 акушерский филиал № 1,³ Неврологическая клиника на Полянке, ⁴ отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и недоношенных ГБУЗ ЦПСИР филиал № 4 Роддом № 3 ДЗМ, Москва, РФ

Целью работы было выявить корреляции между нейрехимическими критериями в неонатальном периоде и последствиями тяжелых гипоксически-геморрагических поражений ЦНС у детей по данным катамнестического наблюдения. Материалы и методы исследования: были проанализированы 54 истории болезни новорожденных различного гестационного возраста (ГВ), которые после рождения находились в ОРИТ по тяжести состояния, у всех новорожденных было выявлено сочетанное гипоксически-геморрагическое поражение головного мозга при проведении нейросонографии – перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) и внутримозговое кровоизлияние (ВЖК) различной степени. Катамнестическое наблюдение детей проведено до достижения их возраста 2–2,5 лет. Контрольную группу составили 20 новорожденных, сопоставимых по ГВ, массе тела при рождении, с оценкой по шкале Апгар не ниже 6 баллов на 1-й минуте жизни и не имеющих изменений на нейросонографии. В неонатальном периоде в динамике исследовали концентрации в сыворотке крови S-100, BDNF, VEGF, ALCAM, DR-5 методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа сэндвичевого типа (ELISA: Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay) по стандартному протоколу. Результаты: концентрация в сыворотке крови факторов, способствующих деструктивным изменениям в тканях (S-100, DR5, ALCAM), находилась в обратной корреляционной зависимости от уровня VEGF и BDNF. Последние имели прямую корреляционную зависимость между собой. VEGF прямо коррелировал с CNTF к концу 2-й недели жизни. Результаты катамнестического наблюдения следующие: у 43 детей диагностирован ДЦП, у 25 – спастическая диплегия, у 18 – спастический тетрапарез, у 11 – без четких двигательных нарушений. У 28 детей определен I–III уровень двигательных нарушений по GMFS, у 26 детей – IV–V уровень. В возрасте старше 2 лет всем детям было проведено МРТ головного мозга и были выявлены глиозно-атрофические изменения. Значимые различия в реализации неврологических последствий выявлены между количеством детей с ВЖК I–II степени и ПВЛ и ВЖК III–IV степени и ПВЛ. Заключение: у детей с ПВЛ и ВЖК III–IV степени имеется высокий риск тяжелых неврологических исходов – спастического тетрапареза, нарушения двигательной активности по GMFS IV–V уровня, умственной отсталости и симптоматической эпилепсии.

Ключевые слова: нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), S-100, DR-5, ALCAM, новорожденные, гипоксия, внутримозговое кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомаляция, катамнестическое наблюдение, неврологические исходы.

Цит.: В.М. Трепилец, Г.С. Голосная, С.В. Трепилец, Е.И. Кукушкин. Гипоксически-геморрагические поражения мозга у новорожденных: значение определения нейрехимических маркеров, маркеров воспаления и апоптоза в неонатальном периоде и результаты катамнестического наблюдения. *Педиатрия*. 2018; 97 (1): 31–37.

Контактная информация:

Голосная Галина Станиславовна – д.м.н.,
доц., врач-невролог отделения реанимации
новорожденных ГКБ № 13 акушерский филиал № 1
Адрес: Россия, 115280, г. Москва,
ул. Шарикоподшипниковская, 3
Тел.: (916) 113-40-77, **E-mail:** ggolosnaya@yandex.ru
Статья поступила 20.10.17,
принята к печати 10.01.2018.

Contact Information:

Golosnaya Galina Stanislavovna – MD., associate
professor, neurologist, Neonatal intensive care unit,
City Clinical Hospital № 13, Obstetric Branch № 1
Address: Russia, 115280, Moscow,
Sharikopodshipnikovskaya str., 3
Tel.: (916) 113-40-77, **E-mail:** ggolosnaya@yandex.ru
Received on Oct. 20, 2017,
submitted for publication on Jan. 10, 2018.

