

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АНТИТЕЛ К НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИМ АНТИГЕНАМ У НОВОРОЖДЕННЫХ, РОДИВШИХСЯ В АСФИКСИИ

Ветчинкина Ю. В.¹, Скоромец А. П.², Ветчинкин А. В.³

¹ГУЗ РК «Поликлиника», г. Сыктывкар;

²ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург;

³ГУ РК «Кардиологический диспансер», г. Сыктывкар

Проведено исследование по определению антител к NMDA-рецепторам и белку S100 у доношенных новорожденных, родившихся в асфиксии. С помощью методов статистического анализа получены достоверные корреляции между уровнем антител к NMDA-рецепторам и белку S100 в сыворотке крови и клиническими и инструментальными данными матерей и новорождённых. Показано, что повышение уровня антител к нейроспецифическим антигенам, у новорожденных, родившихся в асфиксии, обнаруживается с неонатального периода. Метод определения антител к NMDA-рецепторам и белку S100 в совокупности с клиническими и лабораторно-диагностическими методами может значительно улучшить качество диагностики постаноксических энцефалопатий у новорожденных.

Ключевые слова: антитела к NMDA-рецепторам и белку S100; доношенные новорожденные; асфиксия.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF ANTIBODIES TO THE NEYROSPECIFIC ANTIGENS FOR THE NEWBORNS, BORN IN ASPHYXIA

Vetchinkina Y. V.¹, Skoromets A. P.², Vetchinkin A. V.³

¹The office of state of public health of the republic of the Komi «Polyclinic», g. Syktyvkar;

²The state budgetary educational establishment of the highest vocational education «North - Western state medical university of name I.I. Mechnikova» the Ministry of Public Health and social development of the Russian Federation g. Saint Petersburg;

³The office of state of public health of the republic of the Komi «Cardiological dispensary», g. Syktyvkar

Is carried out a study regarding the antibodies to NMDA to receptors and protein S100 in reported newborns, that were being born in asphyxia. With the aid of the methods of statistical analysis are obtained reliable correlations between the level of antibodies to the NMDA-receptors and the protein S100 in the blood serum and clinical and instrument data of mothers and newly born. It is shown that raising the level of the antibodies to the neurospecific antigens, in the newborns, which were being born in asphyxia, is revealed from the neonatal period. The method of determining the antibodies to NMDA- to receptors and protein S100 in conjunction with the clinical and laboratory diagnostic methods can considerably improve the quality of diagnostics of posthypoxic encephalopathy in newborns.

The keywords: antibody to NMDA to receptors and protein S100; reported newly born; asphyxia.

По разным зарубежным данным, частота встречаемости гипоксически-ишемической энцефалопатии составляет от 1 до 8 случаев на 1000 новорожденных [8; 9]. Повреждение мозга в настоящее время является самой распространенной патологией у детей и лежит в основе многих тяжелых заболеваний, таких как резистентная эпилепсия, поведенческие расстройства, олигофрения, детский церебральный паралич, задержка психомоторного развития и др. [1; 2]. Клиническая картина новорожденных, родившихся в асфиксии, очень полиморфна и зависит от продолжительности острой интранатальной асфиксии, наличия или отсутствия хронической внутриутробной гипоксии, сроком гестации при рождении. Как правило, асфиксия средней и тяжелой степени предполагает полиорганные поражения (сердечно-сосудистые, легочные, почечные, желудочно-кишечные, гематологические). Исход асфиксии для ребенка существенно зависит от своевременной диагностики и тактики

