

Ремнева О.В.<sup>1,2</sup>, Фадеева Н.И.<sup>1</sup>, Кореновский Ю.В.<sup>1</sup>

## ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕЛОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 656038, Барнаул;  
<sup>2</sup>КГБУЗ «Перинатальный центр (клинический) Алтайского края», 656019, Барнаул, Россия

Для корреспонденции: Ремнева Ольга Васильевна, заместитель главного врача по лечебной работе (поликлинической помощи). E-mail: rolmed@yandex.ru

♦ Задачи настоящего исследования заключались в выявлении наиболее информативных перинатальных предикторов тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных и разработке математической модели предсказания ее степени тяжести. Под наблюдением находились 288 женщин, родоразрешенных в сроки 28—34 нед беременности, которые в зависимости от степени тяжести церебральной ишемии (легкая/средняя или тяжелая) были разделены на две группы.

Накануне родов изучали функциональное состояние плода, наличие герпесвирусной инфекции в цервикальном канале их матерей, активность матриксной металлопротеиназы-9 в пуповинной крови недоношенных детей сразу после рождения. Установлено, что при тяжелой церебральной ишемии недоношенных новорожденных наблюдается высокая активность матриксной металлопротеиназы-9 в пуповинной крови сразу после рождения, которая часто сочетается с наличием внутрижелудочковых кровоизлияний и пневмоний, формирующихся во время беременности на фоне нарушений плацентарного кровообращения. Комплекс исследований (клинических, ультразвуковых, лабораторных) позволил выделить наиболее информативные предикторы тяжелой церебральной ишемии, а именно: срок родоразрешения, оценку по шкале Апгар и активность ММП-9 в пуповинной крови сразу после рождения. Предложенная математическая модель расчета риска тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных имеет высокую точность прогнозирования (80,0%).

**Ключевые слова:** церебральная ишемия; перинатальное поражение центральной нервной системы; матриксная металлопротеиназа; преждевременные роды; недоношенный новорожденный.

*Для цитирования:* Российский медицинский журнал. 2015; 21 (4): 13—18.

*Remneva O.V.<sup>1,2</sup>, Fadeeva N.I.<sup>1</sup>, Korenovskiy Yu.V.<sup>1</sup>*

### THE PERINATAL PREDICTORS OF SEVERE CEREBRAL ISCHEMIA IN PREMATURE NEWBORNS

<sup>1</sup>The Altay state medical university of Minzdrav of Russia, 656038 Barnaul, Russia;

<sup>2</sup>The Altaiskiy kray perinatal center (clinical), 656019 Barnaul, Russia

♦ The study was carried out to discover the most informative perinatal predictors of severe cerebral ischemia in premature newborns and to develop mathematical model predicting degree of its severity. The monitoring was applied to sampling of 288 women delivered at 28-34 weeks of pregnancy. The women were separated in two groups depending of degree of severity of cerebral ischemia (light/mean and severe). On the eve of delivery examination was implemented concerning condition of fetus, occurrence of herpes viral infection in cervical channel of their mothers, activity of matrix metalloproteinase-9 in umbilical blood of prematurely-born children immediately after birth. It is established that under severe cerebral ischemia of premature newborns high activity of matrix metalloproteinase-9 is detected in umbilical blood immediately after birth which frequently is combined with occurrence of intraventricular bleeding and pneumonia developing during pregnancy against the background of disorders of afterbirth blood circulation. The complex of clinical, ultrasound and laboratory examinations permitted to single out the most informative predictors of severe cerebral ischemia namely: term of delivery, Apgar scale estimation and activity of matrix metalloproteinase-9 in umbilical blood immediately after birth. The proposed mathematical model of calculation of risk of development of severe cerebral ischemia in premature newborns has high accuracy of prognosis (80%).

**Keywords:** cerebral ischemia; perinatal central nervous system damage; matrix metalloproteinase-9; premature delivery; premature newborn

*Citation:* Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2015; 21 (4): 13—18. (In Russ.)

