

М. Г. Девялтовская

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь

ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА ПРЕ- И ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ

Аннотация. Проведен корреляционный анализ связей между структурными изменениями головного мозга и содержанием идиотипических, антиидиотипических антител к растворимому кальций-связывающему белку нервной ткани S100 в сыворотке крови 318 детей первого года жизни с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга. Установлены прямые сопряженности между структурной патологией головного мозга, представленной кистозно-атрофическими изменениями, кальцинатами, глиозом в веществе головного мозга, перивентрикулярной лейкомаляцией, перивентрикулярными кистами, расширением желудочковой системы, врожденными пороками развития головного мозга, и содержанием идиотипических, антиидиотипических антител к белку S100 в сыворотке крови детей в возрасте 3, 6, 9, 12 мес. Концентрация идиотипических и антиидиотипических антител к белку нервной ткани S100 в сыворотке крови отражает выраженность деструктивных процессов в веществе головного мозга.

Установлено, что аутоиммунные процессы являются одним из механизмов, приводящих к структурным повреждениям головного мозга у детей с неблагоприятными пре- и перинатальными факторами.

Ключевые слова: антитела, белок S100, врожденные пороки развития, глиоз, головной мозг, дети, желудочковая система, кальцинаты, кистозно-атрофические изменения, перивентрикулярная лейкомаляция, пре- и перинатальное поражение

Для цитирования: Девялтовская, М. Г. Звенья патогенеза пре- и перинатального поражения головного мозга у детей / М. Г. Девялтовская // Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 88–92. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-88-92>

M. G. Devyaltovskaya

Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”, Minsk, Republic of Belarus

LINKS OF PATHOGENESIS OF PRE- AND PERINATAL DAMAGE OF THE CHILDREN'S BRAIN

Abstract. A correlation analysis was made of the relationships between the structural changes in the brain and the content of idiotypic, anti-idiotypic antibodies to the soluble calcium-binding protein of the nervous tissue S100 in the serum of 318 children of the first year of life with consequences of pre- and perinatal brain damage. We established the conjugation between the structural pathology of the brain, represented by cystic-atrophic changes, calcifications, glia in the brain substance, periventricular leukomalacia, periventricular cysts, expansion of the ventricular system, congenital malformations of the brain, and the content of idiotypic, anti-idiotypic antibodies to the S100 protein in the serum blood of children 3, 6, 9, 12 months old. The concentration of idiotypic and anti-idiotypic antibodies to the protein of the nervous tissue S100 in the serum reflects the severity of destructive processes in the brain substance.

Autoimmune processes are one of the mechanisms that lead to the structural damage to the brain in children with adverse pre- and perinatal factors.

Keywords: antibodies, protein S100, congenital malformations, glia, brain, children, ventricular system, calcifications, periventricular cysts, pre- and perinatal damage

For citation: Devyaltovskaya M. G. Links of pathogenesis of pre- and perinatal damage of the children's brain. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 88–92 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-1-88-92>

Введение. Важнейшая задача современной медицины и детской неврологии – предотвращение детской инвалидности, уменьшение количества и тяжести последствий поражения центральной нервной системы внутриутробно, в интранатальном или раннем неонатальном периоде. Универсальным фактором, повреждающим ткани головного мозга, является гипоксия плода и новорожденного [1–3]. Пре- и перинатальное поражение головного мозга реализуется в неонатальную гипоксически-ишемическую энцефалопатию (ГИЭ) [4]. ГИЭ умеренной или тяжелой

степени приводит к высокому риску смертности, инвалидности, моторным и сенсорным нарушениям [5–7]. Дети, перенесшие ГИЭ, имеют риск когнитивного дефицита даже при отсутствии двигательных расстройств [8]. В школьном возрасте у них наблюдаются дисфункция мелкой моторики и поведенческие отклонения [8]. К двухлетнему возрасту у детей с гестационным возрастом более 35 недель с ГИЭ тяжелой или умеренной степени смертность и инвалидность составили 62 %, частота детского церебрального паралича – 30 % [6].

Исследование патогенетических и патофизиологических механизмов формирования психоневрологических нарушений у детей, центральная нервная система которых подверглась воздействию гипоксических и инфекционных факторов внутриутробно, в интранатальном или раннем неонатальном периоде, является основой для разработки и внедрения в клиническую практику максимально эффективных методов лечения и абилитации/реабилитации пациентов с указанной патологией.