HYPOXIC HEMORRHAGIC BRAIN LESIONS IN NEONATES: THE SIGNIFICANCE OF DETERMINATION OF NEUROCHEMICAL MARKERS, INFLAMMATION MARKERS AND APOPTOSIS IN THE NEONATAL PERIOD AND CATAMNESIS FOLLOW-UP RESULTS

¹University Pediatric Clinical Hospital, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;

²Neonatal intensive care unit, City Clinical Hospital № 13, Obstetric Branch № 1;

³Neurological Clinic on Polyanka; ⁴Intensive care unit for neonates and preterm infants, Branch № 4, Maternity hospital № 3, Moscow, Russia

Objective of the research – to reveal the correlation between neurochemical criteria in the neonatal period and the consequences of severe hypoxic hemorrhagic CNS lesions in children according to catamnesis data. **Materials and methods:** researchers analyzed 54 cases of newborns of different gestational age (GA) that were in the ICU after birth due to severe condition; all newborns had combined hypoxic hemorrhagic brain lesion detected by neurosonography – periventricular leukomalacia (PVL) and intraventricular hemorrhage (IVH) of various severity. Catamnesis follow-up was performed up to 2–2,5 years of age. The control group consisted of 20 newborns, comparable in GA, body weight at birth, with an Apgar score of at least 6 points in the 1st minute of life and without changes in neurosonography. In the neonatal period, serum concentrations of S100, BDNF, VEGF, ALCAM, DR5 were studied in dynamics using the quantitative ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) according to a standard protocol. **Results:** the concentration of factors contributing to destructive changes in tissues (S100, DR5, ALCAM) in the serum, was in inverse correlation with the level of VEGF and BDNF. The latter had a direct correlation relationship. VEGF directly correlated with CNTF by the end of the 2nd week of life. **Results of catamnesis follow-up:** 43 children diagnosed with cerebral palsy, 25 with spastic diplegia, 18 with spastic tetraparesis, and 11 without evident motor disorders. In 28 children I–III level of motor disorders was determined according to GMFS, in 26 children – IV–V level. At the age of 2 years, all children underwent MRI of the brain and gliio-atrophic changes were detected. Significant differences in the implementation of neurological consequences were found between the number of children with grade I and II IVH and PVL and III–IV degree IVH and PVL. **Conclusion:** children with PVL and IVH III–IV degree have a high risk of severe neurological outcomes – spastic tetraparesis, impaired motor activity by GMFS IV–V level, mental retardation and symptomatic epilepsy.

Keywords: brain neurotrophic factor (BDNF), vasculoendothelial growth factor (VEGF), ciliary neurotrophic factor (CNTF), S100, DR5, ALCAM, newborns, hypoxia, intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, catamnesis follow-up, neurological outcomes.

Quote: V.M. Trepilets, G.S. Golosnaya, S.V. Trepilets, E.I. Kukushkin. Hypoxic hemorrhagic brain lesions in neonates: the significance of determination of neurochemical markers, inflammation markers and apoptosis in the neonatal period, and catamnesis follow-up results. *Pediatrics*. 2018; 97 (1): 31–37.

Основой для настоящей публикации послужили собственные исследования, проводимые в 2001–2010 гг. [1–3] и посвященные определению диагностической ценности нейрхимических маркеров, маркеров воспаления и апоптоза у новорожденных с гипоксическими поражениями ЦНС. В результате проведенных исследований была определена взаимосвязь этих маркеров с различными видами морфологических изменений ЦНС, определяемых при нейровизуализации – методом нейросонографии (НСГ). В литературе имеются сообщения, посвященные этой тематике [4, 5]. Представленные в настоящей работе результаты наших исследований охватывают более широкий спектр маркеров.