*For correspondence:* Olga Remneva, MD, PhD. E-mail: rolmed@yandex.ru

Received 29.01.14

**В** структуре перинатальных повреждений мозга ведущее место (47%) занимают поражения центральной нервной системы (ЦНС), обусловленные перенесенной гипоксией и являющиеся основной причиной детской инвалидности [1—3]. Наиболее высокая частота подобных расстройств наблюдается у недоношенных новорожденных (88%), что связано с рядом особенностей васкуляризации их ЦНС: недостаточным развитием сосудистой сети, повышенной проницаемостью капилляров, зависимостью церебрального кровотока от нарушений общей гемодинамики, приводящей к формированию перивентрикулярной ишемии и лейкомаляции [3, 4].

В последние годы с целью диагностики и/или прогнозирования развития перинатальной патологии ряд исследователей предлагают определять активность матриксных металлопротеиназ (ММП), вовлеченных в

процессы ремоделирования тканей путем деградации внеклеточного матрикса. Их источником являются клетки моноцитарно-макрофагального ряда, в частности, астроциты нервной ткани [5—7].

По данным S. Yang и соавт. (2003), синтез ММП при повреждении мозга возрастает, а их индукция инициируется MAP-киназой — протеинкиназой, активируемой митогенами (mitogen activated protein kinases) или оксидативным стрессом [8]. В условиях гипоксии/ишемии дефицит антиоксидантов и избыток продукции активных форм кислорода вызывает выброс провоспалительных цитокинов, вследствие чего происходит индукция синтеза ММП клетками соединительной ткани оболочек плода и нейтрофилами, а также снижение естественных тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ [8—10]. По мнению N. Bednarek и соавт. (2012), ма-

триксная металлопротеиназа-9 (ММП-9) и ее физиологические ингибиторы (ТИМР-1) являются ранними маркерами перинатальной энцефалопатии, а их определение может быть использовано с целью диагностики и прогнозирования ее развития у доношенных новорожденных [10].

В литературе имеются данные о том, что наиболее значимым патологическим эффектом ММП является их способность разрушать коллаген IV типа — главный компонент базальной мембраны эндотелия, окружающей кровеносные сосуды мозга. Этот процесс создает условия для повреждения гематоэнцефалического барьера и обуславливает развитие геморрагий [10—13].

Задачами нашего исследования явилось выявление наиболее информативных перинатальных предикторов тяжелой церебральной ишемии (ЦИ) у недоношенных новорожденных и разработка математической модели предсказания ее степени тяжести.

### Материал и методы

Под наблюдением находились 288 женщин, у которых произошли преждевременные роды в сроки 28—34 нед беременности, из них 102 (35,4%) пациентки были родоразрешены в экстренном порядке операцией кесарева сечения по показаниям со стороны матери и/или плода; у остальных 186 (64,6%) женщин произошли роды через естественные родовые пути. В зависимости от степени тяжести церебральной ишемии они были разделены на две группы: группа А — женщины, родившие недоношенных детей, имевших легкую и среднюю степень ЦИ ( $n=189$ ); группа Б — женщины, родившие недоношенных детей, имевших тяжелую степень ЦИ ( $n=99$ ).