ведения в постаноксическом периоде [7]. На сегодняшний день для диагностики церебральной гипоксии применяются многочисленные исследования, такие как изучение акушерского и гинекологического анамнеза у матери, течение беременности и родов, неврологическое обследование новорожденного, оценка метаболических показателей, оценка по шкале Апгар. Также используются дополнительные методы исследования: нейросонография, доплерография, нейровизуализация; нейрофизиологические – электроэнцефалография, полиграфия, вызванные потенциалы, различные виды электромиографии; диагностические пункции – люмбальная, субокципитальная и т.д. [5]. В последние годы особое внимание уделяется поиску новых биохимических маркеров для лабораторной диагностики ишемии головного мозга. Учитывая механизм развития ишемии с развитием глутаматно-кальциевого каскада и изменением структуры NMDA-рецепторов, перспективным считается метод определения аутоантител к NR- субъединице NMDA-рецептора, как маркеру церебральной ишемии у новорожденных. По литературным данным, исследования, проводимые на взрослых пациентах с цереброваскулярной патологией, показали высокую диагностическую значимость метода определения аутоантител к NMDA-рецепторам как маркерам ишемии мозга [6]. Интересно выявление антител к белку S100 у новорожденных, перенесших острую интранатальную гипоксию, в том числе одномоментно, с определением уровня антител к NMDA-рецепторам. В острейшую фазу повреждения мозга (часы, дни) изменяется структура нейрональных мембран, выпадает белок S100. Определение уровня антител к нему может служить достоверным диагностическим тестом мозговой катастрофы. Белок S100 не специфичен для ишемии, антитела к нему могут определяться при повреждении мозга при травмах, эпилепсии и т.д. [4]. В одной из работ выявилась достоверная корреляционная связь между тяжестью поражения мозга и высоким титром белка S100 в сыворотке крови у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС [3].

Целью исследования является: уточнение клинических критериев тяжести острой фазы постгипоксической энцефалопатии, в том числе с определением уровня антител к нейроспецифическим антигенам: антител к NMDA-рецепторам и белку S100 у доношенных новорожденных, родившихся в асфиксии.

Материал и методы

Набор материала для исследования производился на базе роддома Республиканского кардиологического центра города Сыктывкара, в отделении реанимации новорожденных и палате интенсивной терапии при отделении патологии новорожденных; на базе Детской Республиканской больницы города Сыктывкара; на базе Детской городской больницы № 1 города Санкт-Петербурга, Родильного дома № 10, города Санкт-Петербурга, в период с

2008–2009 год. Антитела к NMDA рецепторам и белку S100 определялись методом ИФА в лаборатории при академической группе академика РАМН А. А. Скоромца, г. Санкт-Петербург.

Характеристика новорожденных контрольной группы

Контрольную группу составили 25 здоровых доношенных новорожденных. Гестационный возраст составил 38–40 недель. По шкале Апгар, при рождении, дети имели 8–9 баллов, вес более 3 кг. Нахождение в стационаре было обусловлено наличием патологии, не связанной с поражением головного мозга или наличием гипоксических состояний, например, пупочные грыжи, кисты яичников, затянувшаяся физиологическая желтуха и т. д. Акушерско-гинекологический и соматический анамнез матерей не отягощен патологией. Количество самостоятельных родов, прошедших без осложнений, составило 80 %. Плановые операции кесарева сечения составили 20 %. По половому составу контрольная группа была представлена 13 девочками и 12 мальчиками. Состояние с рождения и в раннем неонатальном периоде соответствовало возрастным нормам.

Характеристика новорожденных основной группы

В основную группу были включены 47 новорожденных в возрасте от 0 до 1 месяца, родившиеся в состоянии асфиксии. Новорожденные находились в условиях стационара с диагнозом «Церебральная гипоксия» различной степени тяжести. Гестационный возраст детей варьировал от 37 до 40 недель. Критериями исключения из исследования были: грубые пороки развития, недоношенность, билирубиновые энцефалопатии, наследственные заболевания, метаболические и токсические поражения головного мозга.

Новорожденным проводился соматический и неврологический осмотры, по историям болезни фиксировались паспортные данные и, в формализованном виде, ключевые моменты анамнеза, истории беременности и родов – всего по 57 показателям по каждому пациенту. В дальнейшем производился забор венозной крови в количестве 1 мл, центрифугирование, замораживание сыворотки и лабораторная обработка всего массива. Для каждого ребенка определялись показатели титра аутоантител к NMDA-рецепторам и белку S100. Далее детально изучались взаимосвязи между показателями.