Самой тяжелой формой гипоксического поражения ЦНС является сочетание перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) и внутримозгового кровоизлияния (ВЖК). При катamnестическом наблюдении за детьми с сочетанным гипоксически-геморрагическим поражением мозга в неонатальном периоде важно анализировать, к каким клиническим формам неврологической патологии ведут эти патологические процессы и имеется ли связь между показателями нейрхимических маркеров, маркеров воспаления и апоптоза и формированием тяжелых неврологических исходов.

Согласно статистическим данным МЗ РФ, в России в год появляются на свет 110 тыс

недоношенных новорожденных, из них 19 100 с очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении (<1500 г) [4].

Благодаря достижениям современной медицины, 90% таких детей выживают, у 10% развивается детский церебральный паралич (ДЦП), у 25–50% – когнитивные и эмоционально-поведенческие нарушения [6]. Недоношенные с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении (<1000 г) страдают спастическими формами ДЦП в 20% случаев, преимущественно спастическими диплегиями, тетраплегиями и в меньшей степени гемиплегиями [7, 8].

ПВЛ – основная форма поражения белого вещества мозга, связанная с развитием ДЦП у недоношенных детей [7, 8] в результате перинатальной инфекции и церебральной ишемии [3], индуцированной различными факторами риска. Факторы риска развития ПВЛ у недоношенных детей включают в себя незрелость церебральных структур, гипоксически-ишемическое поражение с нарушением ауторегуляции мозгового кровотока, ингибированием свободных радикалов, снижением обеспечения энергией организма, часто обусловлено внутриутробной инфекцией и хориоамнионитом [9–12].

ВЖК возникают в результате кровоизлияния из тонкостенных эндотелиальных сосудов. ВЖК могут приводить к порэнцефалитическим кистам и гидроцефалии [13].

У недоношенных детей значительно увеличивается риск развития патологии раннего и позднего постнатального периодов, часто развиваются моторные нарушения, зависящие от сроков гестации и степени выраженности перинатальной патологии [14].

Проведено несколько исследований, выявляющих основные факторы риска развития ПВЛ и ВЖК, к которым относятся низкий гестационный возраст (ГВ), угроза прерывания беременности, очаги инфекции урогенитального тракта, патологический характер околоплодных вод и преэклампсия. При анализе нескольких факторов риска, включающих недоношенность, было выявлено, что ожирение и острый хориоамнионит у матери чаще, чем недоношенность увеличивают риск возникновения ПВЛ [15–20].

Особенную актуальность приобрели в последние 10–15 лет исследования роли проапоптотических, нейротрофических и ростовых факторов в нарушении функций ЦНС в перинатальном периоде [21].

Механизмы апоптоза включаются позже быстрых реакций некротических каскадов и принимают участие в «доформировывании» очагов повреждения. Гипоксия инициирует запуск целого каскада патологических процессов, развитие которых в течение определенного промежутка времени приводит к гибели нервных клеток. Некоторые из этих процессов становятся причинами быстрого некроза клетки (нарушение ионных соотношений, внутриклеточный

отек с последующим лизисом), другие – ведут к усилению апоптоза. К числу индукторов апоптоза можно отнести активацию фагоцитарных реакций, изменения в системе нейромодуляторов – накопление возбуждающих аминокислот (например, глутаминовой кислоты), активацию свободнорадикальных реакций. Каскад апоптотических процессов может быть спровоцирован либо прямым действием на геном клетки (вирусы), либо через нейромедиаторы (глутамат), либо причинами, связанными с ишемией клетки, ее физическим повреждением, реперфузией, токсическим воздействием. Торможение апоптоза в результате нарушений его эффекторных механизмов и путей передачи проапоптотических сигналов является малоизученной, но не менее важной проблемой. Существенную роль в ингибировании апоптоза играют трофические и ростовые факторы. Нейротрофины – регуляторные белки нервной ткани, которые синтезируются в нейронах и глии и оказывают наиболее сильное трофическое влияние на все основные процессы жизнедеятельности нейронов.