Пациенткам сопоставляемых групп было проведено динамическое клиническое, ультразвуковое и лабораторное обследование. Функциональное состояние плода оценивали с помощью доплерометрии, кардиотографии (КТГ) и биофизического профиля плода [14]. Оценка тяжести гемодинамических нарушений проводилась согласно классификации, разработанной А.Н. Стрижаковым и соавт. [15]. Интерпретация результатов КТГ осуществлялась по балльной шкале И.С. Сидоровой и И.О. Макарова (2005), основанной на оценке реактивности сердечно-сосудистой системы плода [16]. Биофизический профиль плода оценивали по методу А.М. Vintzileos и соавт. (1983) в модификации И.С. Сидоровой и И.О. Макарова (2000) [15, 16]. Лабораторные методы исследования включали определение цитомегаловирусов и вирусов простого герпеса в цервикальном канале беременных методом полимеразной цепной реакции с помощью амплификатора. Активность ММП-9 в плазме пуповинной крови, забранной в количестве 2,5 мл у 67 недоношенных новорожденных сразу после рождения с добавлением в нее гепарината лития (14 ЕД/мл), оценивалась иммуноферментным методом при длине волны 450 нм на вертикальном фотометре Multiscan (Labsystem, Финляндия) с помощью набора реактивов Ray Biotech (США).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета программ прикладной статистики Microsoft Excel 2010, Statistica 6.1., Medcalc (9.1.0.1). Для построения математической модели прогнозирования степени тяжести ЦИ у недоношенных новорожденных был использован пошаговый дискриминантный анализ с построением линейных уравнений. Чувствительность и специфичность предложенных диагностических методик определялась с помощью ROC-анализа [17]. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы считали соответствующий

$p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Пациентки сопоставляемых групп были идентичны по возрасту, социально-экономическому статусу, частоте гинекологической патологии ( $p > 0,05$ ). Хроническая артериальная гипертензия чаще диагностировалась у беременных группы Б (14,0%) по сравнению с пациентками группы А (5,2%) ( $p < 0,01$ ). У женщин, родивших детей с тяжелой ЦИ, по сравнению с матерями, родивших детей с легкой/средней ЦИ, в анамнезе чаще происходили репродуктивные потери (40,4 и 21,1% соответственно;  $p < 0,01$ ).

Известно, что преждевременные роды и способ родоразрешения являются факторами риска формирования церебральных нарушений у новорожденных, поэтому нами проведена оценка их тяжести у детей в зависимости от срока и способа родоразрешения. Так, пациентки группы Б, дети которых родились с тяжелой ЦИ, чаще были родоразрешены в 28—30 нед (40,4%) и реже — в 33—34 нед беременности (41,4%) по сравнению с женщинами группы А, родивших детей с легкой/средней степенью ЦИ (7,4 и 71,7% соответственно;  $p < 0,001$ ). Тяжелую ЦИ чаще диагностировали у недоношенных детей, родившихся путем операции кесарева сечения (44,1%), по сравнению с детьми, родившимися через естественные родовые пути (29,0%) ( $p=0,01$ ). При этом ее формирование в большей степени было обусловлено не самим абдоминальным родоразрешением, а угрожающими жизни кровотечениями, послужившими показанием к проведению операции: в каждом втором случае (52,1%) — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, в каждом шестом (17,4%) — предлежание плаценты.

Результаты исследования показали, что тяжелую форму гестоза, напротив, чаще ( $p < 0,001$ ) наблюдали у пациенток группы А, родивших детей с легкой/средней ЦИ (65,9 и 30,4% — у женщин группы Б). Она явилась в каждом третьем случае показанием к экстренному родоразрешению абдоминальным путем. Пациентки, родившие детей с тяжелой ЦИ, по сравнению с матерями, родивших детей с легкой/средней ЦИ, чаще были инфицированы вирусами цитомегалии и простого герпеса (66,7, 21,2, 60,6 и 19,0% соответственно;  $p < 0,001$ ).

Несмотря на то, что по данным ультразвуковой фетометрии задержка роста плода в сравниваемых группах выявлялась одинаково часто (17,5 и 26,3% в группах А и Б соответственно;  $p > 0,05$ ), у женщин группы Б она чаще развивалась на фоне выраженных нарушений плацентарного кровообращения, выявленных по результатам доплерометрических исследований (III степень гемодинамических нарушений — 3,2 и 12,1% у беременных А и Б групп соответственно;  $p < 0,01$ ).

Кардиомониторный контроль был ценным методом исследования, представлявшим достоверную информацию о функциональных резервах плода при преждевременных родах. В нашем исследовании выраженных и тяжелых изменений по КТГ (1 и 2 балла по шкале И.С. Сидоровой) в группах сравнения не наблюдалось. Следует отметить, что у плодов матерей, родивших детей с тяжелой ЦИ абдоминальным путем, по сравнению с таковыми женщинами, родивших таких детей консервативно, накануне родов чаще наблюдались умеренные нарушения сердечного ритма по данным КТГ (по шкале И.С. Сидоровой 3 балла — 42,9 и 12,2% соответственно;  $p < 0,001$ ).