Цель исследования – выявить взаимосвязи между структурными изменениями головного мозга и содержанием антител к нейроспецифическому белку S100 в сыворотке крови детей первого года жизни с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга.

Объекты и методы исследования. Объектами исследования являлись 318 детей первого года жизни с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга, с неврологическими нарушениями различной степени выраженности. Диагноз «Детский церебральный паралич» и высокий риск его формирования имели 208 младенцев. Неврологические нарушения легкой и средней степени выраженности наблюдались у 110 пациентов с диагнозом «Отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития». Получены письменные согласия законных представителей детей на участие в исследовании. В исследование не вошли пациенты с генетическими и хромосомными болезнями.

Детей обследовали в возрасте 3, 6, 9, 12 мес. Предметом исследования явились структуры головного мозга и содержание идиотипических (AT1) и антиидиотипических (AT2) антител к растворимому кальций-связывающему белку нервной ткани S100 в сыворотке крови. Исследование антител к белку S100 проводили на иммуноферментном анализаторе Tecan (Швейцария) с использованием набора реагентов для полуколичественного определения антител к нейроантигенам в сыворотке крови «ИФА-НЕЙРО-АТ» [9]. Для исследования структур головного мозга применяли нейросонографию (НСГ), компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Полученные результаты обрабатывали с применением пакета прикладных программ Statistica 8.0 и программы Microsoft Excel Office 2010. Использовали параметрические и непараметрические методы статистики. Взаимосвязи между изучаемыми признаками выявляли при помощи метода Спирмена с вычислением коэффициента корреляции (r_s). При $r_s \leq 0,43$ корреляционные связи оценивали как слабые, при $r_s = 0,44–0,74$ – как средней степени выраженности, при $r_s \geq 0,75$ – как сильные [10, 11].

Результаты и их обсуждение. Проведен корреляционный анализ связей между структурными изменениями головного мозга и содержанием идиотипических, антиидиотипических антител к растворимому кальций-связывающему белку нервной ткани S100 в сыворотке крови детей первого года жизни с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга.

Результаты корреляционного анализа связей между структурными изменениями головного мозга и уровнями AT1, AT2 к белку S100 в сыворотке крови детей в возрасте 3 и 6 мес. представлены в табл. 1.

Наиболее выраженные прямые корреляционные связи обнаружены между уровнями AT1, AT2 к белку S100 в сыворотке крови и кистозно-атрофическими изменениями в веществе головного мозга у детей в возрасте 3 мес. ($r_s = 0,581, p < 0,001$; $r_s = 0,580, p < 0,001$ соответственно) и 6 мес. ($r_s = 0,582, p < 0,001$; $r_s = 0,589, p < 0,001$ соответственно). Второе место по степени значимости занимают прямые сопряженности между перивентрикулярной лейкомаляцией и содержанием AT1, AT2 к белку S100 в сыворотке крови у 3-месячных младенцев ($r_s = 0,481, p < 0,001$; $r_s = 0,485, p < 0,001$ соответственно); между перивентрикулярными кистами и содержанием AT1,

AT2 к белку S100 в сыворотке крови у 6-месячных младенцев ($r_s = 0,524, p < 0,001; r_s = 0,533, p < 0,001$ соответственно). Третье место принадлежит корреляционным связям между кальцинатами в веществе головного мозга и концентрацией AT1, AT2 к белку S100 в сыворотке крови пациентов в возрасте 3 мес. ($r_s = 0,394, p < 0,001; r_s = 0,370, p < 0,001$ соответственно) и 6 мес. ($r_s = 0,424, p < 0,001; r_s = 0,437, p < 0,001$ соответственно). Выявлены прямые сопряженности между расширением желудочковой системы и содержанием AT1, AT2 к белку S100 в сыворотке крови обследуемых детей в возрасте 3 мес. ($r_s = 0,370, p < 0,001; r_s = 0,378, p < 0,001$ соответственно) и 6 мес. ($r_s = 0,364, p < 0,001; r_s = 0,394, p < 0,001$ соответственно).

Таблица 1. Коэффициенты корреляции между структурными изменениями головного мозга и содержанием AT1, AT2 к белку S100 в сыворотке крови обследуемых детей в возрасте 3 и 6 мес.