Ростовые факторы относятся к наиболее серьезным физиологическим ингибиторам запрограммированной гибели клеток. Они снижают концентрацию эффекторов апоптоза или их активность до безопасного уровня, активируют антиапоптотические факторы. Васкулоэндотелиальный ростовой фактор (VEGF) – основной индуктор ангиогенеза. Экспрессия VEGF регулируется гипоксией. Процесс ангиогенеза является необходимым для длительной адаптации тканей в условиях повреждения. При этом происходит частичное поступление факторов роста в кровь, что имеет диагностическое значение.

Молекулы клеточной адгезии являются провоспалительным фактором, а также индикаторами воспаления, предикторами клеточного поражения. Повышение их уровня в сыворотке крови – индикатор воспалительного и деструктивного процесса, неспецифичный маркер повреждения тканей.

Совместное исследование нейроспецифических белков, факторов роста и маркеров апоптоза, возможно, позволит использовать этот комплекс лабораторных методов для прогнозирования исходов гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных и оценки последствий перинатального гипоксического поражения мозга в катамнезе.

Цель работы – выявить корреляции между нейрохимическими критериями, определяемыми в неонатальном периоде, и последствиями тяжелых гипоксически-геморрагических поражений ЦНС у детей по данным катамнестического наблюдения.

Материалы и методы исследования

Исследование одобрено решением локального этического комитета. На проведение исследо-

Концентрация исследуемых факторов у детей контрольной группы

Показатели	M±SD	min-max
S-100, мкг/л	0,21±0,08	0,18-0,03
BDNF, мкг/л	2,5±1,7	1-3,9
CNTF, мкг/л	Не определяется в сыворотке крови	
VEGF, мкг/л	193,467±59,035	122-400
ALCAM, мкг/л	0,036±0,015	0,018-0,06
DR5, мкг/л	4,1±0,9	1,2-8,67

ваний у детей получено информированное согласие родителей.

Нами были проанализированы 54 истории болезни новорожденных, которые после рождения находились в ОРИТ по тяжести состояния. У всех новорожденных было выявлено сочетанное гипоксически-геморрагическое поражение головного мозга при проведении НСГ – ПВЛ и ВЖК различной степени. Катамнестическое наблюдение за детьми проводили до достижения возраста 2–2,5 лет.

Контрольную группу составили 20 новорожденных, сопоставимых по ГВ, МТ при рождении, с оценкой по шкале Апгар не ниже 6 баллов на 1-й минуте жизни, не имеющих изменений на НСГ.

Ретинопатия новорожденных была выявлена окулистом в соответствии с Международной классификацией ретинопатии недоношенных. Неонатальные судороги, эпилептические приступы, задержка интеллектуального развития (IQ тест >85 – норма, <70 – низкий) и двигательные нарушения (использовали классификацию ДЦП по Семеновой, шкалу двигательных нарушений GMFS) диагностировались неврологом. Всем детям после 2 лет жизни было проведено МРТ исследование (1,5 Тл) по стандартной программе T1 и T2 режимах.

В первой части работы использовали данные биохимических иммуноферментных исследований, проведенных в неонатальном периоде. У каждого ребенка в неонатальный период были взяты пробы крови для определения белка астроцитарной глии S-100, мозгового нейротрофического фактора (BDNF), цилиарного нейротрофического фактора (CNTF), васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), маркера апоптоза «рецептора смерти» DR5, молекулы клеточной адгезии ALCAM.

Все методики для определения уровня исследуемых факторов в сыворотке крови основаны на принципе количественного твердофазного иммуноферментного анализа сэндвичевого типа (ELISA: Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay). Исследования проводили по стандартному протоколу.