Оценка биофизического профиля плода, проведенная нами за 1—2 дня до родов, показала, что низкие оценочные показатели (3,5 балла и менее по шкале

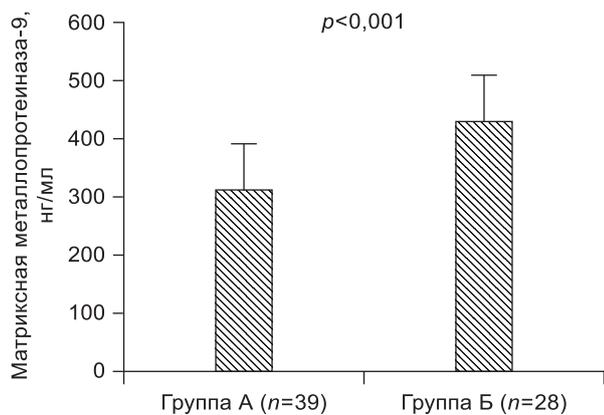


Рис. 1. Активность матричной металлопротеиназы-9 в пуповинной крови недоношенных новорожденных от матерей А и Б групп.

И.С. Сидоровой) чаще отмечались у плодов пациенток, родивших детей с тяжелой ЦИ, по сравнению с женщинами, родивших детей с легкой/средней ЦИ (46,5 и 18% соответственно;  $p < 0,001$ ).

Сопоставление степени тяжести ЦИ у новорожденных и их балльной оценки по шкале Апгар при рождении показало, что оценка в 6—7 баллов встречалась чаще, а 5 баллов и менее — реже при легкой/средней ЦИ по сравнению с детьми, имеющих тяжелую ЦИ (72 и 16,9%, а также 43,4 и 46,5% соответственно;  $p < 0,001$ ).

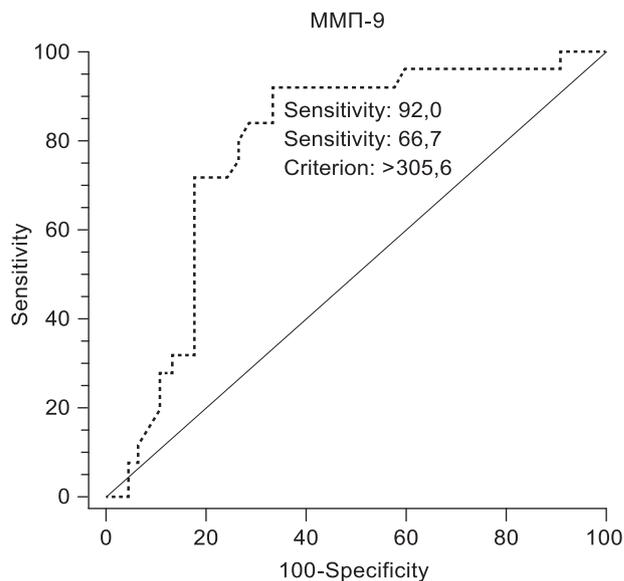
В крови недоношенных детей, имеющих тяжелую ЦИ, нами было обнаружено значительное повышение активности ММП-9 по сравнению с таковой у детей с легкой/средней ЦИ (рис. 1).

Как видно из рис. 1, у новорожденных группы Б, имеющих тяжелую ЦИ, отмечалась более высокая активность ММП-9, чем таковая у детей группы А ( $p < 0,001$ ). Для прогнозирования степени тяжести ЦИ у недоношенных новорожденных мы применили ROC-анализ, основанный на определении активности ММП-9 в их пуповинной крови сразу после рождения (рис. 2).

