

М.Г. Девялтовская

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск

С целью разработки способа прогнозирования риска формирования детского церебрального паралича (ДЦП) у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы (ЦНС) проведено

клинико-лабораторное обследование 28 пациентов с ДЦП и формирующимся ДЦП (основная группа) и 19 пациентов с отсутствием ожидаемого нормального физиологического развития (группа сравнения) в возрастной динамике 3, 6, 9 месяцев. Разработанный способ заключается в определении содержания в крови идиотипических аутоантител (АТ1) и антиидиотипических аутоантител (АТ2) к нейроспецифическим белкам: растворимому кальцийсвязывающему белку нервной ткани (S100), глиофибриллярному кислом белку (GFAP), основному белку миелина (ОБМ), фактору роста нервов (ФРН). Повышение уровня АТ1 и АТ2 к нейроспецифическим белкам S100, GFAP, ОБМ и содержание АТ1 и АТ2 к ФРН в пределах возрастной физиологической нормы являются клинико-лабораторными маркерами прогноза риска формирования детского церебрального паралича у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы в возрасте 3-9 месяцев.

Ключевые слова: аутоантитела идиотипические (АТ1), аутоантитела антиидиотипические (АТ2), детский церебральный паралич, нейроспецифические белки, перинатальное поражение центральной нервной системы, прогнозирование, отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития, фактор роста нервов.

M.G.Devyaltovskaya

THE PREDICTION METHOD OF RISK FORMATION OF CEREBRAL PALSY WITH PERINATAL LESION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

The examination was determined in 28 patients with cerebral palsy and with formation of cerebral palsy (study group) and in 19 patients with the absence of expected normal physiological development in 3, 6, 9 and 12 months of age for the elaboration of prediction method of risk formation of cerebral palsy in children with perinatal lesion of central nervous system. The concentration of idiotypical autoantibodies (AT1), antiidiotypical autoantibodies (AT2) of neurospecific proteins: soluble calcium-accepted protein of neural tissue (S100), GFAP, basic myelin protein, nerve growth factor can be determined by this method. Increasing of levels of the AT1 and AT2 of S100, GFAP, basic myelin protein and concentration of AT1 and AT2 of nerve growth factor in normal age physiological limits are the markers of prediction of formation of cerebral palsy in children with perinatal lesion central nervous system in the age of 3-9 months.

Key words: idiotypical autoantibody (AT1), antiidiotypical autoantibody (AT2), cerebral palsy, neurospecific proteins, perinatal lesion of central nervous system, prediction, absence of expected normal physiological development, nerve growth factor.

Одно из ключевых направлений развития современной неврологии - определение ранних маркеров патологических процессов при перинатальных поражениях центральной нервной системы, результатом которых в ряде случаев является детский церебральный паралич (ДЦП) [2, 7, 8].

Детский церебральный паралич – тяжелое инвалидизирующее заболевание нервной системы, возникающее вследствие поражения головного мозга внутриутробно, во время родов или в раннем неонатальном периоде [1, 8, 9, 10]. ДЦП характеризуется выраженными стойкими двигательными, пароксизмальными, когнитивными, речевыми, поведенческими нарушениями [1, 8]. При детском церебральном параличе расстроены не только двигательные, но и постуральные механизмы, которые отвечают за удержание позы. Формируется патологический постуральный стереотип, обуславливающий повышение мышечного тонуса и появление патологической иннервации [1].

Способ прогнозирования развития тяжелых неврологических нарушений у детей первого года жизни с постгипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы разработан Мордовиной Т.Г. [3, 5]. В венозной крови детей 3-6 месяцев определяется уровень лимфоцитов с поверхностными антигенами CD3 + CD4 +, CD3 + CD8 +, CD3 - CD8 +, CD3 + CD56 +, CD3 - CD56 +, CD3 + HLADR +, CD3 - HLADR +, CD3 + CD25 +, CD3 - CD25 +. В сыворотке крови определяется содержание идиотипических

и антиидиотипических антител к белкам нервной ткани S100, GFAP, ОБМ, ФРН. При повышенном содержании лимфоцитов CD3 - CD8 +, CD3 + CD56 +, CD3 - CD56 +, CD3 + HLADR +, CD3 - HLADR +, CD3 + CD25 +, CD3 - CD25 + и пониженном CD3 + CD4 +, CD3 + CD8 +, уровне по меньшей мере двух типов антител 124,25 усл.ед. и выше прогнозируют формирование тяжелых неврологических нарушений. Способ позволяет прогнозировать развитие неврологической патологии в целом.

Целью настоящего исследования является разработка способа прогнозирования риска формирования детского церебрального паралича у детей с перинатальным поражением ЦНС в возрасте 3-9 месяцев.

Пациенты и методы

На базе ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» и учреждений здравоохранения педиатрического профиля Республики Беларусь проведено исследование 47 детей с перинатальным поражением ЦНС в возрастной динамике 3, 6, 9 месяцев. Дети составили 2 группы: 1-я – 28 детей с ДЦП и формирующимся ДЦП; 2-я – 19 детей с отсутствием ожидаемого нормального физиологического развития.