Результаты исследования

При рождении, младенцев оценивали по шкале Апгар на первой, пятой и седьмой минутах. На 1 минуте количество баллов от 0–3 составили 45 % обследуемых; 4–6 баллов – 21 %; 7 и выше – 34 % новорожденных. На пятой минуте по шкале Апгар количество баллов от 0–3 баллов, составили 9 %; от 4–6 баллов получили 36 %; и наибольшее количество детей – 55 % составляют сектор от 7 и выше. На 7 минуте 40 детей (85 %) получили 7 баллов и выше; 7 пациентов (15 %) от 4 до 6 баллов (рис. 1).

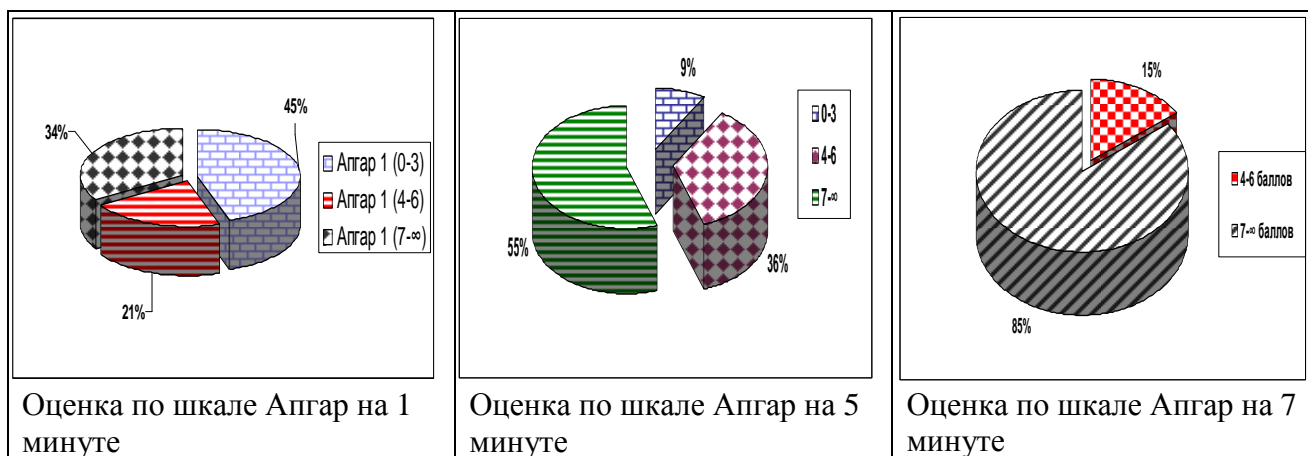


Рис. 1. Оценка по шкале Апгар

По степени тяжести асфиксии данные распределились следующим образом: 45 % обследуемых составили тяжелую степень; 21 % – среднюю степень; 34 % новорожденных составили легкую степень асфиксии. Дыхательная недостаточность (ДН) отмечалась у 33 новорождённых (69 %). ДН 1 степени выявлена в 5 наблюдениях, что составило 10 %. ДН 2 степени определялась у 5 пациентов (10 %), ДН 3 степени была у 23 новорождённых (49 %). Таким образом, дыхательная недостаточность была выявлена у большей части новорожденных, и её основное количество представлено ДН 3 степени (рис. 2).