Как следует из рис. 2, ROC-модель, предложенная нами для прогноза степени тяжести ЦИ, основанная на определении активности ММП-9, обладает высокими эффективностью (площадь под ROC-кривой (AUC) — 0,783;  $p < 0,001$ ) и чувствительностью (92%) при средней специфичности (66,7%). Установлено, что активность ММП-9 в пуповинной крови недоношенных новорожденных выше 305,6 нг/мл свидетельствует о наличии тяжелой, а ниже этого показателя — легкой/средней степени тяжести церебральной ишемии.

Мы ретроспективно проанализировали доплерометрические параметры плацентарного кровотока, наблюдавшиеся у матерей недоношенных новорожденных, имевших при рождении в пуповинной крови высокие (>305,6 нг/мл) и низкие (<305,6 нг/мл) значения ММП-9 (табл. 1).

Как показали результаты сопоставления у матерей недоношенных детей, имевших после рождения высокие значения ММП-9, при антенатальной доплерометрии чаще диагностировали нарушения плацентарного кровообращения II степени по сравнению с женщинами, дети которых имели низкие значения ММП-9. Гемодинамические нарушения IA степени, напротив, реже диагностировались у матерей, родивших детей с высокими значениями ММП-9. Частота выявления III степени нарушений кровотока в функциональной системе мать—плацента—плод, как видно из табл. 1, не зависела от значений ММП-9 в пуповинной крови новорожденных.



Area under the ROC curve (AUC)	0,783
Standart error	0,061
95% Confidence interval	0,668 to 0,872
Z statistic	4,635
Significance level P (Area=0,5)	0,0001

Рис. 2. Чувствительность и специфичность определения активности ММП-9 в пуповинной крови недоношенных новорожденных для прогнозирования степени тяжести церебральной ишемии.

Мы изучили характер осложнений периода ранней неонатальной адаптации, а также степень тяжести церебральной ишемии у недоношенных новорожденных в зависимости от активности ММП-9 (табл. 2). Как видно из табл. 2, высокие (>305,6 нг/мл) значения ММП-9 отмечались у новорожденных, имевших среднюю и тяжелую степень ЦИ ( $p < 0,001$ ). Повышенная активность этого фермента в пуповинной крови была обнаружена у тех младенцев, которые имели внутрижелудочковые кровоизлияния ( $p=0,05$ ). Кроме того, дети, имевшие в пуповинной крови высокие значения ММП-9 при рождении, по сравнению с недоношенными новорожденными, значения ММП-9 в пуповинной крови которых были ниже 305,6 нг/мл, чаще имели внутриутробные пневмонии ( $p=0,01$ ).

Для прогнозирования степени тяжести ЦИ у недоношенных новорожденных нами был применен пошаговый дискриминантный анализ. Матрица обучающей информации включала статистически значимые критерии, влияющие на формирование и степень тяжести ЦИ:

Таблица 1

**Степень гемодинамических нарушений в функциональной системе мать—плацента—плод в III триместре беременности в зависимости от значений матричной металлопротеиназы-9 в пуповинной крови при рождении**

Степень гемодинамических нарушений	Новорожденные со значениями ММП-9 более 305,6 нг/мл (n = 33)		Новорожденные со значениями ММП-9 менее 305,6 нг/мл (n = 34)	
	абс.	%	абс.	%
IA степень	4	12,1*	11	32,4
IB степень	6	18,2	8	23,5
II степень	17	51,6*	9	26,7
III степень	2	6,1	2	6,1

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по отношению к новорожденным со значениями ММП-9 менее 305,6 нг/мл.