Table 1. Correlation coefficients between the structural changes in the brain and the content of AT1, AT2 to the S100 protein in the blood serum of the examined children 3 and 6 months old

Характер изменений	Содержание идиотипических антител (AT1) и антиидиотипических антител (AT2) к белку S100			
	у детей в возрасте 3 мес.		у детей в возрасте 6 мес.	
	AT1	AT2	AT1	AT2
Кистозно-атрофические изменения в веществе головного мозга	$r_s = 0,581$ $p < 0,001$	$r_s = 0,580$ $p < 0,001$	$r_s = 0,582$ $p < 0,001$	$r_s = 0,589$ $p < 0,001$
Перивентрикулярная лейкомаляция/перивентрикулярные кисты	$r_s = 0,481$ $p < 0,001$	$r_s = 0,485$ $p < 0,001$	$r_s = 0,524$ $p < 0,001$	$r_s = 0,533$ $p < 0,001$
Кальциматы в веществе головного мозга	$r_s = 0,394$ $p < 0,001$	$r_s = 0,370$ $p < 0,001$	$r_s = 0,424$ $p < 0,001$	$r_s = 0,437$ $p < 0,001$
Глиоз в веществе головного мозга	$r_s = 0,258$ $p < 0,01$	$r_s = 0,245$ $p < 0,01$	$r_s = 0,319$ $p < 0,001$	$r_s = 0,281$ $p < 0,001$
Врожденные пороки развития головного мозга	$r_s = 0,331$ $p < 0,001$	$r_s = 0,320$ $p < 0,001$	$r_s = 0,313$ $p < 0,001$	$r_s = 0,321$ $p < 0,001$
Расширение желудочковой системы	$r_s = 0,370$ $p < 0,001$	$r_s = 0,378$ $p < 0,001$	$r_s = 0,364$ $p < 0,001$	$r_s = 0,394$ $p < 0,001$

Выполнен корреляционный анализ ассоциаций между структурной патологией головного мозга и содержанием AT1, AT2 к белку S100 в сыворотке крови обследуемых младенцев в возрасте 9 и 12 мес. Результаты проведенного анализа представлены в табл. 2.

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между структурными изменениями головного мозга и содержанием AT1, AT2 к белку S100 в сыворотке крови обследуемых детей в возрасте 9 и 12 мес.

Table 2. Correlation coefficients between the structural changes in the brain and the content of AT1, AT2 to the S100 protein in the blood serum of the children 9 and 12 months old

Характер изменений	Содержание идиотипических антител (AT1) и антиидиотипических антител (AT2) к белку S100			
	у детей в возрасте 9 мес.		у детей в возрасте 12 мес.	
	AT1	AT2	AT1	AT2
Кистозно-атрофические изменения в веществе головного мозга	$r_s = 0,624$ $p < 0,001$	$r_s = 0,616$ $p < 0,001$	$r_s = 0,629$ $p < 0,001$	$r_s = 0,659$ $p < 0,001$
Перивентрикулярные кисты	$r_s = 0,358$ $p < 0,001$	$r_s = 0,365$ $p < 0,001$	$r_s = 0,416$ $p < 0,001$	$r_s = 0,420$ $p < 0,001$
Кальциматы в веществе головного мозга	$r_s = 0,422$ $p < 0,001$	$r_s = 0,439$ $p < 0,001$	$r_s = 0,416$ $p < 0,001$	$r_s = 0,418$ $p < 0,001$
Глиоз в веществе головного мозга	$r_s = 0,447$ $p < 0,001$	$r_s = 0,416$ $p < 0,001$	$r_s = 0,372$ $p < 0,001$	$r_s = 0,380$ $p < 0,001$
Врожденные пороки развития головного мозга	$r_s = 0,329$ $p < 0,001$	$r_s = 0,324$ $p < 0,001$	$r_s = 0,366$ $p < 0,001$	$r_s = 0,396$ $p < 0,001$
Расширение желудочковой системы	$r_s = 0,301$ $p < 0,001$	$r_s = 0,348$ $p < 0,001$	$r_s = 0,347$ $p < 0,001$	$r_s = 0,384$ $p < 0,001$

