

На правах рукописи

Красноруцкая Ольга Николаевна

**НЕЙРОВАСКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ
В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ,
ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРИНАТАЛЬНУЮ ГИПОКСИЮ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Леднева Вера Сергеевна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Голосная Галина Станиславовна

Официальные оппоненты:

Таранушенко Татьяна Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;

Самсонова Татьяна Вячеславовна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, заведующий отделением медицинской реабилитации детей с нарушениями функций центральной нервной системы ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России;

Ледяйкина Людмила Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева».

Ведущая организация: ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России.

Защита состоится «17» сентября 2019 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.071.01 ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, улица Баррикадная, дом 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, улица Беломорская, дом 19/2 и на сайте <http://www.rmario.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2019г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Зыков Валерий Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Перинатальная гипоксия остается актуальной проблемой современной педиатрии и занимает первое место в структуре перинатальной патологии (Горбачев Г.Э., 2017).

Установлено, что последствия гипоксического перинатального поражения являются индикаторами состояния здоровья ребенка не только на первом году жизни, но и в другие возрастные периоды (Горячева Т.Г., 2016, Немкова С.А., 2016, Chalak L.F., 2014, Calabrese F., 2014). Значимыми последствиями перенесенной перинатальной гипоксии являются нарушения нервно-психического развития, определяющиеся структурно-функциональным неврологическим дефицитом (86%), и двигательные нарушения (36%) различной степени выраженности (Баранова Т.Е., 2014, Заваденко Н.Н., 2016). Возможна декомпенсация резидуально-органического фона, возникновение аффективных нарушений и в ряде случаев – инвалидизация детей (Ледяйкина Л.В., 2015, Немкова С.А., 2017).

Современная диагностика последствий перинатального гипоксического поражения ЦНС у детей представлена многообразием неинвазивных инструментальных методов (Афанасьева Т.М., 2016, Смирнов И.Е., 2016). Ведется поиск диагностически значимых биомаркеров гипоксически-ишемических состояний, позволяющих оценивать степень поражения ЦНС на начальных этапах, эффективность проводимой терапии и прогноз нарушений развития у детей (Голосная Г.С., 2018, Плахотников С.В., 2016, Созаева Д.И., 2016). Именно биохимические маркеры позволяют оценить выраженность повреждений головного мозга новорожденного при гипоксии для предотвращения или уменьшения формирования инвалидизирующей патологии посредством своевременной патогенетически обоснованной терапии (Беляева И.А., 2015, Burger D.I., 2012, Dixon B.J., 2015).

Ведущими маркерами повреждений эндотелия сосудистого русла головного мозга, вызванных гипоксически-ишемическими факторами, являются гомоцистеин (ГЦ) и ангиотензин II (АТII) (Афанасьева Т.М., 2016, Блинов Д.В., 2016, Шабалина Ю.В., 2017). Высокие концентрации ГЦ потенцируют повышение уровней АТII в крови, что усиливает цитотоксическое воздействие на эндотелий и мышечную стенку сосудов, приводит к повышению продукции простаноидов и усилению ангиоспазма.

В свою очередь высвобождение вазоактивных маркеров сопровождается нарушениями метаболизма нейронов и снижением регенераторного потенциала астроцитарной глии, что определяется вариабельностью белка S100A1B и фактора роста нервов (NGF) (Meyer S., 2016; Plotkin J.L., 2017).

Оценка уровня физического и психомоторного развития детей позволяет достаточно полно представить последствия перинатальных гипоксических повреждений ЦНС. Большая изменчивость темпов развития ребенка

определяется сложными взаимодействиями генетически детерминированной норма-реакции с многообразными внешними воздействиями, что значительно затрудняет своевременное выявление последствий перинатального поражения ЦНС (Касян С.Н., 2014, Никитина В.В., 2016).

В связи с этим актуальной проблемой представляется создание оригинальной персонифицированной системы ранней диагностики последствий перинатального гипоксическо-ишемического поражения ЦНС различной степени тяжести.

Степень разработанности проблемы

В научной литературе все еще недостаточно отражены исследования последствий гипоксическо-ишемических перинатальных поражений ЦНС у детей. Между тем данная проблема является актуальной, так как нет согласованности между специалистами в выборе диагностических биомаркеров в качестве прогностических критериев, отражающих структурно-функциональные повреждения ЦНС, зависимость тяжести их состояния от сроков начала лечения, его продолжительности и формы контроля эффективности. Мало изучены патогенетические процессы перинатального поражения ЦНС, их связь с функциональной активностью эндотелия и метаболическими нарушениями компонентов нервной ткани в восстановительном периоде, что не позволяет осуществлять своевременную диагностику возможных клинических проявлений нарушений психомоторного развития.

Таким образом, раннее выявление последствий перинатальных постгипоксических поражений ЦНС у детей первого года жизни является важной медицинской проблемой.

Цель исследования

Установить закономерности изменений нейроваскулярных биохимических маркеров у детей, перенесших перинатальную гипоксию, для оптимизации диагностики и мониторинга нарушений их физического и психомоторного развития.

Задачи исследования

1. Изучить особенности нарушений физического и психомоторного развития у детей первого года жизни в зависимости от факторов риска, структуры и степени выраженности клинических проявлений последствий перинатального поражения ЦНС.
2. Установить диагностическую значимость нейроваскулярных биохимических маркеров в зависимости от выраженности последствий перинатальной гипоксии.

3. Создать персонифицированный алгоритм интеллектуальной системы поддержки принятия решения для оценки степени тяжести поражения ЦНС на основе показателей нейроваскулярных биохимических маркеров.
4. Оценить эффективность терапии последствий перинатальной гипоксии у детей первого года жизни по динамике содержания нейроваскулярных биохимических маркеров.
5. Определить прогностическую значимость нейроваскулярных биохимических маркеров у детей, перенесших перинатальную гипоксию.

Научная новизна

Сформированы референсные диапазоны нейроваскулярных биохимических маркеров, позволяющие определять степень нарушений психомоторного развития и формировать прогностический алгоритм оценки тяжести перинатального поражения ЦНС у детей первого года жизни на амбулаторно-поликлиническом уровне оказания медицинской помощи.

Доказано, что диагностика последствий гипоксических поражений ЦНС определяется изменением концентрации биомаркеров эндотелиальной дисфункции (гомоцистеина, ангиотензина II) и нейропластичности (белка S100A1B, фактора роста нервов) в зависимости от степени тяжести последствий перинатального поражения ЦНС и возраста (1-3 и 4-6 месяцев) у детей. Такой подход позволяет использовать данные лабораторные показатели для выбора патогенетически обоснованной терапии и прогнозировать неблагоприятные проявления патологии даже при отсутствии клинических симптомов.

Установлено, что тяжесть последствий перинатальных поражений ЦНС у детей первого года жизни определяется выраженностью нарушений психомоторного развития, показателями шкал оптимальности течения беременности и родов, динамикой содержания биомаркеров эндотелиальной дисфункции и нейропластичности, что в восстановительном периоде проявляется различными изменениями оценок физического развития детей.

Определен патогенез перинатальных поражений ЦНС у детей в разные возрастные периоды (1–3 мес. и 4–6 мес.), что позволяет оптимизировать выбор фармакологической терапии для коррекции последствий гипоксических поражений ЦНС у детей первого года жизни.

Показано, что у пациентов с перинатальными поражениями ЦНС динамика содержания нейроваскулярных биомаркеров позволяет контролировать эффективность персонифицированной терапии на молекулярном уровне и прогнозировать возможность обратимости нарушений психомоторного развития в восстановительном периоде.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказана диагностическая значимость нейроваскулярных факторов как маркеров нарушений метаболизма в нервной ткани и маркеров эндотелиальной дисфункции, что позволяет оптимизировать диагностику и коррекцию последствий перинатальных гипоксических поражений ЦНС у детей первого года жизни.

Определены закономерности изменчивости нейроваскулярных биомаркеров при различных последствиях перинатального поражения ЦНС у детей.

Модернизировано определение выраженности последствий перинатальной гипоксии (балльная оценка ШОТБ и ШОТР; ИМТ, Z-оценка физического развития детей по массе и длине тела; особенностей психомоторного развития).

Установлены закономерности проявлений последствий перинатальных поражений ЦНС и их связи с индексом социальных факторов шкалы оптимального течения беременности (ШОТБ) и показателями шкалы оптимального течения родов (ШОТР).

Определены значимые патогенетические механизмы перинатальных поражений ЦНС у детей первого года жизни с выделением ведущих факторов (эндотелиальной дисфункции, нарушения нейропластичности), что позволяет оптимизировать диагностику, коррекцию и прогнозирование характера синдромных поражений и нарушений психомоторного развития.

Разработаны и внедрены компьютерная программа «Анализ последствий перинатального поражения нервной системы» (свидетельство о государственной регистрации № 2018663264 от 24.10.2018 г.); патент на способ диагностики степени выраженности неврологического дефицита у детей раннего возраста (патент RU2668528 C1 от 01.10.2018 г.). Зарегистрирована база данных «Клинико-лабораторная оценка неврологического дефицита в детском возрасте» (свидетельство о государственной регистрации № 2017621338 от 21.11.2017 г.).

Определены референсные диапазоны значений белка S100A1B в пределах 156,1–195,3 пг/мл, фактора роста нервов 16,86–21,34 пг/мл, гомоцистеина 4,34–6,12 мкмоль/мл, ангиотензина II 0,087–0,169 нг/мл, что позволило повысить качество диагностики последствий перинатальных поражений ЦНС у детей.

Создан алгоритм принятия решения для быстрой диагностики степени тяжести последствий гипоксически-ишемического поражения ЦНС у детей в возрасте до 6 месяцев в амбулаторно-поликлинических условиях.

Представленные значения биомаркеров гомоцистеина и фактора роста нервов позволяют использовать их как предикторы синдромального проявления последствий поражения центральной нервной системы у детей первого года жизни и их возможных исходов.

Методология и методы исследования

При выполнении диссертации проведен анализ современных российских и зарубежных источников, охватывающих различные стороны нейрохимических аспектов патогенеза гипоксически-ишемических поражений головного мозга с учетом значения различных нейроваскулярных биомаркеров. Особое внимание уделялось анализу широкого спектра патогенетических факторов, оказывающих влияние на развитие последствий перинатальной гипоксии у детей первого года жизни. Были использованы методы сбора и обработки медицинской документации и проспективное наблюдение за 466 детьми раннего возраста с различной тяжестью проявлений последствий перинатальных поражений ЦНС. Обработка полученных данных проводилась статистическими методами с применением пакета программ SPSS Statistics 20.0. (StatSoft.Inc).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Доказано, что установленные референсные значения сывороточных концентраций нейроваскулярных биомаркеров (гомоцистеина, ангиотензина II, белка S100A1B, фактора роста нервов) диагностически значимы для ранней оценки последствий перинатальных поражений ЦНС у детей раннего возраста, обоснования оптимального выбора препаратов с нейро- и/или вазопротекторным действием.
2. Установлено, что повышение уровней гомоцистеина и ангиотензина II определяют проявление эндотелиальной дисфункции сосудистого звена нейроваскулярной единицы ЦНС как ведущего механизма реализации патогенных эффектов перинатальной гипоксии у детей в возрасте 1–3 месяцев.
3. Выявлено, что снижение значений белка S100A1B и фактора роста нервов в сочетании с повышенной концентрацией гомоцистеина у детей в возрасте 4–6 месяцев, перенесших перинатальное поражение ЦНС, указывают на преобладание нейродистрофических процессов на фоне ранее сформированной сосудистой дисфункции.
4. Патогенетический подход в терапии пациентов, основанный на взаимосвязях уровней сывороточных концентраций нейроваскулярных биомаркеров (гомоцистеина, ангиотензина II, белка S100A1B, фактора роста нервов) и тяжести последствий перинатальных поражений ЦНС, обеспечивает уменьшение частоты тяжелого полисиндромного поражения ЦНС и степени выраженности нарушений психомоторного развития в возрасте 9-12 мес. по сравнению со стандартными схемами терапии.

Степень достоверности полученных результатов

Теория исследования построена на основе расширенного анализа спектра патогенетических биомаркеров, оказывающих влияние на развитие последствий перинатальной гипоксии у детей первого года жизни с учетом опосредованного проявления нейротоксичности гомоцистеина и ангиотензина II. Практическое состояние проблемы определено тем, что симптомы повреждений ЦНС на первом году жизни ребенка проявляются не сразу после рождения, а спустя несколько месяцев и чаще в виде неспецифических симптомокомплексов.

Основные результаты диссертации базируются на большой выборке обследованных детей и данных современной инструментально-лабораторной диагностики. В работе проведено сравнение полученных авторских данных и данных, представленных в независимых источниках. При этом использованы оптимизированные методы сбора и обработки информации, в том числе применение статистического аппарата анализа качества моделей (ROC-анализ) в соответствии с целью и задачами исследования.

Апробация работы

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России (протокол №6 от 14 декабря 2018 года), одобрена локальным независимым этическим комитетом (19 октября 2013 года протокол №6). Основные положения работы доложены и обсуждены на: XV Восточно-европейской конференции, посвященной памяти Л.Р. Зенкова «Эпилепсия, клиническая нейрофизиология и неврология. Зенковские чтения» (Ялта–Гурзуф, 2013), Международной научно-практической конференции «Эволюция современной науки» (Уфа, 2015), Международной научно-практической конференции «Перспективы науки и образования» (Тамбов, 2016), II Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (Смоленск, 2016), Всероссийской конференции с международным участием «Окислительный стресс в психиатрии и неврологии» (Санкт-Петербург, 2016), VII Балтийском конгрессе по детской неврологии (Санкт-Петербург, 2017).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы опубликованы в учебно-методическом пособии для педиатров, неврологов, врачей общей практики «Нервно-психическое развитие детей» (Воронеж, 2014) и применяются в работе БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №1», БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №7», ООО «Центр современной педиатрии», ОГБУЗ БО «ГДП №3 г. Старого Оскола», ООО Многопрофильная клиника

«СитиКлиник» г. Москва. Программа прогнозирования «Анализ последствий перинатального поражения нервной системы» (свидетельство о государственной регистрации № 2018663264 от 24.10.2018 г.) активно применяется в работе ООО «Центр современной педиатрии» и ООО Многопрофильная клиника «СитиКлиник» г. Москвы. Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедрах факультетской педиатрии, кафедре педиатрии ИДПО, поликлинической терапии ФГБОУ ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России. Автором получен патент на способ диагностики степени выраженности неврологического дефицита у детей раннего возраста (патент RU 2668528 С1 от 01.10.2018). На основании результатов исследования создана база данных «Клинико-лабораторная оценка неврологического дефицита в детском возрасте» (свидетельство о государственной регистрации № 2017621338 от 21.11.2017 г.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 35 печатных работ, в том числе 16 – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендуемых ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, из них 6 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования; получены два свидетельства и патент на изобретение Российской Федерации.

Личный вклад автора

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах планирования и проведения диссертационной работы: научно-информационный поиск, клиническое обследование больных, заполнение первичной документации, рассмотрение клинических, лабораторных, инструментальных данных и их статистический анализ. Самостоятельно проведено научное обобщение результатов, формулирование закономерностей, выводов, практических рекомендаций и всех опубликованных материалов по теме диссертации. Представлены новые подходы к раскрытию значимых сторон патогенеза и терапии последствий перинатальных поражений ЦНС у детей. Определены способы прогнозирования нарушений развития детей, перенесших перинатальную патологию.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертация соответствует формуле специальности 14.01.08 Педиатрия, медицинские науки и областям исследования: №1 «Рост, физическое, половое и нервно-психическое развитие, состояние функциональных систем ребенка» и

№2 «Физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста».

Согласно этим пунктам в диссертации дана оценка показателей физического развития (длина тела, масса тела, ИМТ) у репрезентативной выборки детей до 1 года, перенесших перинатальную гипоксию, с использованием LMS-метода и расчетом Z-оценок по методике ВОЗ.

Установлены закономерности взаимосвязей степени тяжести последствий перинатальных поражений ЦНС с изменениями продукции нейроваскулярных биохимических маркеров у детей первого года жизни, что отражает изменчивость биомаркеров эндотелиального и нейроглиального компонентов и их диагностическую значимость при анализе влияния последствий постгипоксических поражений нервной системы у детей на их физическое и психомоторное развитие.

Доказано, что первый возрастной период (1–3 мес.) характеризуется снижением нейрональных потерь и уменьшением выраженности неврологических расстройств, что особенно важно для своевременной диагностики нарушений психомоторного развития, а во втором возрастном периоде (4–6 мес.) формируются нейродистрофические процессы, что определяет широкую клиническую картину неврологических симптомов у детей.

Впервые разработана программа оценки тяжести последствий перинатального поражения ЦНС у детей на основе оптимизированных лабораторных показателей биохимических эквивалентов нейрососудистого дисбаланса.

Автором разработан дифференцированный подход в назначении средств, стимулирующих метаболические процессы в нервных клетках, вазотропных препаратов и нейротропных соединений, стимулирующих процессы памяти и обучения.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 237 страницах текста, содержит 49 таблиц и 53 рисунка, состоит из введения и 3 глав собственных исследований. Работа завершается заключением, выводами и практическими рекомендациями. В списке литературы приведено 396 источников, из них 234 отечественных и 162 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач было проведено исследование на базе педиатрического отделения №3 (для детей раннего возраста) корпус III БУЗ ВО «Воронежская городская детская клиническая больница №1» и БУЗ ВО «Воронежская клиническая городская поликлиника №1».

Все обследуемые подтвердили свое участие в исследовании посредством подписания добровольного информированного согласия.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Исследование проводилось в 3 этапа:

I этап заключался в наборе больных детей и их обследовании в рамках поставленных задач. Была дана оценка структуры перинатальной патологии, определены ведущие факторы риска в развитии и динамике клинических проявлений последствий перинатальных поражений ЦНС. Проводилось формирование групп, определение маркеров эндотелиальной дисфункции, нейротрофических показателей у больных детей.

II этап был представлен анализом полученных данных, разработкой диагностических критериев оценки нейроваскулярных биохимических маркеров, выделением групп риска по их неблагоприятному течению. Осуществлялась разработка и применение патогенетически обоснованных схем терапии.