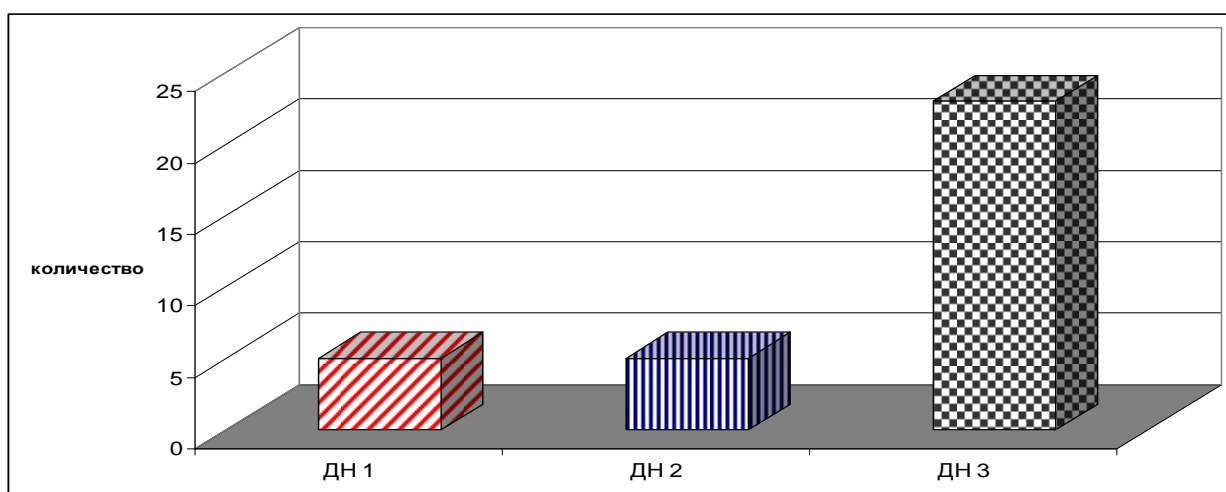


Рис. 2. Распределение по степеням дыхательной недостаточности

31 человек (66 %) были переведены на искусственную вентиляцию легких. Длительность нахождения на ИВЛ составила от 1 до 48 дней в среднем $8,97 \pm 9,03$ дня.

В 23 наблюдениях была выявлена аспирация околоплодных вод (49 %), у 6 пациентов определено наличие отёка лёгких (13 %).

Среди новорождённых 33 ребенка страдали недостаточностью кровообращения (70 %), в 14 наблюдениях констатирована НК1 степени (30 %), у 17 больных – 2 степени (36 %), 2 пациента страдали недостаточностью кровообращения 3 степени (4 %). 4 степень НК в

наблюдениях отмечен не был. Таким образом, основу группы составили пациенты с 1–2 степенью НК.

Неврологические изменения в раннем неонатальном периоде представлены следующим образом: спонтанный генерализованный тремор отмечен у 4 младенцев (9 %), захождение швов черепа отмечено у одного пациента (2 %), расхождение швов выявлено у четырёх младенцев (9 %), что являлось 9 % наблюдений, повышение мышечного тонуса определялось у двух пациентов (4 %), мышечная гипотония отмечена у 44 пациентов (94 %), в том числе тяжелая гипотония (поза лягушки) (43 %). Угнетение рефлексов новорождённых отмечено в 38 наблюдениях (81 %), снижение сухожильных и периостальных рефлексов выявлено у 41 пациента (87 %) от общего числа младенцев, судороги отмечены у трёх новорождённых (6 %), у трех новорожденных отмечено состояние комы (6 %), менингеальные симптомы не выявлялись.

В позднем неонатальном периоде (с 8 по 28 день жизни), динамика неврологических нарушений представлена следующим образом: один ребенок продолжал находиться в состоянии комы (2 %), мышечная гипотония представлена у 31 (67 %) новорожденного, в том числе тяжелая (поза лягушки) (10 %), снижение сухожильных и периостальных рефлексов в динамике представлено у 27 (59 %) детей, угнетение рефлексов новорожденных определялось у 25 (55 %) детей.