Коэффициенты корреляции Спирмена, представленные в табл. 2, свидетельствуют об усилении прямых корреляционных связей между кистозно-атрофическими изменениями в веществе головного мозга и содержанием АТ1, АТ2 к белку S100 в сыворотке крови; между глиозом и уровнями АТ1, АТ2 к белку S100 в сыворотке крови у пациентов в возрасте 9 мес. по сравнению с возрастом 3 и 6 мес. Констатируются положительные корреляционные связи между кистозно-атрофическими изменениями в веществе головного мозга и концентрациями АТ1, АТ2 к белку S100 в сыворотке крови 9-месячных ($r_s = 0,624, p < 0,001$; $r_s = 0,616, p < 0,001$ соответственно) и 12-месячных детей ($r_s = 0,629, p < 0,001$; $r_s = 0,659, p < 0,001$ соответственно). Прослеживаются прямые сопряженности между перивентрикулярными кистами и концентрациями АТ1, АТ2 к белку S100 в сыворотке крови младенцев в возрасте 9 и 12 мес. ($p < 0,001$). Обращают на себя внимание положительные ассоциации между наличием кальцинатов в веществе головного мозга и содержанием АТ1, АТ2 к белку S100 в сыворотке крови младенцев в возрасте 9 мес. ($r_s = 0,422, p < 0,001$; $r_s = 0,439, p < 0,001$ соответственно) и 12 мес. ($r_s = 0,416, p < 0,001$; $r_s = 0,418, p < 0,001$ соответственно). Интерес представляет усиление зависимости между глиозом в веществе головного мозга и концентрациями АТ1 и АТ2 в сыворотке крови 9- и 12-месячных возрасте детей по сравнению с более ранними возрастными периодами ($p < 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют о наличии прямой зависимости между структурными изменениями головного мозга и содержанием идиотипических, антиидиотипических антител к белку S100 в сыворотке крови младенцев первого года жизни с последствиями пре- и перинатального поражения центральной нервной системы [3]. Неблагоприятные факторы беременности, родов, раннего неонатального периода могут непосредственно повреждать вещество головного мозга [3]. В результате избыточное количество белка S100 поступает в кровь и вызывает образование повышенного количества идиотипических антител [12–14]. Для нейтрализации избыточного количества идиотипических антител увеличивается продукция антиидиотипических антител, запускаются аутоиммунные процессы, результатом которых является образование избыточного количества антител к собственному белку S100 нервной ткани [3].

Выводы

1. Установлены прямые сопряженности между структурной патологией головного мозга, представленной кистозно-атрофическими изменениями, кальцинатами, глиозом в веществе головного мозга, перивентрикулярной лейкомаляцией, перивентрикулярными кистами, расширением желудочковой системы, врожденными пороками развития головного мозга, и содержанием идиотипических, антиидиотипических антител к белку S100 в сыворотке крови детей с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга в возрасте 3, 6, 9, 12 мес.

2. Концентрация идиотипических и антиидиотипических антител к белку нервной ткани S100 в сыворотке крови отражает выраженность деструктивных процессов в веществе головного мозга.

3. Аутоиммунные процессы являются одним из механизмов, приводящих к структурным повреждениям головного мозга у детей с неблагоприятными пре- и перинатальными факторами.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Жарныльская, Е. Л. Становление высших мозговых функций у детей раннего возраста, перенесших перинатальное гипоксически-ишемическое поражение мозга : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Е. Л. Жарныльская ; Перм. гос. мед. акад. им. Е. А. Вагнера. – Пермь, 2012. – 24 с.
2. Смирнов, И. Е. Перинатальные гипоксические поражения головного мозга у детей / И. Е. Смирнов, В. А. Иванов, Р. С. Зайниддинова // Рос. педиатр. журн. – 2011. – № 3. – С. 23–28.
3. Девялтовская, М. Г. Последствия пре- и перинатального поражения головного мозга у детей / М. Г. Девялтовская. – Минск : Изд. центр БГУ, 2015. – 210 с.
4. Kurinczuk, J. J. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy / J. J. Kurinczuk, M. White-Koning, N. Badawi // Early Hum. Dev. – 2010. – Vol. 86, N 6. – P. 329–338. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010>