На III этапе был проведен анализ катamnестических данных пациентов, которые систематически наблюдались одним и тем же педиатром и неврологом в динамике в течение первого года жизни, получали неоднократное клинико-функциональное обследование и лечение. Обоснован прогноз заболевания и применение патогенетически обоснованной медикаментозной терапии.

Было обследовано 466 детей в возрасте от 1 до 6 мес., из них мальчиков – 242 (52%), девочек – 224 (48%). Все обследованные дети были распределены на 7 групп в зависимости от возраста (первая возрастная группа – 1–3 мес. и вторая возрастная группа – 4–6 мес.) и тяжести поражений ЦНС (легкие, средние и тяжелые): легкие поражения ЦНС были выявлены у 122 (36%) детей (1–3 мес. – 60, 4–6 мес. – 62), поражения средней тяжести – у 118 (35%) детей (1–3 мес. – 58, 4–6 мес. – 60) и тяжелые поражения ЦНС – у 96 (29%) детей (1–3 мес. – 45, 4–6 мес. – 51). Из исследования были исключены 47 детей, так как имели не гипоксическую форму перинатального поражения нервной системы и не могли составить достоверные группы для дальнейшей оценки нейроваскулярных биомаркеров. Референтную группу составили 83 ребенка того же возраста.

Выбор детей указанных возрастных групп был обусловлен тем, что первый возрастной период (1–3 мес.) характеризуется повышением роли глиального компонента нервной системы, направленного на снижение патологических процессов в нейронах, и уменьшением выраженности неврологических расстройств, что особенно важно для своевременной диагностики нарушений психомоторного развития ребенка, а второй возрастной период (4–6 мес.) характеризуется нейродистрофическими процессами со снижением глиальной реактивности, нарушением взаимодействия различных областей мозга, что определяет более широкую клиническую картину неврологических симптомов (Mattei D. et al, 2019).

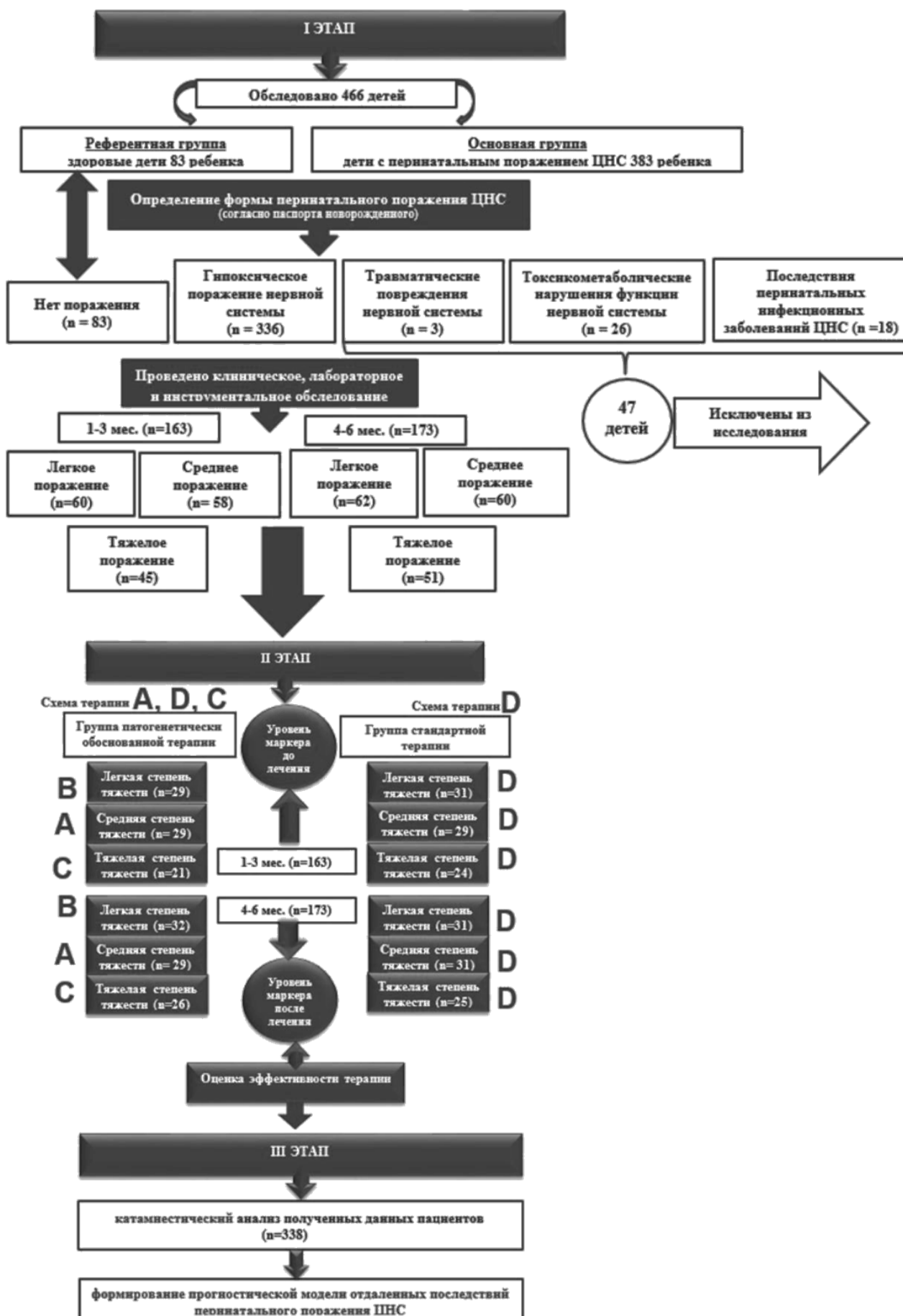


Рисунок 1. Дизайн исследования

Критериями включения пациентов в исследование являлись: жалобы родителей на повышенную плаксивость ребенка, нарушение у него сна, метеочувствительность, функциональные нарушения кишечника и др.; перенесенная перинатальная патология ЦНС в анамнезе; клинически установленные последствия перинатального поражения ЦНС; возраст от 1 до 6 мес. включительно.

Обязательным условием включения пациентов в референтную группу явилось отсутствие патологии ЦНС. Во всех случаях проводился анализ паспортов новорожденных и клинических карт, подробный опрос родителей и родственников пациентов, что позволило изучить наследственный, семейный, социальный анамнез, наличие экологических, производственных вредностей и вредных привычек.

Объективное исследование пациента. Для оценки факторов риска и динамики клинических проявлений последствий перинатального поражения нервной системы проводилось исследование соматического здоровья женщин, репродуктивного и гинекологического анамнеза, особенностей течения и осложнений беременности и родов по шкале оптимального течения беременности (ШОТБ) и шкале оптимального течения родов (ШОТР) (Пальчиков А.Б., Шабалов Н.П., 2009). Учитывалось число баллов по шкале Апгар при рождении ребенка.

Степень тяжести последствий перинатальных поражений ЦНС устанавливалась на основании осмотра невролога и оценки неврологического статуса ребенка, по результатам которых формировался перечень доминирующих клинических симптомов у пациентов по выраженности степени тяжести поражения ЦНС.

Оценку физического развития пациентов проводили сравнительным анализом со стандартами ВОЗ, на основе Z-оценок. Расчет Z-оценок выполнялся по методике ВОЗ с использованием программы WHO AnthroPlus (для массы тела, длины тела и ИМТ), что позволило обеспечить однородность сравниваемых групп пациентов по полу и возрасту и выбранным критериям. Полученные данные Z-оценки соотносились следующим образом: при нахождении Z-оценки ребенка в промежутке $[0,672; 0,676]$ диагностировали «нормальное» (по ВОЗ) физическое развитие; Z-оценка в диапазоне $[-1,28; 0,672]$ и $(0,676; 1,28]$ определяла физическое развитие «ниже среднего» и «выше среднего» (по ВОЗ) соответственно; физическое развитие оценивали как «низкое» (по ВОЗ) при значении Z-оценки в пределах $[-1,89; -1,28]$, а «высокое» (по ВОЗ) – в диапазоне $[1,28; 1,89]$; «очень низкое» и «очень высокое» (по ВОЗ) физическое развитие определялось при Z-оценке, принадлежащей интервалам $(-\infty; -1,89]$ и $(1,89; +\infty)$ соответственно.

Психомоторное развитие ребенка оценивалось количественным методом по шкале возрастного развития (Журба Л.Т., Мастюкова Е.М., 1981). Выбор шкалы определялся наличием определенного «балльного коридора» (от 0 до 3 баллов), что позволяло оценить как доношенного, так и недоношенного ребенка в каждом возрастном периоде. Оптимальная оценка по шкале возрастного

развития соответствует 30 баллам. Распределение детей по выраженности нарушений психомоторного развития составило: 30–27 баллов – референтная группа, 26–22 балла – легкая степень, 21–14 баллов – средняя степень и менее 13 баллов – тяжелая степень нарушений психомоторного развития.

Количественный анализ нейроваскулярных маркеров осуществляли с использованием метода твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). В условиях процедурного кабинета в пробирки Vacuette и Greiner bio-one (Австрия) проводился забор венозной крови (3–5 мл) в момент поступления ребенка на обследование в стационар и при выписке из него и при плановом осмотре участковым педиатром для референтной группы детей. Образцы крови центрифугировали, сыворотку хранили при -20°C не более 30 дней до проведения анализа биомаркеров. Для определения уровня гомоцистеина (ГЦ) использовали специальную тест-систему для количественного определения общего L-ГЦ в человеческой сыворотке крови («БиоХимМак», РФ). Для определения содержания человеческого фактора роста нервов (NGF) применяли иммуноферментные наборы («БиоХимМак», РФ). Изменения уровней белка S100A1B определяли иммуноферментным анализом в системе COBAS («БиоХимМак», РФ). Определение уровня ангиотензина (АП) производилось тест-системой иммуноферментного анализа BCM Diagnostics («БиоХимМак», РФ).

Статистические методы исследования. Все полученные данные вносились в специально разработанные карты. Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics 20.0. (StatSoft.Inc). Значения биохимических маркеров в выборке имели распределение, отличное от нормального ($p < 0,05$ по критерию Шапиро-Уилка), поэтому при статистическом анализе были использованы непараметрические методы. Для сравнения средних значений количественных признаков двух независимых выборок использовался критерий рангов Манна-Уитни, а для сравнения трех и более независимых групп – H-тест по методу Краскела-Уоллеса. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки различий средних в двух группах связанных признаков использовался критерий Уилкоксона. Для выявления связи между двумя переменными использовался корреляционный анализ Спирмена. Оценка прогностической силы и анализ чувствительности и специфичности биохимических маркеров в отношении определения степени тяжести последствий перинатального поражения, а также отдаленных последствий были проведены с помощью ROC-анализа.

Методы лечения. Пациенты всех групп (кроме референтной) получали традиционную курсовую реабилитационную терапию, предусматривающую медикаментозное и немедикаментозное лечение (табл.1).

Для патогенетического обоснования применения медикаментозной терапии в зависимости от уровня и вида нейроваскулярного маркера, а также оценки ее эффективности, пациенты основной группы были распределены на две подгруппы: подгруппа стандартной терапии – больные, получавшие

лечение в соответствии с клиническими проявлениями, и подгруппа патогенетической терапии – больные, получавшие лечение в соответствии с ведущим на данный момент клиническим синдромом и вариабельностью типа маркера (рис. 2).

Таблица 1

Распределение назначенных схем терапии в исследовании

Легкие поражения (n)		Средние поражения (n)		Тяжелые поражения (n)	
ПТ	СТ	ПТ	СТ	ПТ	СТ
Дети в возрасте 1–3 мес.					
схема В (n=29)	схема D (n=31)	схема А (n=29)	схема D (n=29)	схема С (n=21)	схема D (n=24)
Дети в возрасте 4–6 мес.					
схема В (n=32)	схема D (n=31)	схема А (n=29)	схема D (n=31)	схема С (n=26)	схема D (n=25)

Условные обозначения: ПТ – патогенетическая терапия, СТ – стандартная терапия.

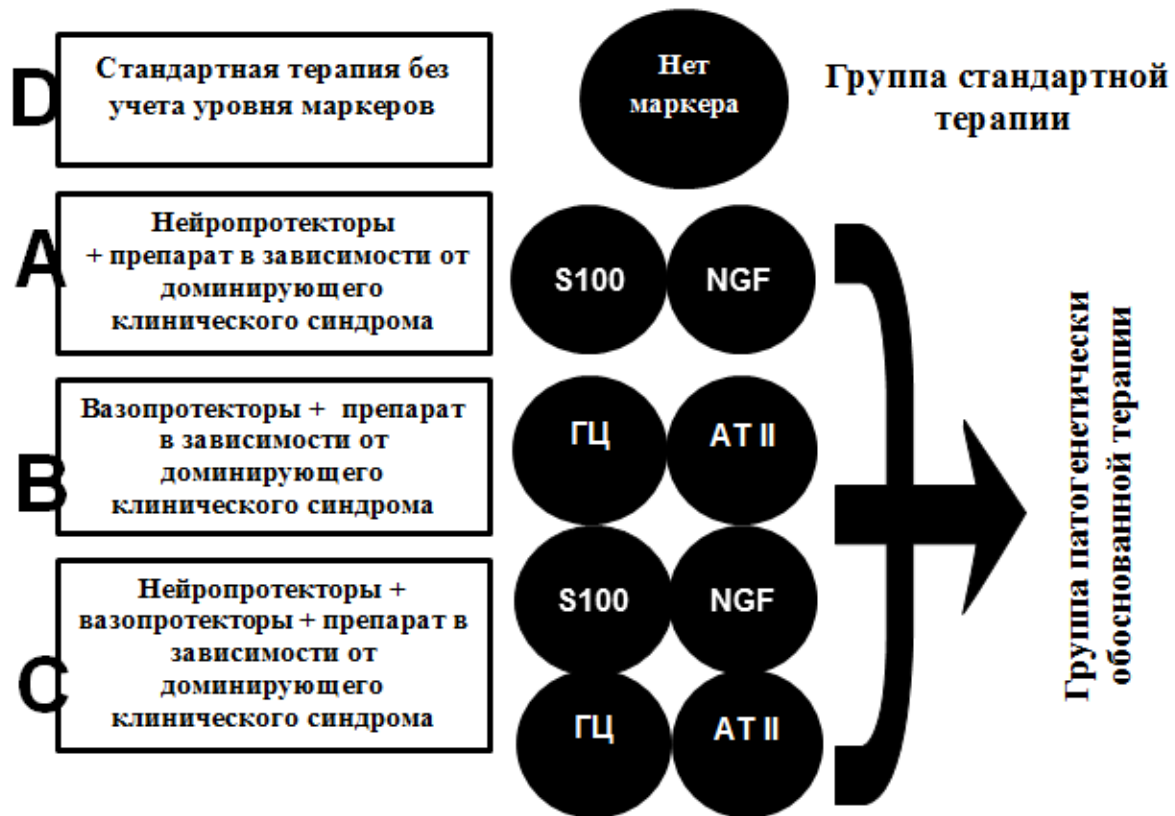


Рисунок 2. Варианты применяемого лечения

Медикаментозная терапия была представлена препаратами: оказывающими нейротрофическое и ноотропное действие; улучшающими общую церебральную гемодинамику и микроциркуляцию; снижающими внутричерепную гипертензию; нормализующими мышечный тонус; уменьшающими гиперкинезы; витаминами группы В.

Немедикаментозные методы лечения во всех схемах терапии включали массаж, лечебную физкультуру, физиотерапевтические процедуры (лекарственный электрофорез, магнитотерапия и др.)

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ факторов риска, структуры и выраженности клинических проявлений последствий перинатальных поражений ЦНС у детей первого года жизни

В качестве маркеров оптимальности течения беременности (ШОТБ) и родов (ШОТР) выбраны состояние соматического здоровья женщин, репродуктивный и гинекологический анамнез, особенности течения и осложнения беременности и родов.

Показатели ШОТБ (субоптимальный вариант) складывались из высокой балльной оценки социальных факторов матери (наличие у женщин в анамнезе стажа курения, хронических и острых соматических и/или гинекологических заболеваний) и критериев особенностей текущей беременности женщины (ранний токсикоз (в срок до 12 нед. беременности), гестоз второй половины беременности, угроза прерывания в I триместре, хроническая внутриутробная гипоксия плода, родоразрешение путем кесарева сечения) (рис. 3).

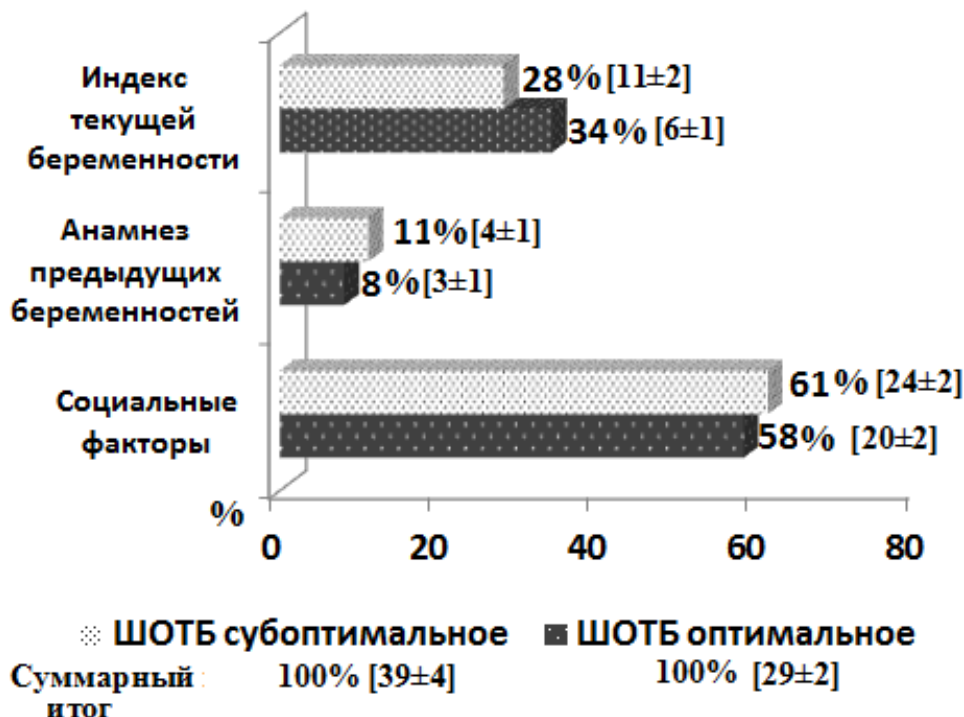


Рисунок 3. Показатели шкалы оптимальности течения беременности

Динамика баллов шкалы оптимального течения родов складывалась в основном из маркеров состояния плода во время родов, течения самих родов и суммарного индекса инструментальных показателей матери, но ярко

выраженного доминирования какого-либо из показателей выявлено не было (рис. 4).