Определение содержания белка S-100 проводили с использованием реактивов фирмы CanAg (Швеция) на 1-е, 3-е, 7-е, 14-е и 21-е сутки жизни. Концентрацию белка BDNF определяли, применяя реактивы фирмы R&D (Англия) дважды: в первые 48 ч жизни и на 3–5-е сутки жизни. Цилиарный нейротрофический фактор исследовали в мониторинговом режиме: в 1–2-е, 5–7-е, 12–14-е и 24–28-е сутки жизни, использовали реактивы фирмы R&D (Англия). При проведении исследования концентрации белков VEGF и DR5 в сыворотке крови применяли реактивы фирмы

«Biosource» (Бельгия). VEGF в сыворотке крови определяли в 1–2-е (24–48 ч), на 7-е и 28-е сутки. Для определения уровня проапоптотического фактора DR5 в сыворотке крови проводили только одну пробу крови в интервале 24–48 ч жизни, когда уровень антигена в сыворотке крови соответствует максимуму активности процессов апоптоза. Для определения уровня молекулы клеточной адгезии ALCAM применяли реактивы фирмы R&D (Англия). Пробы крови исследовали трижды: возрасте до 48 ч жизни, на 5–7-е и 12–14-е сутки жизни.

Изучение концентрации исследуемых факторов у новорожденных контрольной группы показало, что в нормальных условиях все они, кроме CNTF, присутствуют в сыворотке крови. В контрольной группе у новорожденных без поражения ЦНС не было выявлено достоверных различий исследуемых антигенов в зависимости от ГВ, а также времени определения (табл. 1).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistika 5. Для оценки достоверности различий между группами использовали тест множественного сравнения средних ANOVA, с последующим сравнением групп по методу Манна-Уитни. В каждой группе данные сравнивали между собой по методу Вилкоксона. Корреляционную зависимость вычисляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R).

Результаты и их обсуждение

Анализируя полученные данные у новорожденных с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС (табл. 2), мы выявили, что максимальная концентрация S-100 отмечалась в первые сутки жизни и была равна 3,05±0,15 мкг/л. К концу 2-й недели жизни концентрация белка S-100 в сыворотке крови снижалась и была равна 1,17±0,3 мкг/л. Минимальные значения фиксировались к 21-м суткам жизни – 0,45±0,03 мкг/л.

При изучении динамики значений сывороточного уровня нейротрофина BDNF у новорожденных с сочетанным поражением ЦНС (ПВЛ+ВЖК) концентрация в 1-й пробе была значительно снижена по сравнению с нормативными значениями и составляла 0,47±0,64 мкг/л. Во 2-й пробе – на 3–5-е сутки жизни – сывороточный уровень BDNF увеличивался по сравнению с исходными данными в 4–5 раз: 2,28±1,96 мкг/л и в среднем был равным норме (p<0,01).

Цилиарный нейротрофический фактор CNTF обнаруживался только у новорожденных с геморрагическими изменениями головного

Концентрация исследуемых факторов в сыворотке крови у новорожденных с сочетанным поражением ЦНС (ВЖК и ПВЛ)

Исследуемые факторы	Пробы, сутки жизни				
	1-е	3-и	7-е	14-е	21-е
S-100, мкг/л	3,05±0,15	2,73±0,22	1,96±0,3	1,17±0,3	0,45±0,03
BDNF, мкг/л	1-е		3-5-е		
	0,47±0,64		2,28±1,96		
CNTF, мкг/л	1-2-е	5-7-е	12-14-е	28-е	
	12,7±2,2	14,08±2,5	28,76±12,18	10,4±2,76	
VEGF, мкг/л	48 ч		7-е	28-е	
	151,48±106,95		119,15±74,46	53,22±40,96	
ALCAM, мкг/л	48 ч		12-14-е		
	4,33±0,73		1,67±0,27		
DR-5, мкг/л	24-48 ч				
	100,72±27,22				

мозга. Максимальные его значения фиксировались к 12-14-м суткам жизни и составляли 27,76±12,18 мкг/л.

Минимальную концентрацию васкуло-эндотелиального фактора VEGF имели новорожденные к 28-м суткам жизни (3-я проба) – 53,22±40,96 мкг/л (0-89,06 мкг/л). При индивидуальном анализе у каждого 3-го ребенка в течение 1-й недели наблюдения фиксировались значения сывороточной концентрации VEGF <50 мкг/л.