По данным нейросонографии в раннем неонатальном периоде (первая неделя жизни): внутричерепные кровоизлияния (субэпендимальные) у 10 человек (23 %), признаки отека вещества головного мозга у 25 человек (55 %), признаки церебральной ишемии у 32 ребенка (70 %). В позднем неонатальном периоде (с 8 по 28 день жизни): вентрикулодилатация боковых желудочков в 100 % случаев, изменение эхоплотности таламусов – у 14 детей (30 %), субэпендимальные кисты, эпендиматит – у 3 человек (6 %), перивентрикулярные субкортикальные кисты – у 19 человек (40%), мультикистозная энцефаломалиция у одного ребенка (2 %).

pH крови новорождённых при рождении был в пределах от 6,76 до 7,40, в среднем составив $7,111 \pm 0,14$. В позднем неонатальном периоде значения pH колебались от 7,3 до 7,5, в среднем $7,37 \pm 0,59$.

Всем новорожденным был произведен однократный забор венозной крови для определения антител к NMDA-рецепторам и белку S100. Кровь для исследования бралась одновременно с взятием крови для ежедневных биохимических анализов, без дополнительных инвазивных вмешательств.

Обсуждение результатов

В результате лабораторных исследований получены результаты NMDA-теста в пределах от 0,04 до 0,39 оптических единиц (OD), составив в среднем по группе наблюдения ($0,083 \pm 0,079$). Совокупность результатов по диапазону NMDA-теста была разбита на 4 группы: от 0 до 0,05 (у 21 новорожденного – 45 %); от 0,05 до 0,1 (у 13 новорожденных – 28 %); от 0,1 до 0,2 (у 10 новорожденных – 21 %); от 0,2 и выше (у 3 новорожденных – 6 %). Наибольшее количество новорождённых было с концентрацией антител к NMDA-рецепторам в диапазоне от 0 до 0,05.

Антитела к белку S100 получены в диапазоне от 0,003 до 0,435 OD, составив в среднем по группе наблюдения ($0,119 \pm 0,089$). Совокупность результатов теста по белку S100 была разбита на 4 группы: от 0 до 0,05 (у 9 новорожденных – 19 %); от 0,05 до 0,1 (у 17 новорожденных – 36 %); от 0,1 до 0,2 (у 14 новорожденных – 30 %); от 0,2 и выше (у 7 новорожденных – 15 %). Наибольшее количество детей было с концентрацией белка S100 в диапазоне от 0,05 до 0,1.

Новорожденным контрольной группы также производился забор крови для определения уровня антител к NMDA-рецепторам и белку S100. Полученные результаты: уровень антител NMDA рецепторам оказался в диапазоне от 0–0,02 OD, уровень антител к белку S 100 составил от 0–0,003 OD. Для дальнейшей интерпретации результатов были сопоставлены нормальные значения контрольной группы с показателями, полученными в основной группе. Практически все полученные значения уровня антител к белку S 100 выше нормы. Это свидетельствует о том, что белок S 100 является маркером повреждения мозга. В то время как значения титра антител к NMDA-рецепторам ближе к пределам нормальных значений, что говорит об отсроченном образовании антител к NMDA-рецепторам при ишемии.

Методами статистического анализа определены достоверные корреляции между уровнем антител к NMDA-рецепторам и белку S100 в сыворотке крови и клиническими и инструментальными данными матерей и новорождённых. Для NMDA-теста получены 10 взаимных корреляций с показателями: обвитие пуповины, вес ребенка, асфиксия тяжелой степени, дыхательная недостаточность 1 степени, отек легких, патологическая поза, значения билирубина, АСТ. Все достоверные корреляции произошли в диапазонах значений больше нормы (0,05–0,2и выше), при $p < 0,05$ и $0,25 \leq R \leq 0,75$ (умеренная сила корреляции). Для теста к белку S100 получено 16 достоверных корреляций с показателями, характеризующими тяжесть состояния ребенка: низкая оценка на 1 и 5 минутах по шкале Апгар, обвитие пуповины, меконий в околоплодных водах, кома, цианоз кожи новорожденного, вес ребенка, дыхательная недостаточность 2 степени, недостаточность кровообращения 1 степени,

изменения мышечного тонуса, судороги, значение рН крови, значение АСТ. Корреляционные связи выявились во всем числовом диапазоне при $p < 0,05$ и $0,25 \leq R \leq 0,75$ (умеренная сила корреляции).