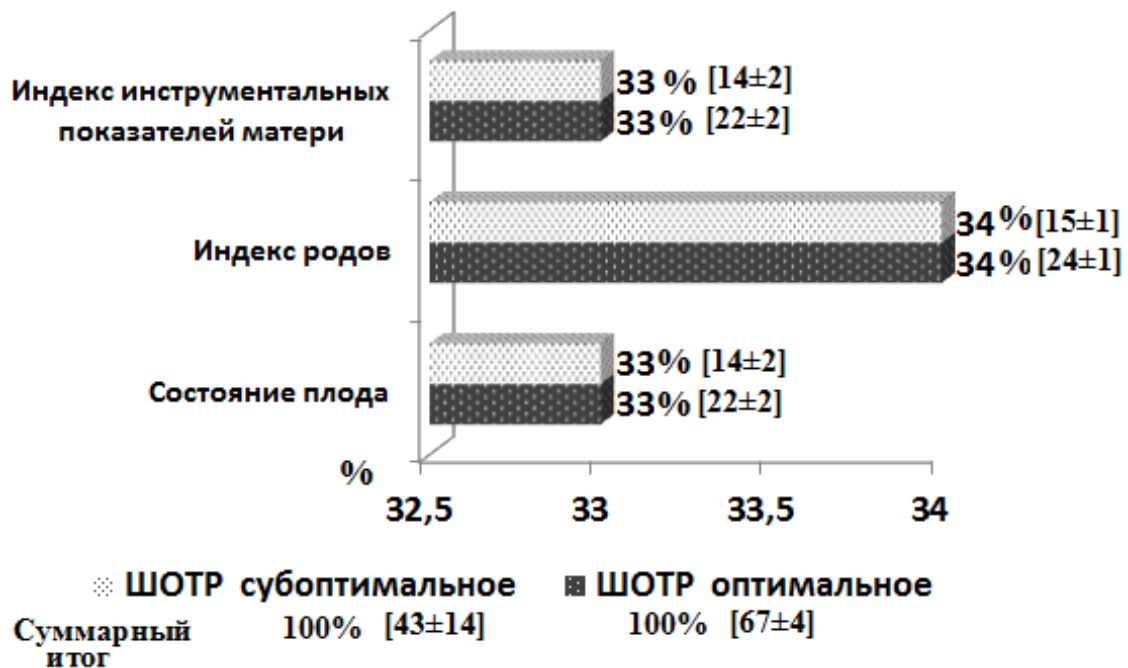


Рисунок 4. Показатели шкалы оптимальности течения родов

Анализ данных «Паспорта новорожденного» по каждому ребенку позволил установить форму перинатального поражения нервной системы (табл. 2).

Таблица 2

Формы перинатальных поражений нервной системы
у обследованных детей

Перинатальные поражения нервной системы	Число обследованных, n (%)
Гипоксические поражения	336 (69%)
Травматические повреждения	3 (1%)
Токсико-метаболические повреждения	26 (7%)
Инфекционные поражения ЦНС	18 (4%)
Отсутствие патологии	83 (19%)

Гипоксическо-ишемическое поражение нервной системы у детей являлось ведущим (69%) типом в общей структуре этиологии поражения.

Удовлетворительное состояние при рождении имели 294 ребенка (60%). Среднетяжелое состояние – 85 детей (25,2%), тяжелое состояние – 40 (14,8%) пациентов. Доношенность была установлена у 344 новорожденных (82%), недоношенность I степени – 59 (14%) новорожденных, недоношенность II степени – 12 (3%) детей и недоношенность III степени – 4 (1%) ребенка. Оценка баллов, полученных по шкале Апгар (на пятой минуте), имела

следующую характеристику: 258 (62%) новорожденных имели 7–10 баллов; 121 (29%) ребенок – 3–6 баллов и 40 (9%) детей – 1–3 балла (рис. 5).

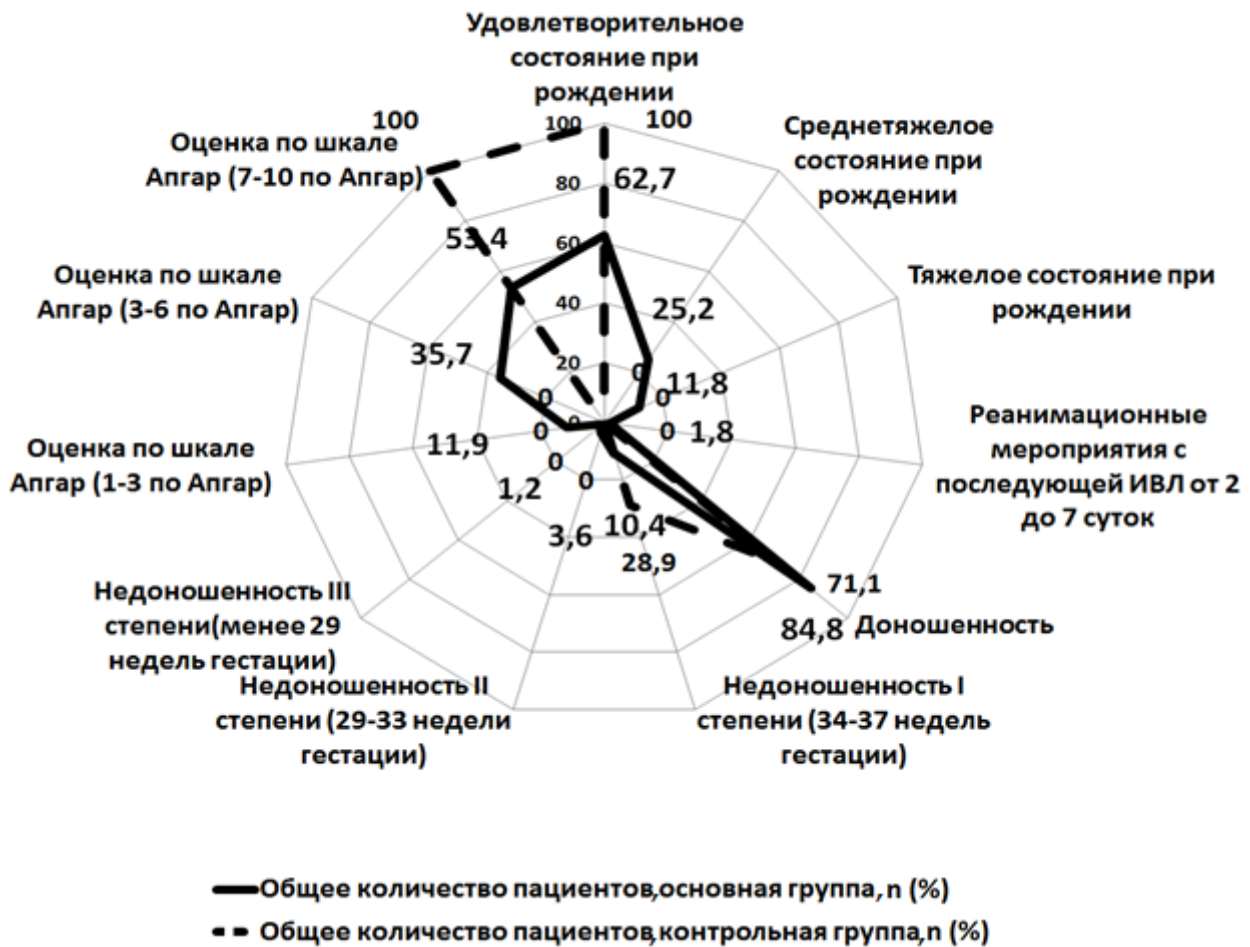


Рисунок 5. Оценка анамнестических данных обследованных детей

Показатели Z-оценки физического развития детей по длине тела в первой возрастной группе находились в интервалах: для референтной группы детей от $-0,926$ до $1,434$ (отмечалось небольшое смещение среднего значения от медианы в сторону больших значений; 92% диапазона локализовалось вне нулевого значения от $0,163$ до $0,367$); для основной группы диапазоны были в пределах от $-1,896$ до $-1,281$ и от $1,289$ до $1,904$ (96% диапазона находилось в пределах от $-1,429$ до $-1,344$ и от $1,396$ до $1,837$). Выборка имела небольшую правостороннюю асимметрию (коэффициент асимметрии $0,19$) и эксцесс (коэффициент эксцесса $0,76$), что свидетельствует об отклонении показателя в сторону «высоких и низких» значений в основной группе по сравнению со стандартами ВОЗ.

Сравнительный анализ физического развития детей в исследовании представлен в таблице 3.

Эти данные свидетельствуют, что физическое развитие детей было в большей степени высоким (34,1%) или низким (31,4%). Число детей с нормальным уровнем физического развития по Z-оценке составило 19,8%, при этом все они соответствовали референтной группе обследованных.

Таблица 3

Оценка физического развития у пациентов в исследовании

Z-оценка (масса, длина, ИМТ)	Оценка ВОЗ	Количество обследуемых (n, %)
[0,672; 0,676]	нормальные значения	83 (19,8%)
[-1,28; 0,672) / (0,676; 1,28]	ниже/выше среднего	136 (32,4%)
[-1,89; -1,28) / (1,28; 1,89]	низкие/высокие	143 (34,1%)
(-∞; -1,89) (1,89; +∞)	очень низкие очень высокие	57 (13,7%)

При построении корреляционной матрицы взаимосвязей параметров течения беременности и родов, определенных по шкалам ШОТБ и ШОТР, с физическим развитием ребенка были выявлены следующие сильные связи, которые определяли влияние индекса социальных факторов матери ($r=0,841$, $p<0,01$) и индекса предыдущей беременности ($r=-0,734$, $p<0,01$) на физическое развитие детей.

**Зависимость физического и психомоторного развития детей
от степени тяжести последствий перинатального поражения ЦНС**

У детей первой возрастной группы доминировали синдромы гипервозбудимости (53,1%) и доброкачественной внутричерепной гипертензии (42,6%). При тяжелом гипоксически-ишемическом поражении ЦНС добавлялось расстройство вегетативной нервной системы (32,3%) и нарушение моторного развития (74,4%).

Во второй возрастной группе выделялся синдром нарушения моторного развития (92,2%).

Критерии определения тяжести поражения ЦНС у обследованных детей представлены в табл. 4.

Легкое поражение верифицировалось по следующим признакам: степень выраженности нарушений психомоторного развития – 23 ± 2 балла ($p<0,05$), динамики течения беременности и родов – $62 \pm 4\%$ и $57 \pm 2\%$ соответственно ($p<0,05$). Средняя степень поражения объединяла в себе выраженность нарушений психомоторного развития – 18 ± 3 балла ($p<0,05$), ШОТБ и ШОТР – $51 \pm 3\%$ и $42 \pm 2\%$ соответственно ($p<0,05$). Для тяжелой формы поражения ЦНС были характерны нарушения психомоторного развития – 11 ± 3 балла ($p<0,05$), ШОТБ – $32 \pm 3\%$ ($p<0,05$) и ШОТР – $31 \pm 2\%$ ($p<0,05$) (табл. 4).

При этом оценка физического развития детей по возрастным группам полностью соответствовала тяжести поражения ЦНС: легкая – $1,1 \pm 0,2$ ($p<0,05$); средняя – $1,5 \pm 0,3$ ($p<0,05$) и тяжелая – $1,9 \pm 0,3$ ($p<0,05$), что сопровождалось повышением встречаемости синдромов двигательных расстройств (от 0,18 до 0,76) и задержки психомоторного развития (от 0,09 до 0,37).

**Критерии определения тяжести поражений ЦНС
у обследованных детей**

Степени тяжести поражения ЦНС	Возрастные группы (мес.)	ШОТБ (SD)	ШОТР (SD)	Z-оценка	Степень нарушений ПМП (балл)
легкая	1–3	32±2*	62±2	0,9±0,2*	25±2*
	4–6	34±1*	59±3*	1,0±0,1*	22±1
средняя	1–3	36±2	51±3*	1,4±0,1*	19±2*
	4–6	38±2*	48±3	1,5±0,1	17±2*
тяжелая	1–3	39±3*	43±8	1,9±0,1*	12±1*
	4–6	41±2	42±4*	2,1±0,1	10±2
Референтная группа		77±3	29±2	67±4	29±1

Условные обозначения: * – $p < 0,05$, у.е. – условные единицы

Степень тяжести поражения ЦНС тесно коррелировала с видом неврологического синдрома ($r=0,812$, $p < 0,05$), степенью нарушений психомоторного развития ($r=0,724$, $p < 0,01$), маркерами оптимального течения беременности (социальными факторами матери ШОТБ, $r=0,642$, $p < 0,05$) и родов (индексом инструментальных показателей матери, $r=0,749$, $p < 0,01$; индексом родов, $r=0,782$, $p < 0,01$).

Степень тяжести поражения ЦНС у обследованных нами детей существенно зависела от ($p < 0,05$) частоты встречаемости неврологических синдромов. Нами установлена существенная зависимость проявлений тяжести перинатальных поражений ЦНС от отклонений Z-оценок физического развития по ВОЗ ($r=0,825$, $p < 0,01$).

**Выраженность последствий перинатальных поражений ЦНС
и динамика содержания нейроваскулярных факторов в крови**

У пациентов в возрасте 1–3 мес. уровни белка S100A1B в крови существенно увеличивались пропорционально степени тяжести поражения ЦНС более чем в 2 раза. У детей 4–6 мес. содержание белка S100A1B уменьшалось с утяжелением степени выраженности перинатальных поражений ЦНС (табл. 5).

Динамика NGF в исследовании выглядела следующим образом: если при легкой степени тяжести в первой возрастной группе наблюдалось достоверное повышение уровня данного фактора на 14%, то в дальнейшем, при утяжелении степени поражения, значения показателя снижались относительно контрольных данных на 25% и 80% соответственно. В возрасте 4–6 мес. фактор роста нервов достоверно снижался пропорционально нарастанию степени тяжести поражения ЦНС (табл. 5).

Таблица 5

Изменения уровней нейроваскулярных маркеров в сыворотке крови детей с различной выраженностью последствий перинатальных поражений ЦНС

Изученные маркеры	Референтная группа (n=83)	Легкие поражения (n=112)	Средние поражения (n=118)	Тяжелые поражения (n=96)
Дети в возрасте 1–3 мес.				
S–100A1B (пг/мл)	175,7±19,6	263,7±34,1*	348,8±41,2*	351,7±36,4*
NGF (пг/мл)	19,1±2,24	21,36±1,72*	15,3±1,83*	10,7±1,22*
ГЦ (мкмоль/мл)	5,23±0,89	7,14±0,52*	8,14±0,32*	12,1±1,21*
АТII(нг/мл)	0,128±0,041	0,136±0,024	0,148±0,019	0,136±0,091
Дети в возрасте 4–6 мес.				
S–100 (пг/мл)	175,7±19,6	328,9±27,6*	297,6±19,1*	179,3±21,6*
NGF (пг/мл)	19,1±2,24	16,53±2,67*	10,5±1,17*	8,1±1,44*
ГЦ (мкмоль/мл)	5,23±0,89	8,19±0,24*	10,7±0,86*	16,8±1,9*
АТII(нг/мл)	0,128±0,041	0,137±0,018	0,131±0,021	0,095±0,027

Условные обозначения: * – $p < 0,001$ по критерию Краскела-Уоллеса при сравнении трех групп больных детей

Содержание гомоцистеина в крови существенно увеличивалось и зависело от степени тяжести поражений ЦНС. При тяжелых гипоксических поражениях ЦНС у детей второй возрастной группы уровень ГЦ в крови превышал норму более чем в 3 раза.

Уровень АТ II был существенно повышен в среднем на 8–10% у детей во всех группах. Только при тяжелой форме поражения ЦНС во второй возрастной группе было установлено значимое его снижение (табл. 5).

Наряду с изложенными нами данными были выявлены значимые различия уровней маркеров нейропластичности и дисфункции эндотелия у больных с различной тяжестью последствий перинатальных гипоксически-ишемических поражений ЦНС (рис. 6).

У больных в возрасте 1–3 мес. было выявлено нарастание эндотелиальной дисфункции и усиление степени тяжести поражения ЦНС; у детей в возрасте 4–6 мес. эти изменения характеризовались увеличением концентрации нейрососудистых маркеров и нейродистрофией, обусловленной снижением содержания нейротрофинов, пропорциональным степени тяжести поражения ЦНС и выраженности нарушений миелинизации структур белого вещества головного мозга.

Анализ зависимости выраженности нарушений психомоторного развития от концентрации ГЦ в сыворотке крови выявил отрицательную связь средней силы ($r = -0,641$, $p = 3,2E-29$), (рис. 6А). Концентрации S100A1B и АТII имели меньшую связь с баллами шкалы оценки возрастного психомоторного развития: r для S100A1B составил 0,216 ($p = 0,0008$), для АТII был равен 0,232 ($p = 0,0003$), (рис. 6В–6Г).