При сочетанном поражении головного мозга уровень концентрации молекулы клеточной адгезии ALCAM повышался в первые 48 ч жизни до 4,33±0,73 мкг/л, ко 2-й неделе жизни уровень ALCAM снижался и был равен 1,67±0,27 мкг/л.

Самая высокая концентрация маркера апоптоза DR-5 фиксировалась в случаях сочетанного поражения ЦНС – комбинации ВЖК и ПВЛ – и составляла 100,72±27,22 мкг/л (90,7-146,66 мкг/л).

Дополнительно был проведен корреляционный анализ исследуемых факторов между собой (табл. 3).

Концентрация в сыворотке крови факторов, способствующих деструктивным изменениям в тканях (S-100, DR5, ALCAM), находилась в обратной корреляционной зависимости от уровня VEGF и BDNF. Последние имели прямую корреляционную зависимость между собой. VEGF прямо коррелировал с CNTF к концу 2-й недели

жизни. Эти корреляционные связи свидетельствуют о том, что развитие сочетанного гипоксически-геморрагического поражения головного мозга у новорожденных имеет предпосылки практически сразу после рождения ребенка группы риска по формированию ВЖК и ПВЛ, а уменьшение синтеза трофических и ростовых факторов на фоне индукции проапоптотических факторов способствует снижению васкуляризации и формированию глиоза ишемизированной ткани. Уровни маркера апоптоза и молекулы клеточной адгезии прямо коррелировали между собой.

Проведено определение коэффициента корреляции (R) между концентрацией исследуемых факторов и формированием сочетанного гипоксически-геморрагического поражения ЦНС (табл. 4).

Прямая корреляционная связь между формированием сочетанного поражения ЦНС выявлена с S-100, CNTF, ALCAM, DR5, обратная – с BDNF.

Вторая часть исследования посвящена результатам катамнестического наблюдения и диагностике неврологических расстройств у обследованных детей, имевших ПВЛ и ВЖК в неонатальном периоде. В табл. 5 представлена клиническая характеристика наблюдаемых пациентов.

24 ребенка находились на ИВЛ в связи с бронхолегочной дисплазией (БЛД) (9 новорожденных) или апноэ (2 новорожденных) >4

Таблица 3

Корреляционные связи между исследуемыми факторами у новорожденных с ВЖК и ПВЛ

	Исследуемые факторы				
	BDNF	VEGF2	ALCAM	DR5	CNTF3
S-100	-0,72	-0,61	0,84	0,82	0,49
BDNF		0,68	-0,68	-0,76	-0,32
VEGF			-0,88	-0,82	0,61
ALCAM				0,97	-0,62
DR5					-0,8

VEGF2, CNTF3 – уровни CNTF и VEGF в сыворотке крови в соответствующей пробе; жирным шрифтом выделена корреляционная связь сильная, достоверная (R>0,6; p<0,01).

Определение коэффициента корреляции между исследуемыми факторами и формированием сочетанного поражения мозга

Исследуемые факторы		R – коэффициент ранговой корреляции Спирмена
Нейроспецифические факторы	S-100	0,72
	BDNF	-0,68
	CNTF	0,94
Сосудистые факторы	VEGF	Корреляционной связи нет
	ALKAM	0,83
Маркер апоптоза	DR5	0,797