5. Шанько, Г. Г. Диагностика и лечение энцефалопатии новорожденного : учеб.-метод. пособие / Г. Г. Шанько. – Минск : Белорус. мед. акад. последиплом. образования, 2012. – 40 с.
6. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy / S. Shankaran [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366, N 22. – P. 2085–2092. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1112066>
7. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / S. Shankaran [et al.] // *J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 160, N 4. – P. 567–572.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.09.018>
8. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review / M. van Handel [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2007. – Vol. 166, N 7. – P. 645–654. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0437-8>
9. Инструкция по применению набора реагентов для полуколичественного определения идиотипических и анти-идиотипических антител к нейроантигенам в сыворотке крови (ИФА-НЕЙРО-АТ) / сост. : С. Г. Морозов, Б. Б. Гнеденко. – Минск, 2004. – 10 с.
10. Крамер, Д. Математическая обработка данных в социальных науках: современные методы : учеб. пособие / Д. Крамер. – М. : Академия, 2007. – 288 с.
11. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных : применение пакета приклад. прогр. STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.
12. Полетаев, А. Б. Клиническая и лабораторная иммунология : избр. лекции / А. Б. Полетаев. – М. : МИА, 2007. – 180 с.
13. Албагачиева, Д. И. Проапоптотические факторы в структуре патогенеза гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Д. И. Албагачиева ; Рос. гос. мед. ун-т. – М., 2010. – 31 с.
14. Нейроспецифические биомаркеры в диагностике последствий перинатальных поражений нервной системы у детей 1-го года жизни / И. Е. Смирнов [и др.] // *Рос. педиатр. журн.* – 2011. – № 2. – С. 4–7.

References

1. Zharnyl'skaya Ye. L. *The formation of higher cerebral functions in infants who have undergone perinatal hypoxic-ischemic brain injury*. Abstract of Ph. D. diss. Perm', 2012. 24 p. (in Russian).
2. Smirnov I. E., Ivanov V. A., Zainiddinova R. S. Perinatal hypoxic lesions of the brain in children. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal = Russian Pediatric Journal*, 2011, no. 3, pp. 23–28 (in Russian).
3. Devyaltovskaya M. G. *Consequences of pre- and perinatal brain damage in children*. Minsk, Publishing Center of the Belarusian State University, 2015. 210 p. (in Russian).
4. Kurinczuk J. J., White-Koning M., Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Human Development*, 2010, vol. 86, no. 6, pp. 329–338. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.05.010>
5. Shan'ko G. G. *Diagnosis and treatment of newborn encephalopathy*. Minsk, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 2012. 40 p. (in Russian).
6. Shankaran S., Pappas A., McDonald S. A., Vohr B. R., Hintz S. R., Yolton K. [et al.]. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *New England Journal of Medicine*, 2012, vol. 366, no. 22, pp. 2085–2092. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1112066>
7. Shankaran S., Laptook A. R., Tyson J. E., Ehrenkranz R. A., Bann C. M., Das A. [et al.]. Evolution of encephalopathy during whole body hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of Pediatrics*, 2012, vol. 160, no. 4, pp. 567–572.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.09.018>
8. van Handel M., Swaab H., de Vries L. S., Jongmans M. J. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review. *European Journal of Pediatrics*, 2007, vol. 166, no. 7, pp. 645–654. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0437-8>
9. Morozov S. G., Gnedenko B. B. *Instructions for the use of a reagent kit for semi-quantitative determination of idiotypic and anti-idiotypic antibodies to neuroantigens in the blood serum (ELISA-NEURO-AT)*. Minsk, 2004. 10 p. (in Russian).
10. Kramer D. *Mathematical processing of data in social sciences: modern methods*. Moscow, Akademiya Publ., 2007. 288 p. (in Russian).
11. Rebrova O. Yu. *Statistical analysis of medical data: STATISTICA*. Moscow, MediaSfera Publ., 2006. 312 p. (in Russian).
12. Poletaev A. B. *Clinical and laboratory immunology*. Moscow, MIA Publ., 2007. 180 p. (in Russian).
13. Albagachieva D. I. *Pro-apoptotic factors in the pathogenesis of hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system in newborn infants*. Abstract of Ph. D. diss. Moscow, 2010. 31 p. (in Russian).
14. Smirnov I. E., Ivanov V. A., Kucherenko A. G., Akoev Yu. S., Zainiddinova R. S., Rovenskaya Yu. V. Neuro-specific biomarkers in the diagnosis of the effects of perinatal lesions of the nervous system in children of the first year of life. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal [Russian journal of pediatrics]*, 2011, no. 2, pp. 4–7 (in Russian).

Информация об авторе

Девялтовская Маргарита Георгиевна – д-р мед. наук, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (ул. Орловская, 66/8, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: margo-medical@tut.by

Information about the author

Margarita G. Devyaltovskaya – D. Sc. (Med.), Head of the Laboratory. Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child” (Orlovskaya Str., 66/8, 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: margo-medical@tut.by