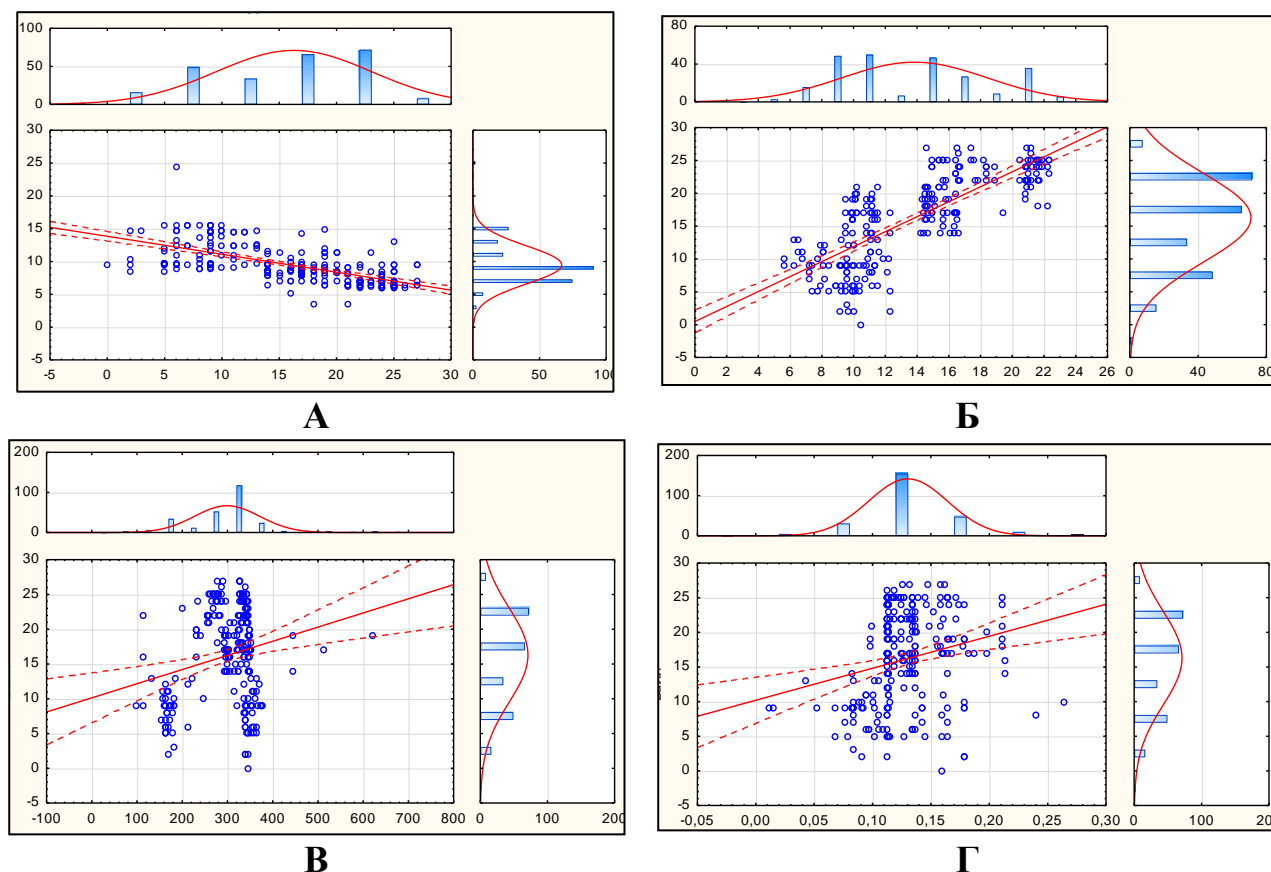


Рисунок 6. Диаграмма рассеяния зависимости балла по шкале оценки возрастного психомоторного развития и концентраций ГЦ (А), NGF (Б), S100A1B (В) и АТII (Г)

Концентрации фактора роста нервов в сыворотке крови были больше у детей с легкими клиническими проявлениями последствий перинатального поражения ЦНС (рис. 6Б). Тесная корреляция ($r=0,771$) ($p=1,6E-48$) была определена у детей второй возрастной группы (4–6 мес.): уровни NGF у обследованных детей были минимальными при тяжелой степени тяжести и возрастали с уменьшением клинической выраженности неврологической симптоматики.

Диагностическая значимость нейроваскулярных маркеров для оценки тяжести течения перинатальных поражений ЦНС и выделения групп риска неблагоприятного развития детей с перинатальной патологией

Оценка прогностической силы модели полученных данных биохимических маркеров (S100A1B, NGF, ГЦ, АТII) и анализ этой модели на чувствительность и специфичность были проведены с помощью ROC-анализа.

Для каждого выбранного параметра выстраивалась своя ROC-кривая, отражающая прогностическую значимость от «отличной» до «абсурдной» в соотношении со степенью выраженности поражения ЦНС. Характеристические кривые для моделей прогнозирования различных степеней

тяжести представлены на рис. 7–10.

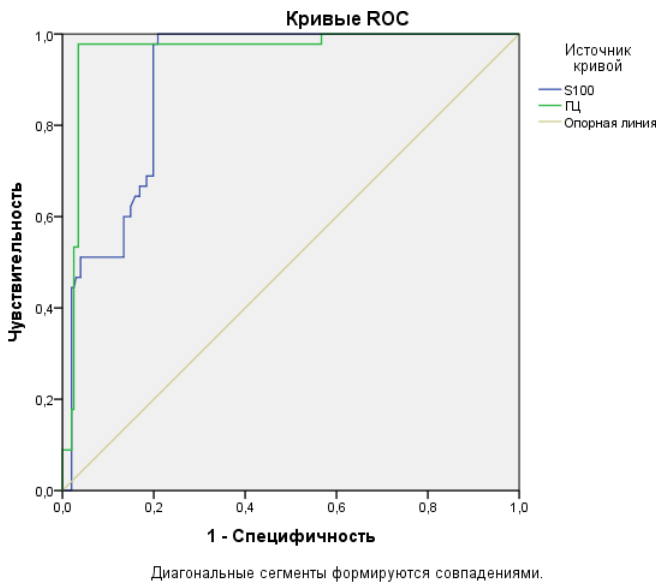


Рисунок 7. ROC-анализ значимости ГЦ и S100A1B в прогнозировании тяжелой степени поражения ЦНС в первой возрастной группе

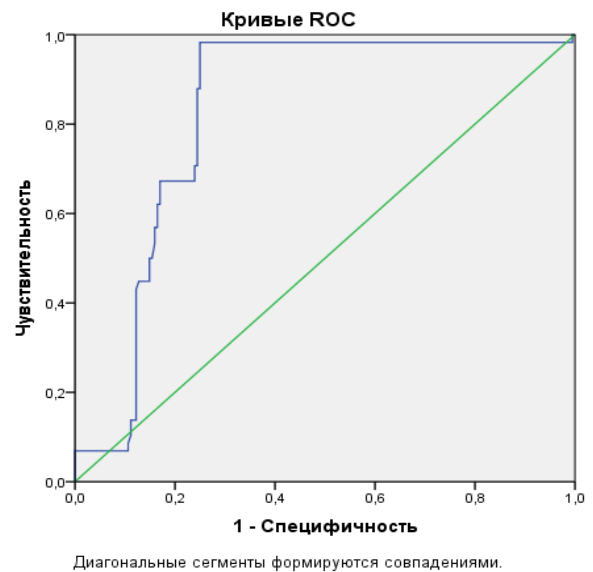


Рисунок 8. ROC-анализ значимости ГЦ и S100A1B в прогнозировании средней степени поражения ЦНС в первой возрастной группе

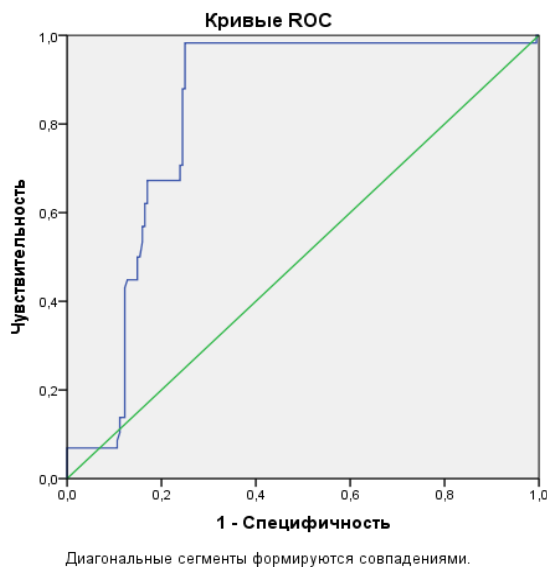


Рисунок 9. ROC-анализ значимости АТII и NGF в прогнозировании легкой степени поражения ЦНС в первой возрастной группе

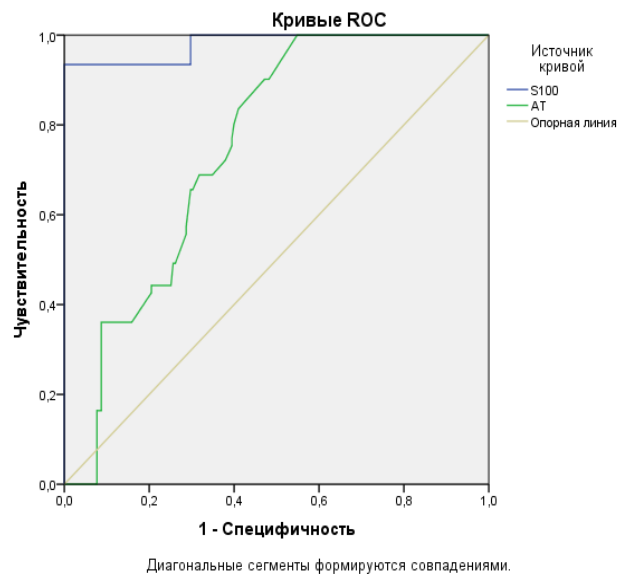


Рисунок 10. ROC-анализ значимости АТII и S100A1B в прогнозировании легкой степени поражения ЦНС во второй возрастной группе

Оценка прогностической способности проводилась по показателю площади под кривой AUC. Во всех случаях прогнозирования площадь под кривой составила от 0,825 до 0,995. Согласно шкале экспертной оценки площади под ROC-кривой, прогностическая значимость диагностического теста оценивается как отличная при значениях данного показателя 0,9–1,0, хорошая – при диапазоне 0,8–0,9.

В представленных моделях значения 95% ДИ площади под кривой не выходили за данные рамки, поэтому был сделан вывод о хорошей и отличной прогностической значимости исследуемых маркеров. Помимо высокой прогностической ценности, биохимические маркеры показали высокую чувствительность и специфичность. Так, значительное повышение концентрации ГЦ в крови больных детей в возрасте 4–6 мес. прогнозировало наличие тяжелой степени поражения ЦНС с чувствительностью 92,5% и специфичностью 83,7%. Такие высокие показатели чувствительности и специфичности ГЦ позволили нам использовать этот маркер в качестве ведущего в оценке и прогнозировании отдаленных последствий нарушения развития.

Алгоритм и структура ИСППР для оценки степени тяжести перинатальных поражений ЦНС

После выявления значимости полученных данных у здоровых детей в исследовании были сформированы референсные значения изученных нейроваскулярных маркеров (табл. 6).

Таблица 6

Референсные значения нейроваскулярных маркеров у детей
в возрасте от 1 до 6 мес.

Изученные параметры	Референсные значения
S-100A1B (пг/мл)	156,1 – 195,3
NGF (пг/мл)	16,86 – 21,34
ГЦ (мкмоль/мл)	4,34 – 6,12
АТII (нг/мл)	0,087 – 0,169

Полученные данные о высокой степени корреляции между указанными биохимическими маркерами и тяжестью перинатальных поражений ЦНС у детей, позволили создать интеллектуальную систему поддержки принятия решения (ИСППР).

ИСППР представляет собой математический вычислитель степени выраженности последствий перинатальных поражений нервной системы у детей на основе заданных показателей биохимических эквивалентов нейрососудистого дисбаланса.

Данная модель является комплексом системных взаимосвязей, входами которых служат данные биохимического лабораторного анализа X_j , а на выходе определяется один из клинических вариантов течения перинатального поражения нервной системы (классы: «здоровый пациент», пациент с легкой степенью поражения ЦНС, пациент со средней степенью поражения ЦНС и пациент с тяжелым поражением ЦНС). При классификации степени тяжести поражения ЦНС за основу взяли итерационный накопительный модуль, входными данными для которого явились концентрации гомоцистеина,

ангиотензина II, белка S100A1B и фактора роста нервов в сыворотке крови больных.

Выходы классификационных моделей являются входами математических моделей выбора степени тяжести поражения. Результатом работы модели являются рекомендации по определению степени тяжести поражений ЦНС на основе биохимических маркеров с высокой информативностью (табл. 7).

Таблица 7

Информативность лабораторных показателей, отобранных для определения степени тяжести поражения ЦНС

Имя	Характеристика	Общая классификационная информативность I_k	Экспертная оценка «ценности»
X_1	белок S100A1B	22	0,4
X_2	белок NGF	13	0,5
X_3	гомоцистеин	24	0,6
X_4	ангиотензин II	17	0,3

С учетом логики взаимосвязи полученных данных для синтеза алгоритма управления работой интеллектуальной системы поддержки принятия решений (ИСППР) и разработки ее структуры нами предложена информационно-аналитическая модель принятия решений (рис. 11).

На основании составленного алгоритма интеллектуальной системы принятия решения была разработана программа для ЭВМ в среде Visual Studio 2017 Community Edition, которая представляет собой математический вычислитель последствий перинатальных поражений нервной системы на основе заданных показателей биохимических эквивалентов нейрососудистого дисбаланса. С учетом анализа внесенных маркеров программа делает заключение о степени перинатального поражения нервной системы у детей.

Заполнение программы начинается с внесения сведений о пациенте: фамилии, имени и отчества; возраста, указанного в неделях от рождения, и пола пациента. Далее вводятся данные лабораторного биохимического обследования указанного пациента по следующим параметрам: уровни белка S-100A1B (вносится в пг/мл с учетом десятых долей при наличии в результатах анализа крови); содержание фактора роста нервов (NGF, вносится в пг/мл с учетом десятых долей при наличии в результатах анализа крови); концентрации гомоцистеина (вносятся в мкмоль/мл с учетом сотых долей при наличии в результатах анализа крови) и ангиотензина II (вносятся в нг/мл с учетом тысячных долей при наличии в результатах анализа крови). После внесения всех данных по пациенту интерфейс программы выглядит следующим образом (рис. 12):

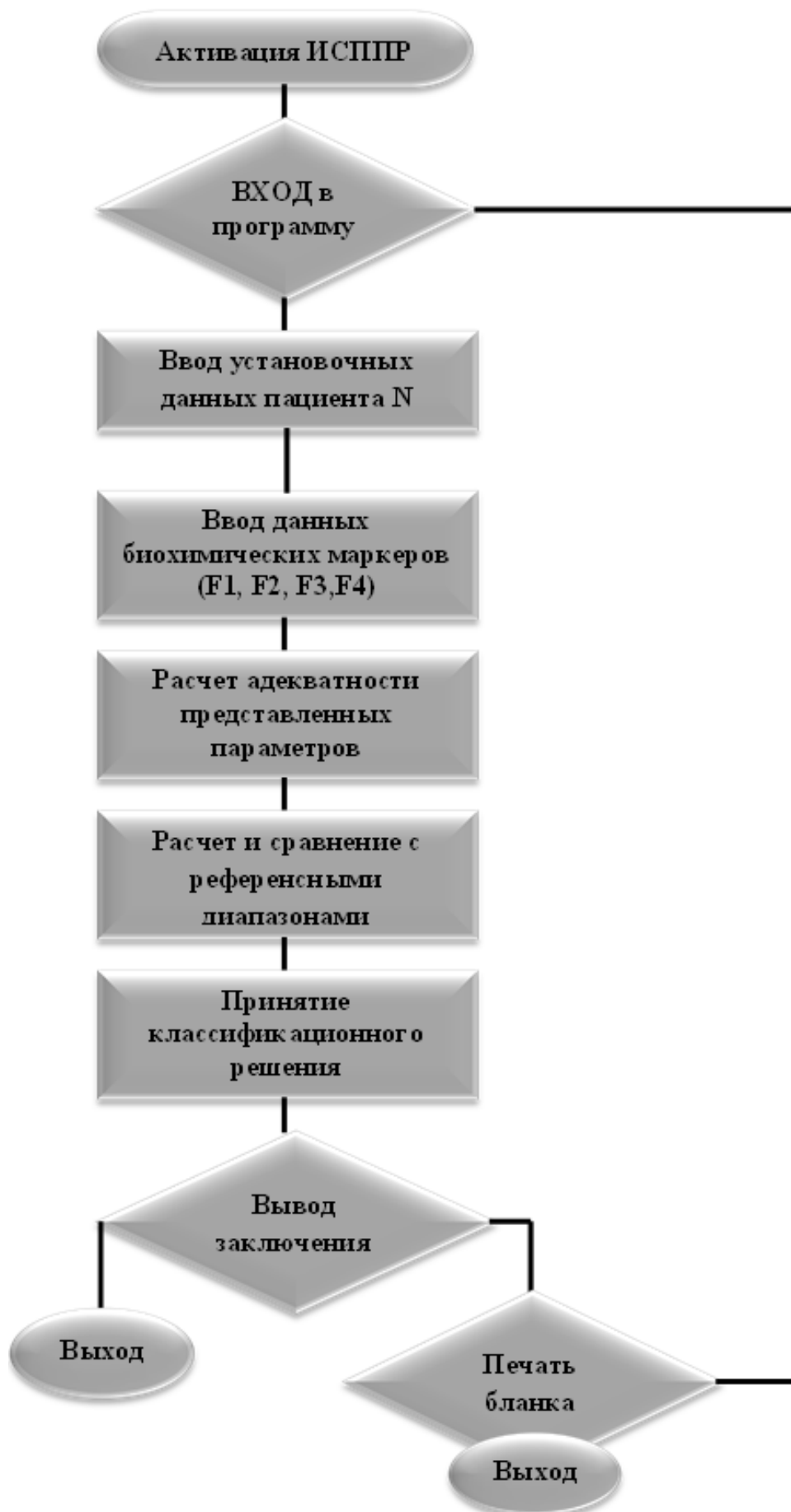


Рисунок 11. Алгоритм интеллектуальной системы поддержки принятия решения

Анализ последствий перинатального поражения нервной

Ф.И.О. обследуемого: [redacted]

Пол: ☒ мужской ☐ женский

Возраст (нед): 12

Белок-S100A1B (пг/мл): 285,8

Фактор роста нервов NGF (пг/мл): 19,8

Гомоцистеин (мкмоль/мл): 6,62

Ангиотензин II (нг/мл): 0,143

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Время: 02.05.2018 14:17:32

Обследуемый: [redacted] мужской, 12 нед.