Таблица 5

Клиническая характеристика наблюдаемых детей в неонатальном периоде

Пол ж/м	25/29	Длительность ИВЛ, нед:	
Одноплодная/многоплодная беременность	51/3	не проводилась	11 (20,4%)
ГВ, нед:		<1	8 (14,8%)
≤26	5 (9,2%)	1–4	11 (20,4%)
26–28	16 (29,6%)	5–6	18 (33,3%)
29–32	16 (29,6%)	>6	6 (11,1%)
33–36	11 (20,4%)	Степень ПВЛ:	
>36	3 (5,5%)	1	18 (33,3%)
МТ при рождении, г:		2	25 (46,8%)
<1000	18 (33,3%)	3	11 (20,4%)
1000–1500	23 (42,6%)	Степень ВЖК:	
1500–2000	5 (9,2%)	I–II	25 (46,3%)
2000–2500	2 (3,7%)	III–IV	29 (53,7%)
>2500	6 (11,1%)	Ретинопатия новорожденных	
Родоразрешение:		Некротизирующий энтероколит	
естественное	11 (20,4%)	Самостоятельное дыхание	
кесарево сечение	43 (79,6%)		
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, баллы:			
3–5		24	
6–9		30	

недель, 3 находились на ИВЛ >6 месяцев в связи с тяжелой БЛД.

25 детей (46%) имели ВЖК I–II степени и 29 детей – III–IV степени.

У 9 детей была ретинопатия новорожденных, у 3 из 9 сохранена зрительная функция.

У 43 детей диагностирован ДЦП, у 25 – спастическая диплегия, у 18 – спастический тетрапарез, у 11 – без четких двигательных нарушений.

У 28 детей определен I–III уровень двигательных нарушений по GMFS, у 26 детей – IV–V уровень.

В возрасте старше 2 лет всем детям было проведено МРТ головного мозга и были выявлены глиозно-атрофические изменения.

Значимые различия в реализации неврологических последствий выявлены между количеством детей с ВЖК I–II степени и ПВЛ и ВЖК III–IV степени и ПВЛ. Для сравнения данные в катамнезе представлены соответственно этому критерию (табл. 6).

Заключение

Сочетание ВЖК и ПВЛ – самая тяжелая форма гипоксического/геморрагического пора-

жения мозга, связанная с дальнейшим развитием ДЦП у недоношенных детей. Факторы риска развития ВЖК и ПВЛ у недоношенных детей включают в себя ГВ 26–28 нед, 28–32 нед, МТ 1000–1500 г, оценку по шкале Апгар <3–5 баллов и длительность пребывания на ИВЛ >4 недель.

В данной работе представлены результаты исследований, проведенных в отделении реанимации новорожденных, определивших сыровоточный уровень концентрации нейротрофических, ростовых, сосудистых факторов, маркеров воспаления и апоптоза у детей с сочетанным поражением ЦНС. Выявлена корреляционная взаимосвязь этих маркеров с формированием сочетанного поражения ЦНС в неонатальном периоде – ВЖК и ПВЛ. Несомненно, это играет очень важную роль в прогнозировании формирования более поздних клинических оценок развития детей этой группы риска. К факторам, высоко коррелирующим с формированием данной формы нарушений, являются S-100, BDNF, CNTF, ALCAM, DR5. Но необходимо отметить, что ALCAM и DR5 не являются специфичными для поражения мозга факторами, а VEGF не является маркером острых состояний.

Неврологические исходы по данным катамнестического наблюдения

Данные неврологического обследования		ВЖК I–II степени и ПВЛ	ВЖК III–IV степени и ПВЛ
ДЦП		16	27
Спастическая диплегия		15	10
Спастический тетрапарез		1	17
GMFS	I–III	17	11
	IV–V	1	15
IQ	≥85	12	2
	≤85	6	34
Симптоматическая эпилепсия		4	14

В данном исследовании мы изучили пренатальные и постнатальные факторы формирования ПВЛ и ВЖК, радиологические паттерны, корреляцию степени и выраженности ПВЛ и ВЖК с неврологическими исходами. Выявлено, что у детей с ПВЛ и ВЖК III–IV степени имеется высокий риск тяжелых неврологических исходов – спастического тетрапареза, нарушения двигательной активности по GMFS IV–V уровня, умственной отсталости и симптоматической эпилепсии.