Проведено определение идиотипических аутоантител (АТ1) и антиидиотипических аутоантител (АТ2) к следующим нейроспецифическим белкам: S100 – растворимый кальцийсвязывающий белок нервной ткани; GFAP – глиофибриллярный кислый белок; ОБМ –

основной белок миелина; ФРН - фактор роста нервов. Определение аутоантител к нейроспецифическим белкам проводилось с использованием набора реагентов для полуколичественного определения аутоантител к нейроспецифическим белкам в сыворотке крови «ИФА-НЕЙРО-АТ» [4].

Границы физиологического (нормального) уровня идиотипических аутоантител (АТ1) и антиидиотипических аутоантител (АТ2) в усл. ед. для детей в возрасте до 2 лет представлены в таблице 1.

Таблица 1. Физиологические уровни идиотипических и антиидиотипических аутоантител в зависимости от возраста (усл.ед.)

Возраст	Нормальные уровни антител (усл.ед.)
До 2 мес	55-105
3-6 мес	70-135
7-11мес	80-145
1-2 года	105-155

Если относительные значения показателя иммунореактивности анализируемого образца сыворотки крови с любым из антигенов набора лежат в диапазоне значений, указанных в таблице 1, сыворотка крови не содержит повышенных или пониженных количеств определяемых АТ1 и АТ2.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета программ Statistica 6.1. Применялись параметрические и непараметрические методы вариационной статистики. Для величин, имеющих нормальное распределение, рассчитывались средняя арифметическая (М), стандартное отклонение (SD). Для величин, имеющих распределение, отличное от нормального, рассчитывались медиана (Ме) и интерквартильный размах (Q1; Q3). Для определения статистически значимых количественных различий между группами использовали критерий Стьюдента (t) и Манна-Уитни (U). Различия считались статистически значимыми при величине уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования содержания аутоантител к нейроспецифическим белкам: белку S100, глиально-

му кислому фибриллярному белку (GFAP), основному белку миелина (ОБМ), фактору роста нервов (ФРН) у исследуемых детей в возрасте 3, 6, 9 месяцев представлены в таблицах 2, 3, 4 соответственно.

Данные, приведенные в таблицах 2, 3, 4, показывают, что у детей с ДЦП и формирующимся ДЦП (основная группа) относительно младенцев с отсутствием ожидаемого нормального физиологического развития (группа сравнения) наблюдается статистически достоверное повышение концентрации аутоантител к нейроспецифическим белкам S100, GFAP и ОБМ в возрасте 3, 6, 9 месяцев ($p < 0,001$).

При анализе содержания аутоантител к фактору роста нервов установлено, что содержание идиотипических и антиидиотипических аутоантител к ФРН в крови пациентов основной группы и группы сравнения находилось в пределах возрастной нормы. Отсутствие у младенцев с ДЦП и формирующимся ДЦП значимого повышения аутоантител к ФРН свидетельствует о дисбалансе компенсаторно-приспособительных реакций и отсутствии реакции нейротрофического фактора на деструкцию нервной ткани у пациентов с ДЦП [6].

Заключение

Способ прогнозирования риска формирования детского церебрального паралича у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы в возрасте 3-9 месяцев заключается в определении идиотипических аутоантител (АТ1) и антиидиотипических аутоантител (АТ2) к нейроспецифическим белкам: растворимому кальцийсвязывающему белку нервной ткани (S100), глиофибрилярному кислому белку (GFAP), основному белку миелина (ОБМ), фактору роста нервов (ФРН).

Повышение уровня АТ1 и АТ2 к нейроспецифическим белкам S100, GFAP, ОБМ и содержание АТ1 и АТ2 к ФРН в пределах возрастной физиологической нормы являются клинко-лабораторными маркерами прогноза риска формирования детского церебрального паралича у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы в возрасте 3-9 месяцев.

Литература

1. Гузева, В.И. Руководство по детской неврологии. / В.И. Гузева // С.-Петербург, изд-во «Фолиант». – 2004. – С.160.

Таблица 2. Содержание аутоантител к нейроспецифическим белкам (усл. ед.) в сыворотке крови исследуемых детей в возрасте 3 месяца Ме (Q1; Q3)

Показатели	Группы и количество детей		U; t	p
	1-ая группа (n=28)	2-ая группа (n=19)		
1	2	3	4	5
S100 (АТ1)	114,45 (91,49; 156,30) *	67,29 (55,29; 78,99) *	U=95,0	p=0,000166
S100 (АТ2)	123,10 (98,24; 185,71) *	70,67 (59,90; 85,73) *	U=91,0	p=0,000117
GFAP (АТ1)	144,31 (107,17; 81,54) *	77,67 (66,42; 97,09) *	U=81,0	p=0,000048
GFAP (АТ2)	148,10 (103,01; 182,34) *	78,14 (65,11; 91,78) *	U=84,0	p=0,000063
ОБМ (АТ1)	139,55 (103,50; 222,82) *	72,55 (60,55; 93,41) *	U=75,50	p=0,000029
ОБМ (АТ2)	148,10 (103,01; 182,34) *	70,23(62,49;101,49) *	U=87,0	p=0,000082
ФРН (АТ1)	124,21 (107,31; 183,70) *	78,46 (61,58; 85,44) *	U=72,5	p=0,000021
ФРН (АТ2)	114,23 (100,85; 161,58) *	67,06 (57,42; 84,07) *	U=77,0	p=0,000033

Примечание: *-различия между группами достоверны при $p < 0,001$.