Результат: Легкая степень последствий перинатального поражения нервной системы (заключение по белку-S100A1B и гомоцистеину)

Buttons: Выполнить анализ, Очистить поля, Печать заключения

Рисунок 12. Интерфейс программы после введения данных о ребенке

Для практической апробации разработанного программного обеспечения были использованы клинические результаты первичных осмотров и данные анализа биохимических маркеров 40 детей. Результаты заключения компьютерной программы показали высокую (93%) долю эффективности оценки.

Эффективность патогенетически обоснованной терапии нарушений развития у детей первого года жизни

При оценке эффективности различных схем терапии было определено, что средний балл по шкале оценки возрастного психомоторного развития имел статистически достоверный прирост в группах больных, получавших патогенетическую терапию, по сравнению с группами больных на стандартной терапии (табл. 8).

Рост баллов по шкале оценки возрастного психомоторного развития свидетельствовал о том, что выраженность нарушений психомоторного развития уменьшалась (вплоть до нормализации, например, в первой возрастной группе (1–3 мес.) при легкой форме), что было связано с уменьшением степени тяжести поражения ЦНС. Стандартная терапия не выявила достоверных изменений, заключающихся в росте суммарного балла по шкале оценки возрастного психомоторного развития.

Дальнейший анализ позволил установить, что патогенетическая терапия у детей в первой возрастной группе оказалась высокоэффективной, т.к. в группе детей с легкой степенью тяжести после лечения произошло достоверное увеличение балла по шкале оценки возрастного психомоторного развития в среднем на 10,4% ($p=0,0007$), в группе детей со среднетяжелым поражением –

на 23,5% ($p=0,0001$), в группе с тяжелым поражением ЦНС – на 41,1% ($p=0,0001$).

Таблица 8

Значения балла (Me [25%; 75%]) по шкале оценки возрастного психомоторного развития до и после лечения в зависимости от возраста и схемы терапии

Группа сравнения	Число баллов по шкале оценки возрастного психомоторного развития		
	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Стандартная терапия 1–3 мес.			
До лечения	24,0 [22,0; 25,0]	17,0 [15,0; 19,0]	8,0 [5,0; 9,75]
После лечения	23,0 [22,0; 24,8]	19,0 [16,3; 20,0] ***	8,0 [6,0; 9,75]
Стандартная терапия 4–6 мес.			
До лечения	23,0 [22,0; 25,0]	17,0 [16,0; 19,0]	9,0 [6,3; 10,0]
После лечения	24,0 [22,0; 25,0]	18,0 [16,0; 19,8]	9,0 [8,0; 11,0]
Патогенетическая терапия 1–3 мес.			
До лечения	24,0 [21,3; 25,0]	17,0 [15,3; 19,0]	8,5 [6,0; 9,75]
После лечения	26,5 [24,0; 28,0]**	21,0 [20,0; 22,0]*	12,0 [9,5; 15,5]*
Патогенетическая терапия 4–6 мес.			
До лечения	24,0 [21,3; 25,0]	17,0 [15,3; 18,8]	9,0 [6,0; 10,8]
После лечения	26,0 [23,3; 28,0]***	19,0 [18,0; 20,0]*	9,5 [9,0; 14,0]*

Условные обозначения: * – $p<0,001$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,05$ по критерию

Уилкоксона

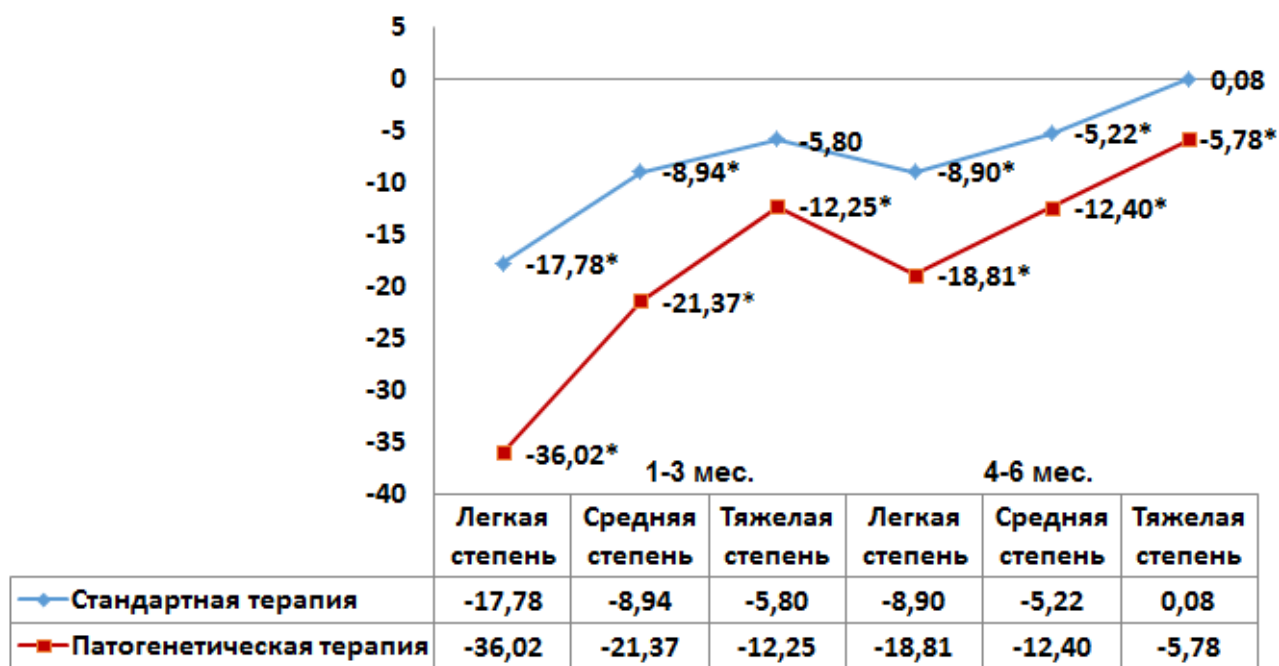
При проведении стандартной терапии детям в возрасте от 1 до 3 мес. эффективность лечения оказалась невысокой: статистически значимый прирост балла по шкале оценки возрастного психомоторного развития после лечения относительно значений до начала терапии был определен только в группе больных со средней степенью тяжести последствий перинатального поражения ($p=0,045$).

При использовании патогенетического подхода к выбору схемы терапии у больных возрастной группы от 4 до 6 мес. значения балла по шкале оценки возрастного психомоторного развития увеличивались в среднем на 8,3% в группе с легкой степенью тяжести ($p=0,089$), статистически значимыми изменения были в группах у среднетяжелых детей – на 11,8% ($p=0,00025$), а у тяжелых – на 5,6 % ($p=0,00026$) по сравнению с исходными значениями до лечения.

При выборе стандартной терапии у детей в возрасте от 4 до 6 мес. была определена тенденция к увеличению балла по шкале оценки возрастного психомоторного развития относительно значений до лечения на 4,3–5,8% (для легкой степени $p=0,221$, для средней степени тяжести $p=0,799$), а при тяжелой степени – изменений вообще не было или они оказались незначительными ($p=0,077$).

Таким образом, патогенетическое лечение было более эффективным по сравнению со стандартной терапией, независимо от возраста и начала лечения. Однако и стандартная, и тем более патогенетическая терапия, продемонстрировали большую эффективность у детей в возрасте от 1 до 3 мес. по сравнению с группой детей в возрасте 4–6 мес.

При оценке изменений концентрации S100A1B сыворотки крови при различных схемах терапии было определено, что концентрация маркера статистически значимо снижалась после лечения у больных при патогенетическом подходе к терапии (рис. 13).



* – $p < 0,05$ по критерию Уилкоксона

Рисунок 13. Изменения уровня S100A1B сыворотки крови (%) детей после лечения при различных схемах терапии

У детей в первой возрастной группе концентрация S100A1B снизилась на 36,02%, а во второй группе детей это снижение было в 2 раза менее интенсивным и составило 17,78% ($p = 2,6E-11$ по U-критерию Манна-Уитни при сравнении разницы значений S100A1B до и после лечения, разделенных на 2 группы по возрасту).

При сравнении концентраций S100A1B сыворотки крови до и после стандартного лечения было выявлено, что на фоне лечения произошло уменьшение концентрации S100A1B во всех группах, за исключением детей от 4 до 6 мес., имевших нарушения тяжелой степени ($p = 0,917$). Снижение концентрации S100A1B после проведенного лечения было ассоциировано со степенью тяжести как при патогенетической, так и при стандартной схемах терапии: максимального снижения концентрации маркера удалось достичь у детей при легкой степени тяжести – независимо от возраста на 27,4% при патогенетической терапии и на 13,3% при выборе стандартной схемы лечения ($p = 0,0009$ и $p = 0,00008$, соответственно). Промежуточное значение дельты

уменьшения S100A1B получено в группе детей с поражением ЦНС при средней степени тяжести: дети, получавшие патогенетическую терапию, продемонстрировали снижение маркера относительно значений до лечения на 16,9%, а получавшие стандартное лечение – на 7,1% без поправки на возраст ($p=0,0008$ и $p=0,0001$). Минимальные изменения концентрации S100A1B были выявлены у детей с тяжелым поражением нервной системы при применении стандартной схемы терапии (на 2,86%, $p=0,001$) и чуть большее снижение – при патогенетическом подходе к выбору схемы лечения (на 9,02%, $p=0,0002$).

Таким образом, нами установлено, что после лечения происходило значимое снижение концентраций S100A1B, выраженность которого становилась меньшей с увеличением тяжести течения заболевания и возраста детей.

Максимально эффективного снижения концентрации S100A1B удавалось добиться в начале терапии, в более раннем возрасте (от 1 до 3 мес.) и выборе схемы терапии на основе патогенетического подхода.

При корреляционном анализе между изменением концентрации S100A1B (разницей между концентрацией S100A1B до и после лечения) и дельтой балла по шкале оценки возрастного психомоторного развития (разницей баллов до и после лечения) получен коэффициент корреляции $r = -0,217$ ($p=0,0007$), что является признаком слабой отрицательной связи изученных параметров (рис. 14).

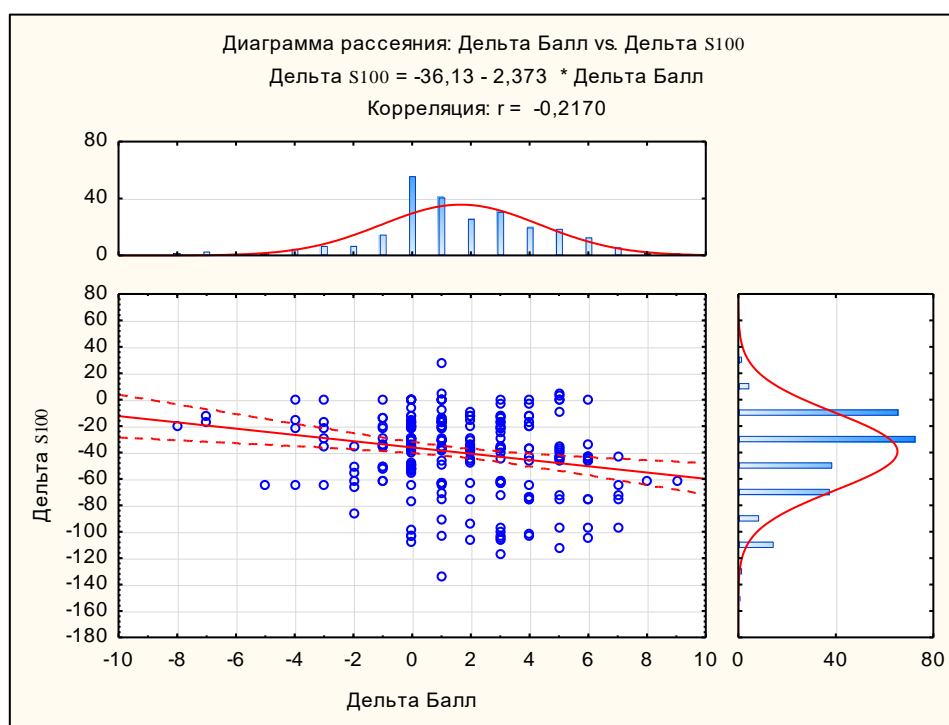
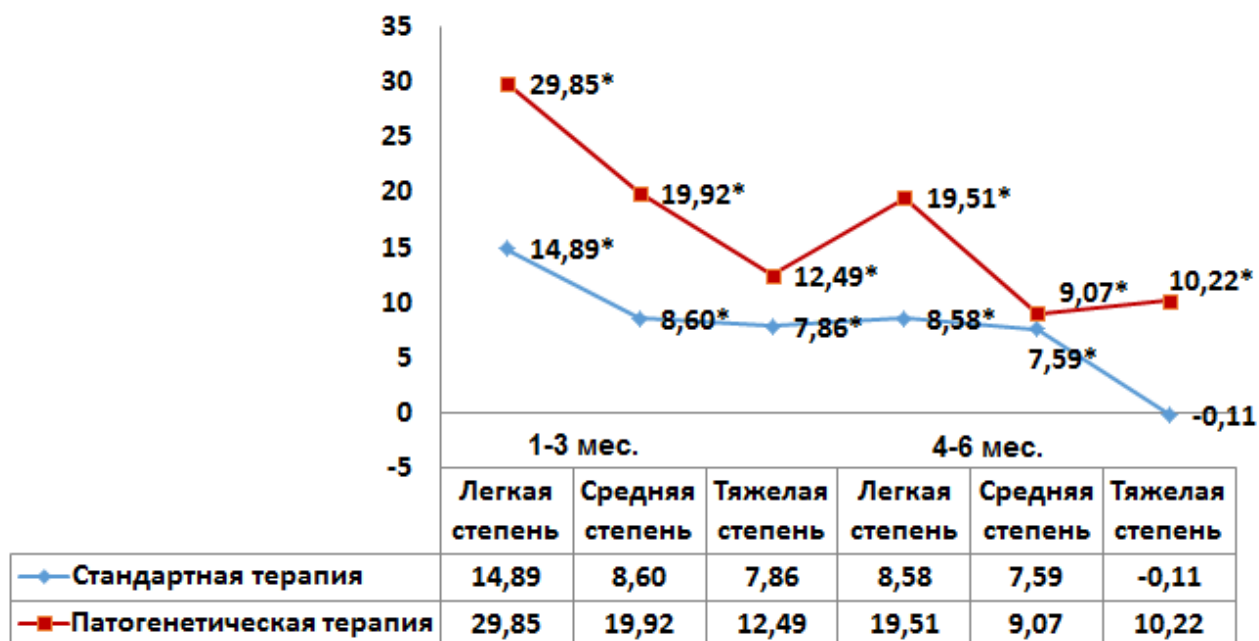


Рисунок 14. Диаграмма рассеяния зависимости дельты балла по шкале оценки возрастного психомоторного развития и дельтой S100A1B после лечения относительно значений до лечения

При оценке изменений концентрации NGF в сыворотке крови после лечения был определен прирост концентрации маркера в большинстве случаев.

Степень прироста концентрации маркера была различной у детей разных возрастных групп и степенью тяжести нарушений психомоторного развития и при применении отличных схем лечения (рис. 15).



* – $p < 0,05$ по критерию Уилкоксона

Рисунок 15. Изменения уровней фактора роста нервов (NGF) в сыворотке крови (%) детей после лечения

У детей от 1 до 3 мес. этот прирост концентрации NGF оказался больше по сравнению с детьми 4–6 мес. и составил 16,3% и 7,11%, соответственно ($p = 1,24 \times 10^{-12}$ по U-критерию Манна-Уитни).

В большинстве случаев значения NGF возрастали после проведенной терапии. Не было выявлено прироста NGF только при лечении детей 4–6 мес. с тяжелой степенью нарушений психомоторного развития с применением стандартной терапии ($p = 0,914$ по критерию Уилкоксона).

В целом больший прирост концентраций NGF был определен у больных, получивших патогенетическую терапию по сравнению с пациентами находившимися на стандартном лечении. Максимального прироста концентрации NGF после лечения удалось достичь при выборе патогенетического подхода у детей 1–3 мес. с легкой степенью тяжести последствий перинатального поражения – на 29,85%, при средней – на 19,92% ($p = 0,000005$ и $p = 0,00008$, соответственно) и у детей 4–6 мес. с легкой степенью тяжести (на 19,51%, $p = 0,00008$). У остальных детей прирост NGF после проведения патогенетической терапии составил в среднем 8,58–12,49% ($p < 0,001$).

Дети, получившие стандартное лечение, имели менее значимый прирост концентрации маркера: самый высокий прирост NGF был определен в группе детей 1–3 мес. с легким течением (в среднем по группе на 14,89%, $p = 0,00008$), в остальных случаях концентрация NGF увеличилась после лечения на 7–8 % ($p < 0,001$).

Значимых корреляций между изменениями концентраций NGF и разницей баллов по шкале оценки возрастного психомоторного развития до и после лечения не было выявлено ($r=0,117$, $p=0,069$, рис. 16). Возможно, это указывает на то, что увеличение содержания NGF не отражает клинического улучшения после терапии.