Знания онтогенеза мозга, факторов риска поражения ЦНС, объема структурных поражений головного мозга, уровня интеллекта и двигательных нарушений имеют важное практическое значение для ведения детей с ДЦП и ПВЛ, угрожаемых по развитию эпилепсии и других неврологических осложнений.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Голосная Г.С. Нейрохимические аспекты патогенеза гипоксических поражений мозга у новорожденных. М.: ИД «Медпрактика», 2009; 128.
2. Голосная Г.С. Показатели васкулопатии при гипоксических поражениях головного мозга у новорожденных. Вестник РГМУ. 2005; 5 (44): 42–46.
3. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Красильщикова Т.М., Албагачева Д.И., Эрлих А.Л., Трепилец С.В., Карпенко А.Б., Герасимов А.Ю., Трифонова А.С. Взаимодействие нейротрофических и проапоптотических факторов в патогенезе гипоксического поражения головного мозга у новорожденных. Педиатрия. 2010; 89 (1): 20–25.
4. Рогаткин С.О., Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Журкин Ю.А., Володин Н.Н. В кн.: Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. М.: Медицина, 2000: 32–216.
5. Рогаткин С.О., Блинов Д.В., Лебедев С.В., Чехонин В.П., Володин Н.Н., Петров С.В., Гурина О.И., Семенова А.В. Перспективы применения иммуоферментного анализа нейроспецифических антигенов в перинатальной неврологии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2003; 2 (4): 8–15.
6. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава Российской Федерации, 2016.
7. Volpe JJ. Neurology of the Newborn. W.B. Saunders Company. Philadelphia; London; Toronto; Monreal; Sydney; Tokio, 2001: 9121.
8. Cho HK, Jang SH, Lee E. Diffusion tensor imaging-demon – strated differences between hemiplegic and diplegic cerebral palsy with symmetric periventricular leukomalacia. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2013; 34: 650–654.
9. Nelson KB, Ellenberg JH. Neonatal signs as predictors of cerebral palsy. Pediatrics. 1979; 64: 225–232.
10. Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. Pediatrics. 1981; 68: 36–44.
11. Макаров О.В., Козлов П.В., Иванников Н.Ю., Кузнецов П.А., Багаева И.И. Преждевременный разрыв плодных оболочек: этиология, перинатальная патология, гнойно-септические осложнения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 13 (6): 42–48.
12. Юсупова Э.Ф., Гайнетдинова Д.Д. Перивентрикулярная лейкомаляция: этиология, патогенез, клиника, исходы. Вопросы современной педиатрии. 2010; 4: 68–72.
13. Deng W, Pleasure J, Pleasure D. Progress in periventricular leukomalacia. Arch. Neurol. 2008; 65: 1291–1295.
14. Kinney HC, Haynes RL, Xu G, Folkerth RD, Sleeper LA, Volpe JJ. Neuron deficit in the white matter and subplate in periventricular leukomalacia. Ann. Neurol. 2012; 71: 397–406.
15. Perlman JM, Risser R, Broyles RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. Pediatrics. 1996; 97: 822–827.
16. Argyropoulou MI. Brain lesions in preterm infants: Initial diagnosis and follow-up. Pediatr. Radiol. 2010; 40: 811–818.
17. Krishna Revanna Gopagondanahalli, Jingang Li, Michael C. Fahey, Rod W. Hunt, Graham Jenkin, Suzanne L. Miller, Atul Malhotra Preterm Hypoxic–Ischemic Encephalopathy. Front. Pediatr. 2016; 4: 114.
18. Zhao J, Chen Y, Xu Y, Pi G. Effect of intrauterine infection on brain development and injury. Int. J. Dev. Neurosci. 2013; 31: 543–549.
19. Back SA, Rosenberg PA. Pathophysiology of glia in perinatal white matter injury. Glia. 2014; 62: 1790–1815.
20. Yuan TM, Sun Y, Zhan CY, Yu HM. Intrauterine infection/inflammation and perinatal brain damage: role of glial cells and Toll-like receptor signaling. J. Neuroimmunol. 2010; 229: 16–25.
21. Гомазков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. НИИ биомедицинской химии. М.: Икар, 2013: 1360.