Показатели, прокоррелировавшие с белком S100, являются тяжелыми проявлениями полиорганной недостаточности острой фазы постгипоксической энцефалопатии. Большое количество коррелятов выявлено с наибольшими числовыми значениями антител к белку S 100. Это доказывает, что белок S 100, являясь структурным белком нейрональных мембран, уже в первые часы воздействия гипоксии, начинает разрушаться, проникать сквозь гематоэнцефалический барьер в кровотоки с последующей активацией иммунной системы и формированием антител к нему.

Для NMDA-теста практически на всем протяжении числовых диапазонов больше корреляций с показателями, характеризующими дыхательные нарушения и приводящими к ним состояниями (отек легких, обвитие пуповины, дыхательную недостаточность I степени, асфиксия тяжелой степени). А поскольку дыхательная недостаточность является одной из основных причин церебральной ишемии, выявление ее в качестве достоверного предиктора можно считать закономерным.

Заключение

Для уменьшения риска рождения детей в асфиксии целесообразно выявлять беременных женщин с высоким риском развития внутриутробной гипоксии, своевременно ее диагностировать, проводить лечебные мероприятия по коррекции выявленных нарушений. Всем новорожденным, родившимся в состоянии асфиксии, необходима адекватная оценка тяжести состояния, комплексный подход к диагностике перинатального поражения ЦНС, включающий: клиническую оценку, нейровизуализационную (мониторинг нейросонографии, по показаниям проведение КТ или МРТ) для оптимального подбора тактики ведения. Для оценки тяжести постгипоксической энцефалопатии возможно исследование определения уровня антител к белку S100 и NMDA-рецепторам как маркерам раннего повреждения мозга. При выявлении высокого титра антител к белку S100 и NMDA-рецепторам у новорожденных, родившихся в асфиксии, вероятны более тяжелые проявления постгипоксической энцефалопатии. Неврологическое сопровождение и терапия в этих случаях должны проводиться более активно.

Список литературы

1. Барашнев Ю. И. Перинатальная неврология. – М.: Триада-Х, 2001. – 638 с.

2. Володин Н. Н., Рогаткин С. О., Медведев М. И. Актуальные проблемы перинатальной неврологии на современном этапе // Журнал неврологии и психиатрии. – 2001. – Т. 101. – № 7. – С. 4–9.
3. Голосная Г. С., Петрухин А. С., Маркевич К. А. и др. Изменение уровня белка S100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 10–15.
4. Лисяный Н. И., Черенько Т. М., Комиссаренко С. В. и др. Определение нейроспецифических белков крови у больных с закрытой черепно-мозговой травмой и их диагностическое значение // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1993. – Т. 93. – № 2. – С. 50–53.
5. Пальчик А. Б., Шабалов Н. П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. – СПб.: Питер, 2009. – 224 с.
6. Скоромец А. А., Дамбинова С. А. и др. Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного мозга // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 5 (27). – С. 15–20.
7. Шабалов Н. П. Асфиксия новорожденных / Н. П. Шабалов, В. К. Ярославский, В. А. Любименко. – М.: МЕДПресс-информ, 2003. – 367 с.
8. Menkes J. H. Child Neurology. – 7th ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
9. Ramesh Agarwal, Ashish Jain, Ashok Deorari, Vinod K. Paul. Post-resuscitation management of asphyxiated neonates // APMS-NICU protocols. – 2007.

Рецензенты:

Иова Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской невропатологии и нейрохирургии, заведующий научно-исследовательской лабораторией инновационных технологий медицинской навигации ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Слюсарь Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нервных болезней и восстановительной медицины с курсом психического здоровья факультета последипломного образования ГБОУ ВПО Тверской государственной медицинской академии МЗ России, г. Тверь.