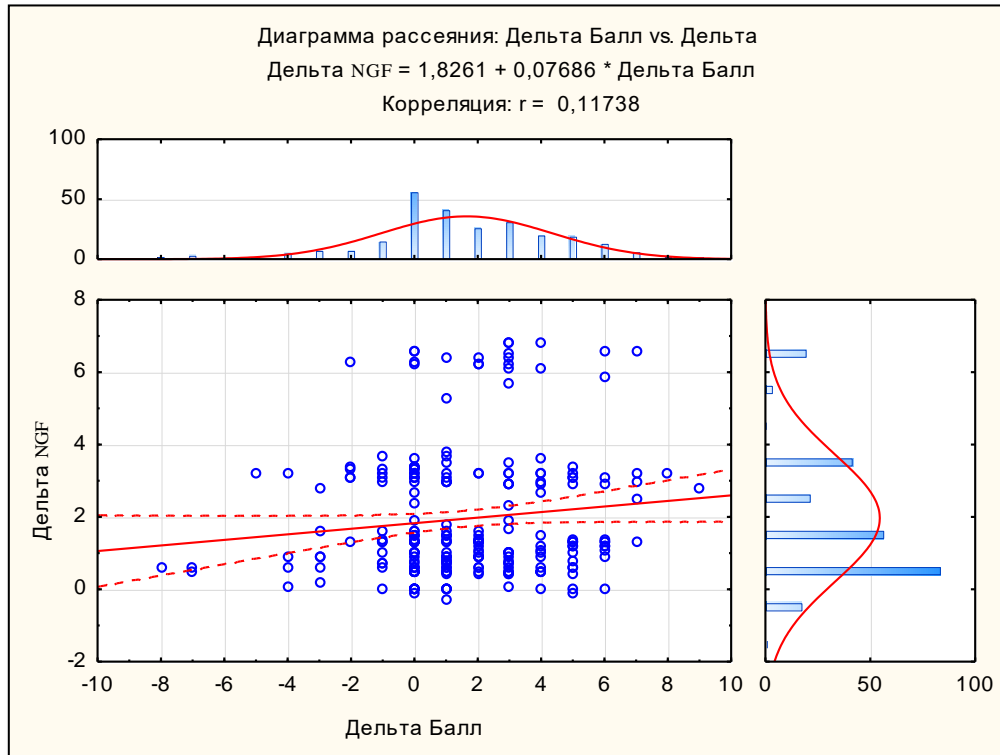
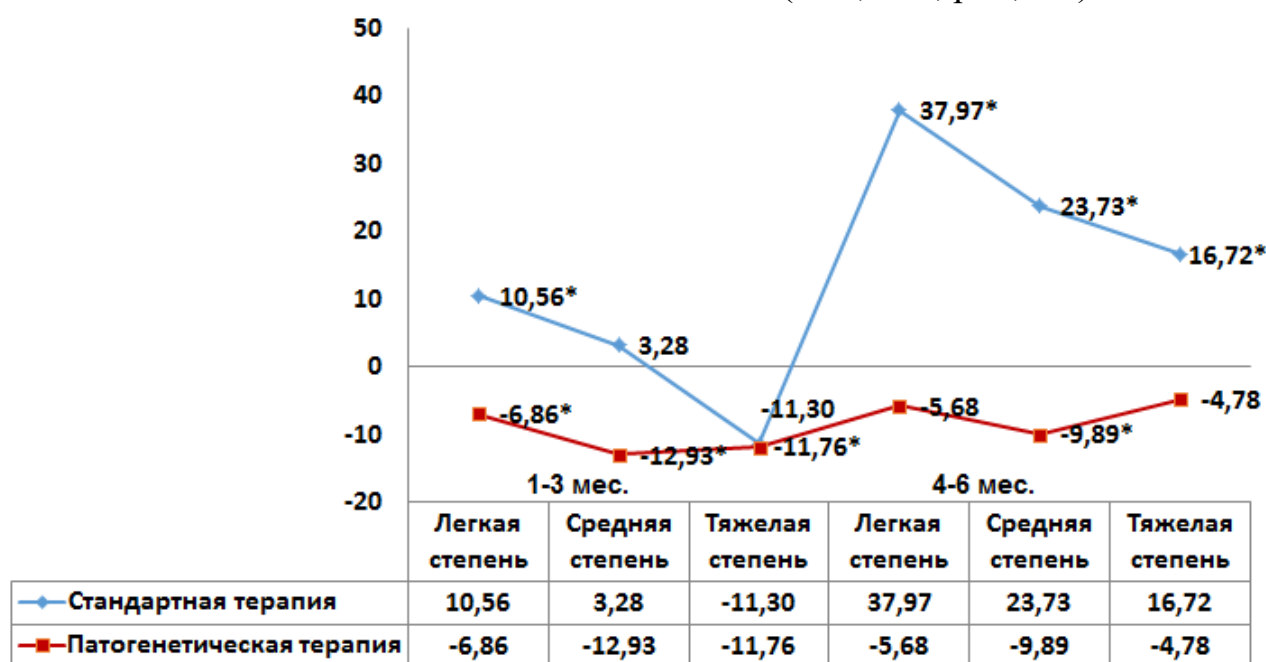


Рисунок 16. Диаграмма рассеяния зависимости дельты балла по шкале оценки возрастного психомоторного развития и дельтой NGF после лечения относительно значений до лечения

При оценке изменений концентраций ГЦ в сыворотке крови при различных схемах терапии было определено, что концентрации гомоцистеина существенно снижались после лечения при патогенетическом подходе к терапии (рис. 17). У детей от 1 до 3 мес. это снижение было более значимым по сравнению с детьми 4–6 мес. ($p=1,24E-12$ по U-критерию Манна-Уитни) при сравнении дельты значений гомоцистеина до и после лечения в группах, разделенных по возрасту.

При сравнении концентраций ГЦ сыворотки крови до и после стандартного лечения было выявлено, что в большинстве случаев произошло увеличение концентрации гомоцистеина после терапии. Исключение составила группа больных в возрасте 1–3 мес. с тяжелым перинатальным поражением: ЦНС у этих пациентов произошло достоверное снижение концентрации гомоцистеина после лечения в среднем на 11,3% по сравнению со значениями до начала терапии ($p=0,008$). Остальные дети, включенные в исследование в возрасте от 1–3 мес., продемонстрировали повышение уровней гомоцистеина

после лечения: при легкой степени тяжести – на 10,56% ($p=0,035$), при средней степени тяжести изменения были незначительны (на 3,28%, $p=0,305$).



* – $p<0,05$ по критерию Уилкоксона

Рисунок 17. Изменения уровня ГЦ сыворотки крови (%) после лечения при различных схемах терапии

Проведение стандартной терапии у детей в возрасте от 4 до 6 месяцев характеризовалось значительным ростом концентрации гомоцистеина после лечения. Максимальный прирост концентрации гомоцистеина после лечения был определен при легкой степени тяжести – на 38% ($p=0,00013$), чуть меньше – при средней степени тяжести (на 23,7%, $p=0,00014$) и еще меньший – при тяжелом течении (на 16,7%, $p=0,002$).

У больных 1–3 мес. с легкой степенью тяжести, получавших патогенетическую терапию, наблюдалось снижение концентрации гомоцистеина в среднем на 6,86 % относительно исходного значения ($p=0,007$), при среднетяжелом поражении ЦНС – на 12,93% ($p=0,00046$), при тяжелом – на 11,76 % ($p=0,00021$). У детей в возрасте 4–6 мес. также наблюдалось уменьшение концентрации гомоцистеина в среднем на 6,78%, максимально при среднетяжелом течении – на 9,89% ($p=0,001$), что говорит о большей эффективности терапии в более раннем возрасте.

Уменьшение концентрации гомоцистеина в ответ на патогенетическую терапию свидетельствует о том, что дистрофические изменения эндотелия сосудов стали меньше проявляться и даже регрессировать, уменьшая проницаемость стенки сосудистого русла.

Корреляционный анализ взаимосвязей между изменениями концентраций ГЦ и разницей баллов нарушения ПМР до и после лечения не выявил значимых изменений. Это может свидетельствовать о том, что снижение уровней ГЦ не отражает улучшения клинического статуса больных детей после проведенной терапии ($r=-0,141$, $p=0,029$) (рис. 18).

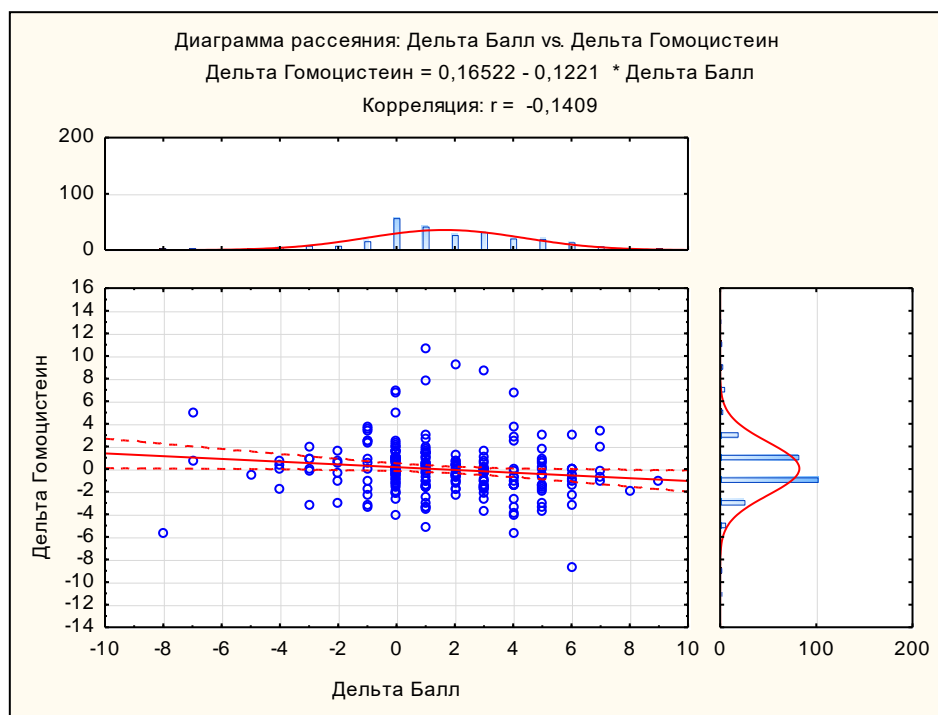
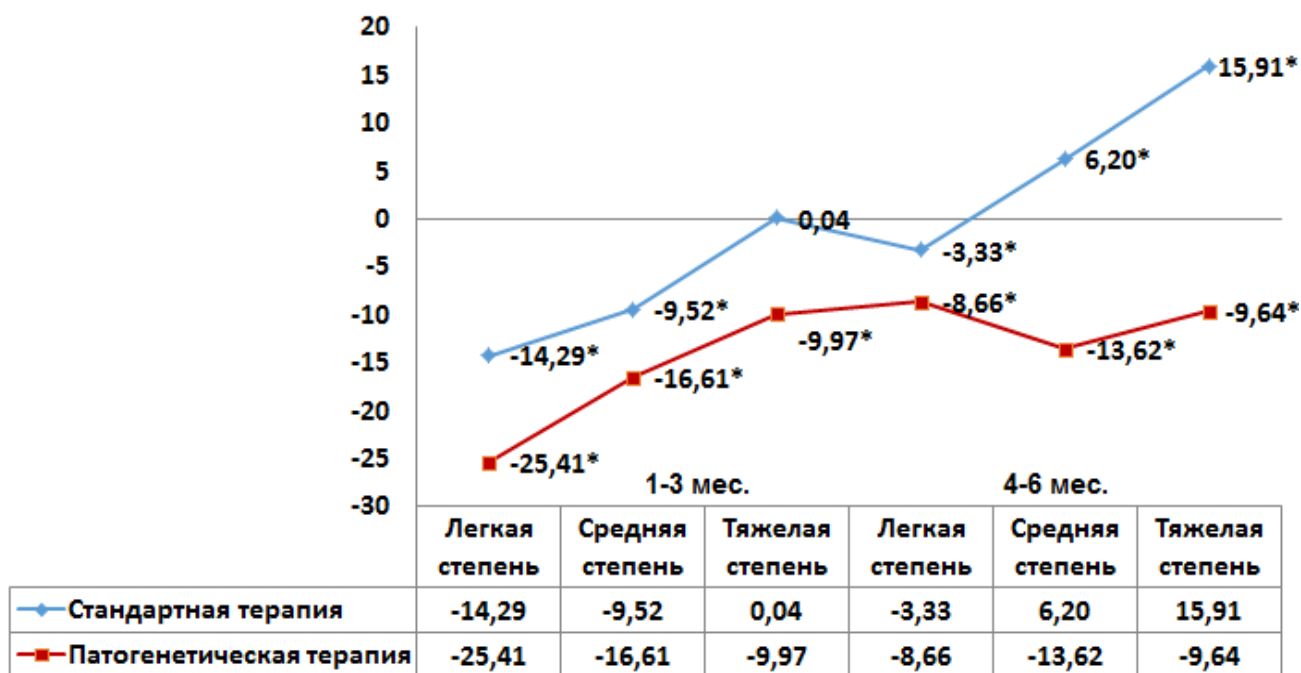


Рисунок 18. Диаграмма рассеяния зависимости дельты балла по шкале оценки возрастного психомоторного развития и дельты концентрации гомоцистеина после лечения

У детей в возрасте от 4 до 6 мес. после проведения патогенетической терапии наблюдалось снижение концентраций АТII, но в меньшей степени выраженное, чем в более раннем возрасте. При стандартном лечении детей 4–6 мес. уменьшение АТII произошло только у детей с легкой тяжестью ($p=0,00004$), а среднетяжелое и тяжелое течение заболевания характеризовались приростом уровней АТII после стандартной терапии ($p=0,0007$ и $p=0,00008$, соответственно) (рис. 19).

При анализе корреляционных взаимосвязей между приростом АТII после проведенного лечения и улучшением клинического состояния больных, оцененных по изменению балла по шкале оценки возрастного психомоторного развития, была выявлена обратная зависимость слабой силы: чем больше было уменьшение АТII после лечения, тем больше был прирост балла, т.е. уменьшение АТII коррелировало с улучшением неврологического статуса детей после лечения ($r=-0,288$, $p=0,0004$) (рис. 20).

Таким образом, патогенетически обоснованный подход к выбору терапии перинатального поражения ЦНС на основе дифференциального анализа биохимических маркеров позволяет снизить риски развития последствий в возрастной динамике и степени тяжести поражения: раннее (1–3 мес. после рождения) применение вазоактивных препаратов в комплексе с витаминотерапией и синдромальной терапией приводило к нормализации уровней маркеров сосудистого метаболизма, что, в свою очередь, приводило к восстановлению обменных процессов в нервной ткани (многократное снижение уровня маркеров нейрометаболизма).



* – $p < 0,05$ по критерию Уилкоксона

Рисунок 19. Изменения уровня АТФ сыворотки крови (%) после лечения относительно значений до лечения при различных схемах терапии

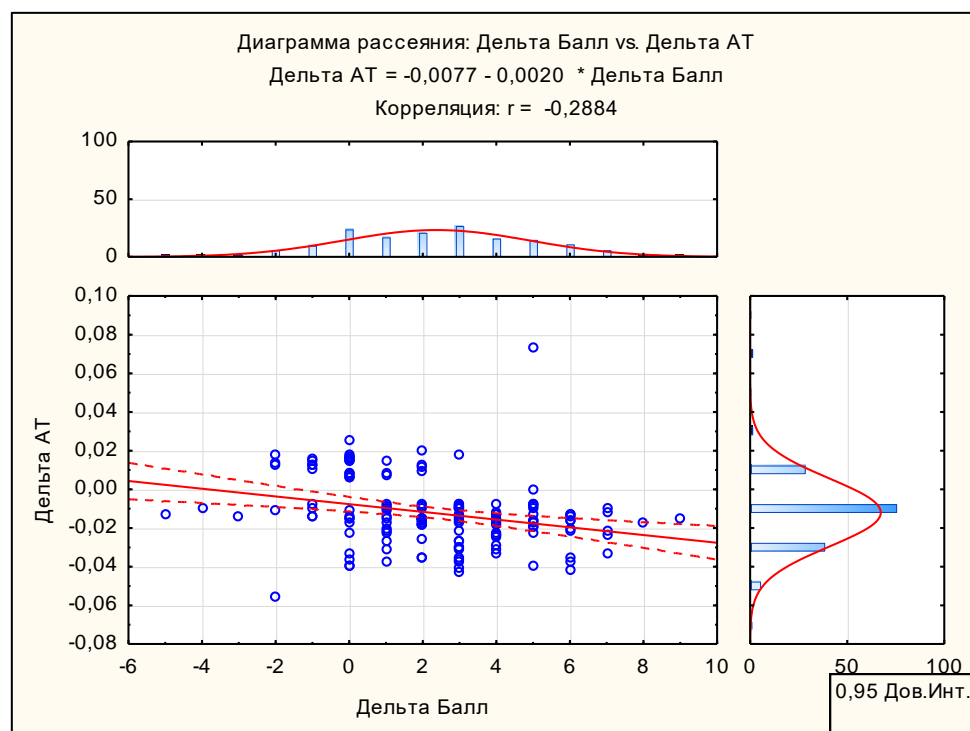


Рисунок 20. Диаграмма рассеяния зависимости дельты балла по шкале оценки возрастного психомоторного развития и дельты АТФ после лечения

У детей второй возрастной группы патогенетическая терапия, основанная на коррекции нарушений психомоторного развития за счет вазоактивных препаратов, никак не уменьшала тяжесть патологического процесса, а уровни гомоцистеина и ангиотензина II оставались на уровне исходных показателей.

Использование только стандартной терапии также никак не отражалось на вариабельности изученных маркеров.

Катамнестический анализ состояния пациентов с последствиями перинатальных гипоксических поражений ЦНС

Катамнестическое наблюдение проводилось за 338 пациентами (в возрасте 9-12 мес.), ранее относившихся к основной группе. Недоношенные дети, участники исследования, обследовались с коррекцией их возрастных границ. Отсутствие какой-либо симптоматики в отдаленном периоде было определено у 221 пациента (65,3%), из них 135 детей были после проведенной патогенетической терапии, а 86 детей – после стандартного лечения.

Наличие одного синдрома (моносиндромальное поражение) выявлено у 55 (16,2%) обследованных (19 детей после патогенетической терапии и 36 детей после стандартной терапии): у 17 пациентов (29,1%) был определен синдром гиперреактивности, у 7 детей (12,7%) – задержка темпов речевого развития при функциональных расстройствах, нарушения психоречевого развития на органическом фоне наблюдались у 5 обследованных (9%), (табл. 9).