Таблица 3. Содержание аутоантител к нейроспецифическим белкам (усл. ед). в сыворотке крови исследуемых детей в возрасте 6 месяцев Me (Q1; Q3)

Показатели	Группы и количество детей		U; t	p
	1-ая группа (n=28)	2-ая группа (n=19)		
1	2	3	4	5
S100 (AT1)	117,64 (95,11; 153,09) *	64,74 (54,98; 79,16) *	U=54,0	p=0,000004
S100 (AT2)	131,71 (92,75; 172,34) *	64,3 (58,6; 99,36) *	U=67,0	p=0,000016
GFAP (AT1)	146,01 (104,28; 173,16) *	75,34 (62,70; 102,47) *	U=63,0	p=0,000011
GFAP (AT2)	142,62 (108,25; 192,66) *	72,32 (62,13; 94,78) *	U=52,0	p=0,000004
ОБМ (AT1)	142,44 (100,53;209,26) *	70,34 (54,85; 99,56) *	U=47,0	p=0,000002
ОБМ (AT2)	147,795 (113,21; 183,56) *	65,78 (63,20; 98,70) *	U=46,0	p=0,000002
ФРН (AT1)	132,02 (111,62; 180,77) *	68,87 (56,87; 84,56) *	U=39,0	p=0,000001
ФРН (AT2)	127,34 (100,57; 170,69)*	66,15 (52,11; 89,87) *	U=41,0	p=0,000001

Примечание: *-различия между группами достоверны при $p < 0,001$.

Таблица 4. Содержание аутоантител к нейроспецифическим белкам (усл. ед). в сыворотке крови исследуемых детей в возрасте 9 месяцев (M+SD) или Me (Q1; Q3)

Показатели	Группы и количество детей		U; t	P
	1-ая группа (n=28)	2-ая группа (n=19)		
1	2	3	4	5
S100 (AT1)	124,7 (103,21; 170,15)*	65,25±17,94*	U=55,0	p=0,000004
S100 (AT2)	145,72 (103,32; 189,78)*	68,08 (54,12; 78,83) *	U=47,0	p=0,000002
1	2	3	4	5
GFAP (AT1)	144,76 (109,21; 192,51)*	72,15 (58,57; 86,43) *	U=58,0	p=0,000005
GFAP (AT2)	137,49 (111,27; 204,12)*	76,03 (59,01; 86,67) *	U=49,0	p=0,000002
ОБМ (AT1)	127,43 (109,12; 228,51)*	71,51 (54,61; 89,77) *	U=63,0	p=0,000008
ОБМ (AT2)	152,69 (104,56; 184,5)*	70,33 (58,61; 86,62) *	U=70,0	p=0,000017
ФРН (AT1)	126,85 (109,44; 186,57)*	77,33 (59,09; 84,22) *	U=68,0	p=0,000014
ФРН (AT2)	115,71 (108,43; 166,0)*	71,06 (54,93; 82,17) *	U=61,0	p=0,000007

Примечание: *-различия между группами достоверны при $p < 0,001$.

2. Девялтовская, М.Г. Применение нейровизуализирующих методов в ранней диагностике детского церебрального паралича / М.Г. Девялтовская // Медицинский журнал. – 2012. – №3. – С. 42–44.
3. Мордовина, Т.Г. Особенности показателей иммунитета у детей первых двух лет жизни с неврологической патологией вследствие перинатальной гипоксии–ишемии: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Т.Г. Мордовина // Минск, 2009. – 95 л.
4. Морозов, С.Г. Инструкция по применению набора реагентов для полуколичественного определения идиотипических и антиидиотипических антител к нейроантигенам в сыворотке крови (ИФА–НЕЙРО–АТ) / С.Г. Морозов, Б.Б. Гнеденко // М. – 2004. – 10 с.
5. Патент РБ № 14715, G 01N 33/53, A 61B 5/00, 2011, бюл. № 4. – С. 132–133.

6. Полетаев, А.Б. Клиническая и лабораторная иммунология / А.Б. Полетаев // М. – 2007. – С. 180.
7. Семенов, А. С. Иммунопатологические и патофизиохимические аспекты патогенеза перинатального поражения мозга / А. С. Семенов, А. В. Скальный // Санкт–Петербург, «Наука», 2009. – С. 367.
8. Семенова, К. А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и с детским церебральным параличом / К. А. Семенова – М., 2007. – С. 612.
9. Vries, L.S., Haastert I.C., Benders M.J., Groenendaal F. Myth: cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging // Semin Fetal Neonatal Med. 2011 Oct;16(5):279–287.
10. Msall, M.E., Limperopoulos C., Park J.J. Neuroimaging and cerebral palsy in children // Minerva Pediatr. 2009 Aug;61(4):415–24.– 2012. – №3. – С. 42–44.