Таблица 9

Количество случаев встречаемости последствий перинатального поражения ЦНС у детей

Изученные параметры	Легкие поражения		Средние поражения		Тяжелые поражения	
	ПТ (n=61)	СТ (n=62)	ПТ (n=58)	СТ (n=61)	ПТ (n=47)	СТ (n=49)
Синдром гиперреактивности	0 (0)	11 (0,18)	0 (0)	18 (0,3)	4 (0,08)	33 (0,67)
Задержка темпов речевого развития	0 (0)	2 (0,03)	3 (0,05)	11 (0,18)	7 (0,14)	19 (0,39)
Пароксизмальные расстройства	0 (0)	4 (0,06)	3 (0,05)	13 (0,21)	7 (0,14)	16 (0,32)
Нарушения психоречевого развития на органическом фоне	0 (0)	1 (0,02)	1 (0,02)	5 (0,08)	2 (0,04)	5 (0,1)
ДЦП	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,02)
Симптоматическая эпилепсия	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,02)	0 (0)	1 (0,02)

Сочетание двух синдромов (задержка темпов речевого развития при функциональных расстройствах и ситуационно обусловленные пароксизмальные расстройства) наблюдалось у 19 пациентов, ранее получавших патогенетическую терапию, но все они имели тяжелую форму

поражения ЦНС и преимущественно относились ко второй возрастной (4–6 мес.) группе (табл. 10).

Таблица 10

Уровни сопряженности неврологических поражений у детей

Неврологические поражения	Число обследованных	
	СТ n=172 (1,0)	ПТ n=166 (1,0)
Отсутствие неврологического синдрома	86 (0,5)	135 (0,81)
Моносиндромное поражение	36 (0,21)	19 (0,11)
Полисиндромные поражения	50 (0,29)	12 (0,08)

У детей на первом году жизни нами выявлена частота острых респираторных заболеваний: у пациентов после лечения последствий перинатальной гипоксии патогенетической терапией число пневмоний составило 7 (4%), а после курса стандартной терапии – 12 (7%) (табл. 11). Обструктивный бронхит был диагностирован у 31(19%) пациента группы патогенетического лечения последствий перинатального поражения ЦНС, и у 61 ребенка после стандартного лечения (35,1%).

Таблица 11

Частота соматических заболеваний у детей в возрасте 9-12 месяцев

Соматическая патология		Число больных после проведенных ранее курсов терапии	
Группа	Вид	ПТ	СТ
Острые респираторные заболевания	пневмония	7	12
	обструктивный бронхит	31	61
Дисфункции желудочно-кишечного тракта	срыгивание	14	32
	младенческие колики	9	19
	диарея	39	71
	запор	16	57
Атопический дерматит		11	82
Анемии		16	39
Патология сердечно-сосудистой системы		7	37

При катамнестическом наблюдении пациентов, ранее получавших стандартную терапию по поводу последствий перинатального поражения ЦНС, частота анемии была в 2 раза больше по сравнению с пациентами (32 ребенка против 16) после курса патогенетического лечения. Патология сердечно-

сосудистой системы была выявлена у 7 пациентов, ранее пролеченных патогенетически, что в 5 раз меньше по сравнению с группой больных (37 детей) после курса стандартной терапии.

Корреляционный анализ зависимости выраженности нарушений психомоторного развития от концентраций ГЦ в сыворотке крови выявил отрицательную связь средней силы ($r=-0,641$, $p<0,0001$). Кроме того, была определена связь между уровнями ГЦ и наличием нарушений психомоторного развития в отдаленном периоде ($r=0,403$, $p<0,0001$). Установлена также тесная значимая связь между концентрациями NGF и баллами шкалы оценки возрастного психомоторного развития, а также наличием неврологических нарушений в отдаленном периоде ($r=0,771$, $p<0,0001$ и $r=-0,329$, $p<0,0001$ соответственно). Поэтому была выдвинута гипотеза о возможной диагностической значимости ГЦ и NGF как маркеров отдаленных неврологических последствий.

С целью проверки этой гипотезы был проведен ROC-анализ и определение диагностической чувствительности и специфичности концентраций ГЦ и NGF сыворотки крови до начала лечения в раннем детском возрасте как потенциальных диагностических маркеров наличия последствий перинатального поражения ЦНС в отдаленном периоде. За прогнозируемую бинарную переменную было взято наличие одного или нескольких неврологических синдромов, диагностированных в отдаленном периоде – «положительный» исход. «Отрицательным» исходом считалось отсутствие нарушений психомоторного развития у ребенка в отдаленном периоде. При применении ROC-анализа показателей чувствительности и специфичности ГЦ и NGF как единственных предикторов наличия отдаленных неврологических нарушений выявлена хорошая прогностическая способность данных моделей (рис. 21).

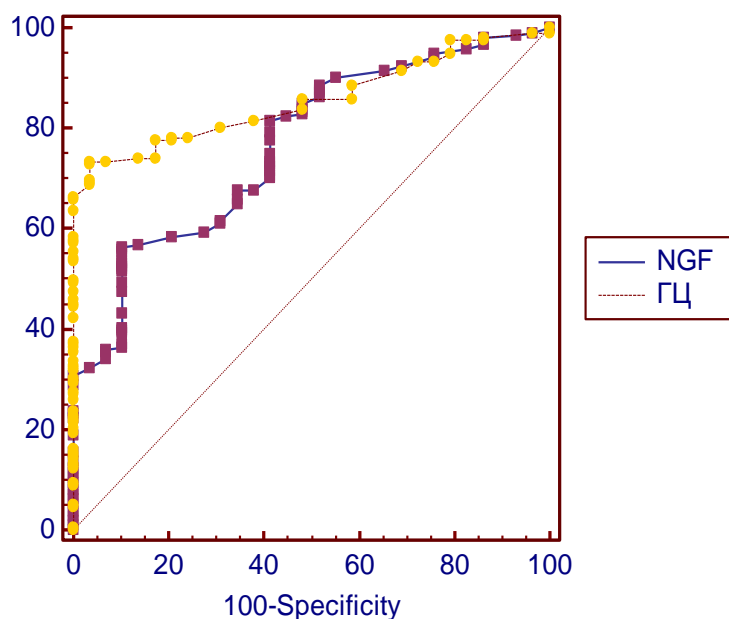


Рисунок 21. Определение вероятности наличия неврологических синдромов в отдаленном периоде по концентрации ГЦ и NGF

По характеристической кривой было определено, что при повышении уровня ГЦ сыворотки крови более 7,74 мкмоль/мл в отдаленном периоде прогнозируется наличие поражения ЦНС с чувствительностью 77,7% (95% ДИ=71,5–83,2) и специфичностью 82,8% (95% ДИ=64,2–94,2), (рис. 22).

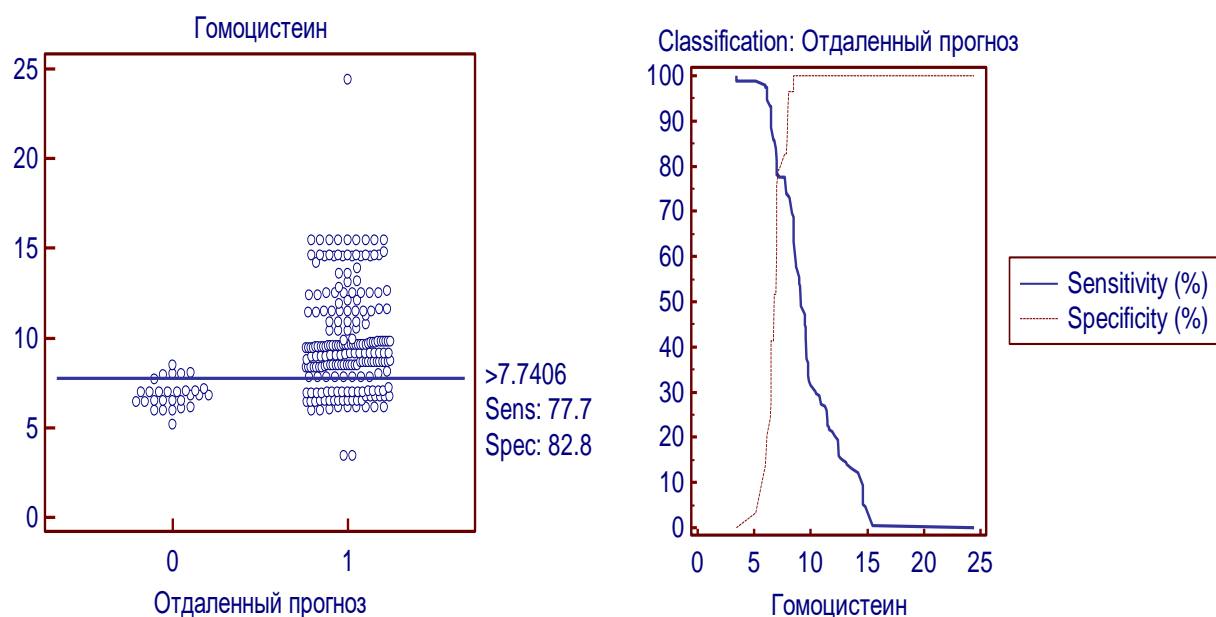


Рисунок 22. Оптимальный порог отсечения для концентрации ГЦ при прогнозировании отдаленных неврологических синдромов у детей

По координатным точкам кривой было определено, что при уменьшении уровня NGF сыворотки крови до 14,3 пг/мл и менее прогнозируется наличие поражения ЦНС в отдаленном периоде с чувствительностью 56,4% (95% ДИ=49,4–63,2) и специфичностью 89,7% (95% ДИ=72,6–97,8), (рис.23).

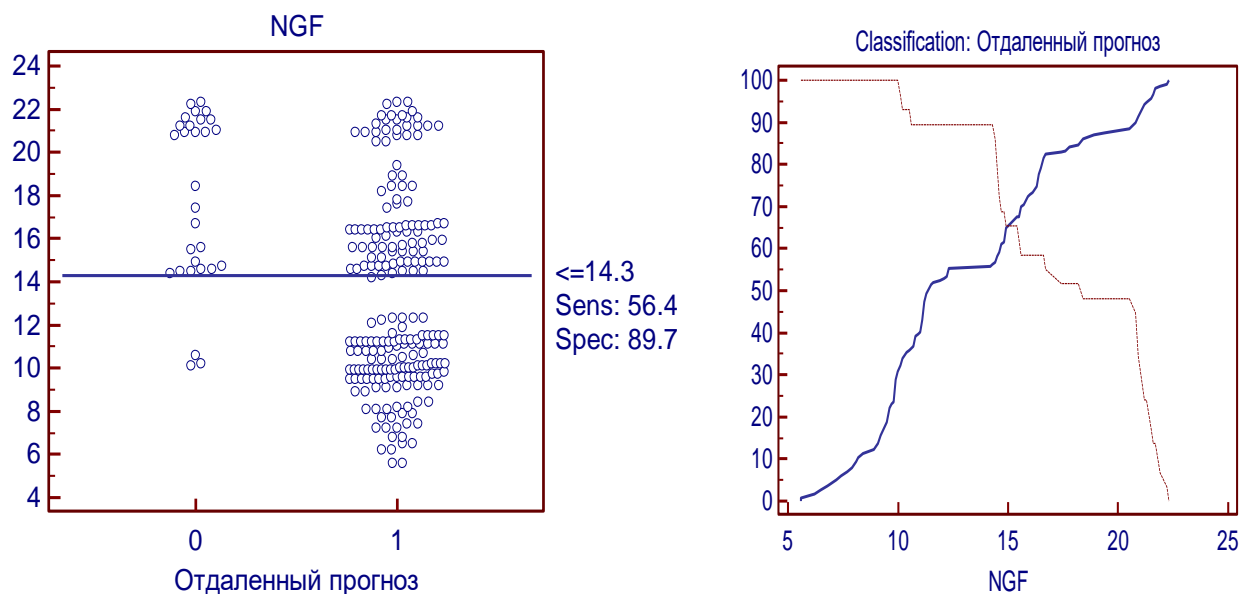


Рисунок 23. Оптимальный порог отсечения для концентрации NGF при прогнозировании отдаленных неврологических синдромов у детей

Площадь под ROC-кривой (AUC) для NGF составила $0,766 \pm 0,043$ (95% доверительный интервал AUC равен $0,708-0,818$ при $z=6,169$, $p=0,00009$).

Оптимальные пороговые значения биохимических маркеров, вычисленные по ROC-кривой, чувствительности и специфичности, а также расчетные прогностические ценности положительного и отрицательного результатов представлены в таблице 12.

Таблица 12

Диагностическая значимость изменений уровней нейроваскулярных маркеров для прогнозирования отдаленных неврологических синдромов у детей

Изученные параметры	ГЦ	NGF
Пороговое значение	$> 7,74$ мкмоль/мл	$\leq 14,3$ пг/мл
Чувствительность Se, % (95%ДИ)	77,7 (71,5–83,2)	56,4 (49,4–63,2)
Специфичность Sp, % (95%ДИ)	82,8 (64,2–94,2)	89,66 (72,6–97,8)
Отношение правдоподобия отрицательного результата +LR, % (95%ДИ) **	4,51 (3,8–5,4)**	5,45 (4,6–6,5)**
Отношение правдоподобия положительного результата –LR, % (95%ДИ) *	0,27 (0,1–0,6)*	0,49 (0,2–1,4)*
Положительная прогностическая ценность +PV, % (95%ДИ)	97,0 (93,2–99,0)	97,5 (93,0–99,5)
Отрицательная прогностическая ценность –PV, % (95%ДИ)	33,8 (22,9–46,1)	22 (14,9–30,6)

Условные обозначения: * – положительный результат – наличие в отдаленном периоде неврологических последствий перинатального поражения, ** – отрицательный результат – отсутствие признаков перинатального поражения в отдаленном периоде.

При включении в модель прогнозирования S100A1B и АТII в качестве единственного предиктора наличия неврологических отклонений в отдаленном периоде была определена низкая прогностическая ценность данных маркеров: для S100A1B – $AUC = 0,584 \pm 0,049$; 95% ДИ = $0,503-0,632$; $z=1,404$; $p=0,16$; для АТII – $AUC = 0,568 \pm 0,049$; 95% ДИ = $0,518-0,647$; $z=1,683$; $p=0,092$.

Очевидно, что определение уровней ГЦ и NGF сыворотки крови как единственных маркеров наличия неврологических расстройств в отдаленном периоде не является высокочувствительным и специфичным.

Однако с учетом простоты определения маркеров и интерпретации результатов данная модель оказывается адекватной и клинически оправданной в качестве скрининговой методики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение последствий перинатального гипоксическо-ишемического поражения ЦНС является одной из актуальных проблем современной педиатрии. Прогредиентность их течения определяет нервно-психическое и

соматическое развитие ребенка – от минимальной мозговой дисфункции до грубых двигательных и интеллектуальных расстройств, приводящих, нередко, к инвалидизации. Значимость вопроса заключается в том, что симптомы повреждения ЦНС на первом году жизни могут проявляться не сразу после рождения, а спустя несколько месяцев и чаще в виде неспецифических симптомокомплексов. При этом клиническая симптоматика не всегда отражает истинную тяжесть поражения ЦНС, а исход заболевания, в том числе и неблагоприятный, становится очевидным лишь к 9–12 месяцам жизни, что обусловлено незрелостью и неспецифичностью реакции.

В проведенной работе доказана значимая связь между тяжестью нарушений психомоторного развития у детей первого года жизни и динамикой сывороточной концентрации нейроваскулярных биомаркеров с изменениями показателей шкал оптимального течения беременности и родов, что в дальнейшем отражается на физическом развитии, проявляясь «низкими» и «высокими» отклонениями показателей от нормы.

Одной из задач проведенного исследования было оценить зависимость выраженности последствий перинатальной гипоксии от уровня нейроваскулярных биомаркеров. Выявлено, что вне зависимости от тяжести нарушений психомоторного развития у детей в возрасте 1–3 месяцев уровень NGF ($p < 0,001$) всегда был низким на фоне увеличения S100A1B, ГЦ и АТФ. Такие сочетанные изменения концентраций свидетельствуют о нарушении функции эндотелия сосудистого компонента ЦНС на фоне минимального риска гибели нейронов. У детей в старшей возрастной группе (4–6 месяцев) на ранее сформированную сосудистую дисфункцию в полной мере реагируют нервные клетки, в которых развиваются дистрофические процессы. У таких детей установлено значимое ($p < 0,01$) повышение сывороточных концентраций ГЦ в сочетании с уменьшением содержания АТФ, белка S100A1B и NGF в крови.

Значимые связи изменения уровней нейроваскулярных биомаркеров со степенью проявления нарушений психомоторного развития, выявленные в работе, позволили использовать эти значения как входные данные при формировании алгоритма принятия решения. Данный алгоритм стал основой создания интеллектуальной системы поддержки принятия решения о выраженности неврологических изменений. Этот инструментальный метод позволит оптимизировать и унифицировать заключение о степени выраженности последствий перинатальной патологии ЦНС у детей первого года жизни на основе заданных лабораторных показателей.

В исследовании доказано влияние ишемической гипоксии на степень выраженности нарушений психомоторного развития, которая после лечения отличалась в группах детей разного возраста и в подгруппах с различными схемами терапии. Определено, что преимущество лечебного воздействия при патогенетической терапии над стандартными схемами лечения оказалось наиболее эффективным в возрасте от 1–3 месяцев по сравнению с детьми 4–6 месяцев. Таким образом, как можно более раннее (в возрасте 1–3 месяцев)

назначение патогенетической схемы терапии продемонстрировало максимальную эффективность: происходило достоверное увеличение балла по шкале оценки возрастного психомоторного развития по сравнению со значением до лечения ($p=2,23E-10$ по критерию Уилкоксона).

Степень выраженности нарушений психомоторного развития существенно уменьшалась при использовании патогенетического подхода к выбору терапии у детей в возрасте от 4 до 6 месяцев ($p=0,00014$ по критерию Уилкоксона). При стандартной терапии выраженность неврологических нарушений изменялась в значительно меньшей степени: эффективность терапии была низкой у детей 1–3 месяцев ($p=2,21E-11$ по U-критерию Манна-Уитни при сравнении с патогенетической терапией) и еще меньше у детей 4–6 месяцев ($p=0,000014$ по U-критерию Манна-Уитни при сравнении с патогенетической терапией).

При анализе в исследовании отдаленных результатов проведенного лечения (как патогенетического, так и стандартного) в течение первого года жизни выявлена статистическая взаимосвязь между схемой терапии и числом неврологических синдромов в отдаленном периоде при средней силе взаимосвязи ($\chi^2_{(2)}$ Пирсона =52,795, $p<0,001$; $\phi=0,469$, $p<0,001$). Большинство детей (61,1%), у которых не было диагностированы нарушения психомоторного развития в отдаленном периоде, получали в раннем детском возрасте патогенетическую терапию. И лишь четверть детей без поражения нервной системы в отдаленном периоде (38,9%) лечились с использованием стандартных схем терапии. Пациентов с полисиндромным поражением в отдаленном периоде, терапия которых была подобрана с патогенетических позиций, оказалось в 4,2 раза меньше, чем среди тех, кто получал стандартную терапию. Таким образом, патогенетическая терапия ассоциирована с меньшей частотой встречаемости тяжелого полисиндромного поражения в отдаленном периоде и с более частым отсутствием нарушений психомоторного развития по сравнению со стандартной схемой. Для детей с последствиями перинатального гипоксическо-ишемического поражения ЦНС создана универсальная система оценки эффективности их терапии в восстановительном периоде, основанная на высокой прогностической значимости изменений сывороточных концентраций ГЦ (чувствительность 91%) и NGF (чувствительность 56,4%). Безусловно, что динамика ГЦ и NGF сыворотки крови не является единственным маркером наличия неврологических расстройств в отдаленном периоде, но с учетом простоты определения этих маркеров и интерпретации результатов данная модель оказывается адекватной и клинически оправданной в качестве скрининговой методики.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что последствия перинатальных поражений ЦНС у детей первого года жизни формируются при комплексном неблагоприятном сочетании гипоксическо-ишемических факторов с неблагоприятными факторами течения беременности матери и проявляются не только нарушениями психомоторного развития, но и отклонениями физического развития детей.

ВЫВОДЫ

1. У детей первого года жизни с последствиями перенесенных перинатальных поражений ЦНС установлены значимые ($p < 0,001$) связи между тяжестью нарушений психомоторного развития, показателями шкал оптимального течения беременности и родов, изменениями концентраций биомаркеров эндотелиальной дисфункции и нейропластичности, что проявилось «низкими» и «высокими» отклонениями их физического развития.
2. Значимые ($p < 0,001$) связи между тяжестью нарушений психомоторного развития и уровнями нейроваскулярных биомаркеров (увеличение сывороточных концентраций гомоцистеина, ангиотензина II, белка S100A1B на фоне снижения уровней фактора роста нервов) у больных в возрасте 1–3 месяцев свидетельствуют о проявлениях эндотелиальной дисфункции сосудистого звена нейроваскулярной единицы ЦНС на фоне низкого риска развития нейрональных потерь.
3. У больных в возрасте 4–6 месяцев обнаружены достоверные ($p < 0,001$) корреляции между тяжестью нарушений психомоторного развития и нейроваскулярными биомаркерами, а также значимое ($p < 0,01$) повышение сывороточных концентраций гомоцистеина в сочетании с уменьшением содержания ангиотензина II, белка S100A1B и фактора роста нервов в крови, что указывает на раннее формирование сосудистой дисфункции и нейродистрофических процессов в нервной системе.
4. Определены значимые ($p < 0,05$) референсные диапазоны нейроваскулярных биомаркеров белка S100A1B (156,1–195,3 пг/мл), фактора роста нервов (16,86–21,34 пг/мл), гомоцистеина (4,34–6,12 мкмоль/мл), ангиотензина II (0,087–0,169 нг/мл) у детей первого года жизни, что явилось основой для создания способа оценки степени тяжести последствий перинатального поражения ЦНС.
5. Оригинальная компьютерная программа формирования заключений о выраженности последствий перенесенных перинатальных гипоксических повреждений ЦНС у детей первого года жизни, разработанная на основе модели заданных референсных значений нейроваскулярных биомаркеров с использованием персонализированного алгоритма интеллектуальной системы поддержки принятия решения, является высокоэффективным диагностическим инструментом (93%).
6. Персонифицированный подход в лечении детей с последствиями перинатальных поражений ЦНС на основе дифференцированного анализа нейроваскулярных маркеров позволяет снизить риски развития нарушений психомоторного развития (на 32,2%) в возрастной динамике и тяжесть проявлений постгипоксических поражений в отдаленном периоде (на 29,8%).
7. Высокая прогностическая значимость изменений сывороточных концентраций гомоцистеина (чувствительность – 91%, специфичность –

98%) и фактора роста нервов (чувствительность – 56,4%, специфичность – 89,7%) у детей с перенесенными постгипоксическими повреждениями ЦНС позволили создать оптимальную систему оценки эффективности их терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Биохимическое определение сывороточных концентраций нейроваскулярных биомаркеров (гомоцистеина, ангиотензина II, нейробелков S100A1B и NGF) рекомендовано для своевременной диагностики выраженности последствий перинатального поражения ЦНС у детей в возрасте до 6 месяцев.
2. Референсные диапазоны нейроваскулярных биомаркеров у здоровых детей (белок S100A1B в пределах от 156,1 до 195,3 пг/мл, белок NGF от 16,86 до 21,34 пг/мл, гомоцистеин – от 4,34 до 6,12 мкмоль/мл, ангиотензин II – от 0,087 до 0,169 нг/мл) могут использоваться в клинической практике как показатели нормы для детей в возрасте до 1 года.
3. Физическое развитие детей с последствиями перинатальных поражений ЦНС рекомендуется непрерывно мониторировать с анализом их возрастных особенностей, обратимости проявлений нарушений психомоторного развития.
4. Анализ эффективности лечения детей с перенесенными постгипоксическими поражениями ЦНС рекомендуется сочетать с определением динамики содержания нейроваскулярных маркеров (гомоцистеина, ангиотензина II, белка S100A1B и NGF) в крови, которые обладают высокой чувствительностью по ROC-кривой ($Se > 85\%$).
5. Разработанная компьютерная программа «Анализ последствий перинатального поражения нервной системы» (Свидетельство о государственной регистрации РФ 2018663264, 24.10.2018) может быть включена в систему непрерывного амбулаторного мониторинга оценки состояния детей (индивидуальную электронную карту ребенка) и внедрена в педиатрическую практику.
6. Разработанная база данных пациентов «Клинико-лабораторная оценка неврологического дефицита в детском возрасте» (Свидетельство о государственной регистрации России 2017621338, 21.11 2017) может быть рекомендована для формирования единой базы по данной патологии и как инструмент для продолжения когортных исследований в медицинских организациях различного профиля.
7. Количественные данные сывороточных концентраций гомоцистеина выше 7,74 мкмоль/мл и фактора роста нервов (NGF) ниже 14,3 пг/мл могут служить прогностическими критериями отдаленных последствий перинатального поражения центральной нервной системы у детей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Красноруцкая О.Н. Клинико-статистический анализ раннего нервно-психического развития детей / Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А. // Материалы XV Восточно-европейской конференции, посвященной памяти Л.Р. Зенкова «Эпилепсия, клиническая нейрофизиология и неврология. Зенковские чтения» // Ялта – Гурзуф, 2013. – С. 27–37.
2. **Степень выраженности неврологического дефицита у детей раннего возраста на основе оценки нейробиохимических маркеров [Электронный ресурс] / Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Бугримов Д.Ю., Цветикова Л.Н., Петрова Т.Н. // Вестник новых медицинских технологий. – Электронное издание. – 2014. – №1. – С. 41. Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4805.pdf>.**
3. **Опыт применения пантокальцина в практике детского невролога / Балакирева Е.А., Неретина А.Ф., Красноруцкая О.Н., Евдакова Е.А., Акопян Е.М., Щукина И.Г. // Фарматека. – 2014. – №11. – С. 34–38.**
4. **Нерешенные вопросы детской неврологии / Балакирева Е.А., Красноруцкая О.Н., Калмыкова Г.В., Боронина И.В., Неретина А.Ф., Балакирева А.И.// Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 28, №24–1(195). – С. 5–7.**
5. **Оценка степени участия биохимических маркеров перинатального поражения центральной нервной системы у детей / Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Зуйкова А.А., Добрынина И.С. // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21, №2. – С. 26–29.**
6. Красноруцкая О.Н. Прогностическая модель степени участия перинатального поражения центральной нервной системы у детей первого года / Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Зуйкова А.А. // Сборник научных статей Международной научно-практической конференции. – Уфа: Аэтерна, 2014. – С. 84–88.
7. **Нейротрофические факторы как показатель степени тяжести неврологического дефицита у детей раннего возраста / Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Зуйкова А.А., Бугримов Д.Ю. // Наука и образование в жизни современного общества: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. – Тамбов, 2015. – С.71–73.**
8. **Роль маркеров эндотелиальной дисфункции у детей раннего возраста с различной степенью неврологического дефицита / Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Зуйкова А.А., Бугримов Д.Ю.// Наука и образование в жизни современного общества: сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. – Тамбов, 2015. – С. 73–74.**

9. Красноруцкая О.Н. Анализ зависимости клинически выраженной патологии ЦНС детей раннего возраста и нейробиохимических маркеров / Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Подrezова Е.В. // Сборник статей Международной научно-практической конференции. – 2015. – С. 141–145.
10. Биохимические маркеры неврологического дефицита у детей раннего возраста / Синецкая Д.В., Черенкова С.Э., Балакирева Е.А., Красноруцкая О.Н. // Молодежный инновационный вестник. – 2015. – Т. 4, №1. – С. 223–224.
11. Нейробиохимические показатели в оценке последствий перинатального поражения нервной системы у детей раннего возраста и их прогностическая значимость / Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Бугримов Д.Ю., Зуйкова А.А., Добрынина И.С. // Научный альманах. – 2015. – №4 (6). – С. 237–242.
12. Неврологический дефицит у детей раннего возраста – возможности прогнозирования / Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Гудкова А.Н., Ивакина Н.Н., Синецкая Д.В., Черенкова С.Э. // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2016. – Т. 19, №4. – С. 244–246.
13. Красноруцкая О.Н. Прогноз-модель нейробиохимических маркеров при оценке последствий перинатального поражения нервной системы у детей раннего возраста / Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Бугримов Д.Ю. // Научный альманах. – 2016. – №2–3(16). – С. 98–102.
14. Красноруцкая О.Н. Оценка зависимости степени тяжести клинических проявлений перинатального поражения центральной нервной системы у детей первого года жизни от нативного уровня фактора роста нервов / Красноруцкая О.Н., Бугримов Д.Ю. // Научный альманах. – 2016. – №10–3(24). – С. 462–465.
15. Красноруцкая О.Н. Анализ маркеров окислительного стресса у пациентов первого года жизни с клиническими проявлениями перинатального поражения ЦНС / Красноруцкая О.Н., Бугримов Д.Ю. // Вестник научных конференций. – 2016. – №10–6(14). – С. 77–78.
16. Роль фактора роста нервов в оценке степени тяжести клинических проявлений и исходов перинатального поражения ЦНС у детей первого года жизни / Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Бугримов Д.Ю., Зуйкова А.А., Котова Ю.А. // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – №3. – С. 83–88.
17. Фактор роста нервов – диагностический маркер степени выраженности неврологического дефицита у детей [Электронный ресурс] / Красноруцкая О.Н., Бугримов Д.Ю., Зуйкова А.А., Котова Ю.А., Добрынина И.С., Страхова Н.В., Ханина Е.А. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №5. – С. 57. Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25199>
18. Оценка прогностического значения маркеров окислительного стресса в формировании клинической картины перинатального

поражения центральной нервной системы у детей первого года жизни [Электронный ресурс] / Романова М.М., Балакирева Е.А., Красноруцкая О.Н., Бугримов Д.Ю., Котова Ю.А., Страхова Н.В., Ануфриева Е.И. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №5. – С.85. Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25263>.

19. Role of nerve growth factor in assessing the severity of clinical manifestations and outcomes of perinatal CNS lesions in infants / Krasnorutskaya O.N., Bugrimov D.Yu., Zuykova A.A., Pashkov A.N., Kotova Ju.A., Strakhova N.V., Dobrynina I.S. // International Journal of Biomedicine. – 2016. – Т. 6, №4. – P. 276–278.
20. Serum level of homocysteine and perinatal CNS lesions in infants / Krasnorutskaya O.N., Lednyova V.S., Zuikova A.A., Pashkov A.N., Bugrimov D.Yu., Kotova Ju.A., Esina E.Yu. // International Journal of Biomedicine. – 2017. – Т. 7, №4. – P. 286–288.
21. Задержка речевого развития у детей, биохимические маркеры / Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Скорикова О.А., Баева М.В., Балакирева А.И., Черенкова С.Э. // Молодежный инновационный вестник. – 2017. – Т. 6. – №1. – С.174–176.
22. Маркеры неврологического дефицита у детей раннего возраста / Балакирева Е.А., Красноруцкая О.Н., Бугримов Д.Ю., Котова Ю.А., Синецкая Д.В. // Материалы 63-й всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. – Тверь, 2017. – С. 251–254.
23. Характеристика коэффициента адаптивных возможностей центральной нервной системы у детей раннего возраста в клинических условиях / Красноруцкая О.Н., Леднёва В.С., Котова Ю.А., Страхова Н.В., Зуйкова А.К. / Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2017. – Т. 16, №4. – С. 796–800.
24. Клинико-лабораторная оценка неврологического дефицита в детском возрасте. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2017621338 от 21.11.2017 / Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Леднева В.С., Бугримов Д.Ю., Зуйкова А.А., Страхова Н.В., Котова Ю.А.
25. The importance of clinical and biochemical markers in the diagnosis of disorders of the psychomotor and physical development of children who underwent perinatal CNS lesions / Krasnorutskaya O.N., Ledneva V.S., Bugrimov D.Yu., Balakireva E.A., Zuikova A.A., Kotova Ju.A., Strakhova N.V. // International Journal of Biomedicine. – 2018. – Т. 8, №8. – P. 129–133.
26. Красноруцкая О.Н. Клинико-биохимические показатели в диагностике нарушения развития детей с последствиями перинатального поражения нервной системы / Красноруцкая О.Н., Леднева В.С. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, №3. – С.175–179.

27. **Красноруцкая О.Н. Оценка чувствительности скрининговых тест-маркеров на прогнозирование последствий перинатального поражения нервной системы у детей / Красноруцкая О.Н., Леднева В.С., Голосная Г.С. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2018. – №3. – С. 25–31.**
28. **Krasnorutskaya O.N. Pathogenetically grounded approach to the treatment of children who underwent perinatal CNS lesions / Krasnorutskaya O.N., Ledneva V.S., Golosnaya G.S. // International Journal of Biomedicine. – 2018. – Т. 8, №3 – Р. 192–196.**
29. Пат. 2668528 С1 Российская Федерация. МПК G01N 33/50 (2006.01). Способ диагностики степени выраженности неврологического дефицита у детей раннего возраста / Красноруцкая О.Н., Балакирева Е.А., Леднева В.С., Бугримов Д.Ю., Зуйкова А.А., Страхова Н.В., Котова Ю.А.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. – № 2017132465, заявл. 18.09.2017; опубл. 01.10.2018, Бюл. № 3–2 стр.
30. Анализ последствий перинатального поражения нервной системы. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018663264 от 24.10.2018 / Красноруцкая О.Н., Леднева В.С., Бугримов Д.Ю., Балакирева Е.А., Бутаков М.В.
31. Диагностика неврологического дефицита у детей первого года жизни на основании оценки маркеров оксидативного стресса / Красноруцкая О.Н. Добрынина И.С., Бугримов Д.Ю., Котова Ю.А. // Материалы 66-й Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2018. – С. 327–330.
32. **Красноруцкая О.Н. Оценка эффективности патогенетического лечения детей, перенесших перинатальную гипоксию / Красноруцкая О.Н., Леднева В.С., Голосная Г.С.. – Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26, №1, – С. 24–27.**
33. **Патобиохимические аспекты терапии последствий перинатальной гипоксии / Красноруцкая О.Н., Бугримов Д.Ю., Судаков О.В., Петрова Т.Н. // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2019. – Т. 18, №1, – С. 101–103.**
34. **Estimation of the efficiency of pathogenetic treatment of children moving perinatal hypoxia / Krasnorutskaya O.N., Ledneva V.S., Petrova T.N., Voice G.S., Balakireva E.A. // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, – 2019. – Т. 10, №2. – Р. 355–362.**
35. Роль нейробиохимических биомаркеров в оценке эффективности терапии последствий перинатального поражения ЦНС у детей [Электронный ресурс] / Красноруцкая О.Н., Зуйкова А.А., Бугримов Д.Ю., Котова Ю.А. // Вестник современных исследований. – 2019. – № 2.17(29). – С. 25–30. Режим доступа: <https://www.orcacenter.ru/journals/modern-research.html>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТII – ангиотензин II
АПБ – анамнез предыдущих беременностей
ГЦ – гомоцистеин
ДЧ – диагностическая чувствительность
ИИПМ – индекс инструментальных показателей матери
ИМТ – индекс массы тела
ИСППР – интеллектуальная система поддержки принятия решения
ИР – индекс родов
ИТБ – индекс текущей беременности
ПМР – психомоторное развитие ребенка
ПТ – патогенетическая терапия
СТ – стандартная терапия
ЦНС – центральная нервная система
ШОТБ – шкала оптимального течения беременности
ШОТР – шкала оптимального течения родов
AUC – Area Under Curve
BAZ – Z-оценка ИМТ для возраста
CutOff – точка разделения
HAZ – Z-оценки длины тела для возраста
n – количество пациентов
NGF – фактор роста нервов
s – стандартное отклонение
SD – абсолютное число баллов при анализе шкал
WAZ – Z-оценка физического развития