Таблица 2

**Характеристика осложнений периода адаптации у недоношенных новорожденных в зависимости от активности матриксной металлопротеиназы-9**

Нозология	Новорожденные со значениями ММП-9 более 305,6 нг/мл (n = 33) абс. (%)	Новорожденные со значениями ММП-9 менее 305,6 нг/мл (n = 34) абс. (%)	p
Внутриутробная пневмония	8 (24,2)	1 (2,9)	0,01
Церебральная ишемия:			
1 степени	3 (9,1)	4 (11,8)	1,00
2 степени	7 (21,2)	25 (73,5)	0,0001
3 степени	23 (69,7)	5 (14,7)	0,0001
Внутрижелудочковые кровоизлияния	6 (18,2)	1 (2,9)	0,05
Внутриутробная гипотрофия	5 (15,2)	3 (8,8)	0,47

а) клинические (репродуктивные потери в анамнезе, осложнение беременности гестозом тяжелой степени, срок и способ родоразрешения, оценка новорожденного по шкале Апгар на первой минуте жизни);

б) функциональные (патологические значения балльной оценки биофизического профиля плода);

в) лабораторные (обнаружение вирусов цитомегалии и простого герпеса в цервикальном канале, определение активности ММП-9 в пуповинной крови новорожденно-го).

Были составлены два линейных уравнения дискриминантных функций для прогнозирования степени тяжести ЦИ у недоношенных новорожденных, подставив в каждое из которых конкретные значения (табл. 3), можно отнести ребенка к одной из двух групп (D0 или D1), соответствующей наибольшему значению функции с вероятностью 80%.

D0 (легкая и средняя ЦИ) =  $-277,06 + 14,29 \times X3 - 1,28 \times X5 + 1,27 \times X6 + 0,06 \times X7 + 16,19 \times X8 - 0,79 \times X11$

D1 (тяжелая ЦИ) =  $-262,15 + 12,91 \times X3 + 0,13 \times X5 + 0,36 \times X6 + 0,07 \times X7 + 15,71 \times X8 - 1,28 \times X11$

В процессе пошагового дискриминантного анализа были выделены три наиболее значимых предиктора тяжелой ЦИ недоношенных новорожденных: активность ММП-9 в пуповинной крови при рождении ( $p=0,004$ ), срок родоразрешения ( $p=0,032$ ), оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни ( $p=0,047$ ).

Таблица 3

**Коэффициенты линейных классификационных функций, включенных в модель прогнозирования тяжелой церебральной ишемии недоношенных новорожденных**

Предикторы	Класс 0 (легкая и средняя ЦИ)	Класс 1 (тяжелая ЦИ)
Активность ММП-9 (X7)	0,06	0,07
Срок родоразрешения (X8)	16,19	15,71
Оценка по шкале Апгар (X11)	-0,79	-1,28
Патологическая балльная оценка биофизического профиля плода (X5)	-1,28	0,13
Тяжелый гестоз (X3)	14,28	12,91
Наличие вируса простого герпеса 2-го типа в цервикальном канале (X6)	1,27	0,36
Константа (свободный член)	-277,06	-262,15

При построении матрицы доля правильной классификации недоношенных новорожденных, имевших тяжелую ЦИ, составила 60%, легкую и среднюю ЦИ — 91,1%, что свидетельствует о высокой точности (80%) дискриминационной математической модели.

Темп роста мозга до 33-й недели жизни плода превышает темп роста остальных его систем и органов. Характер повреждения развития мозга при различных патогенных воздействиях зависит от периода его развития и спурта тех процессов, которые в этот момент в нем происходят [18, 19].

Различные исследователи предлагают использовать доплерометрические показатели плодово-плацентарного кровотока и, в частности, определенные в средней мозговой артерии, в качестве критерия, отражающего нарушения развития ЦНС плода [14—16]. Однако в настоящее время приоритетным направлением остается расшифровка тонких нейроиммунологических и молекулярных механизмов повреждения нейронов, в том числе объясняющих их гибель [20]. Исследования последних лет позволили выделить возможные биохимические маркеры, специфичные для повреждения нейронов в антенатальном периоде [18, 21—23]. Это нейроспецифическая креатинкиназа и енолаза, которые составляют в сочетании с рядом синаптических гликолитических ферментов и сократительных белков медленную компоненту аксонального транспорта. Однако до настоящего времени обсуждается вопрос об информативной и прогностической ценности вышеперечисленных показателей для оценки тяжести неврологических нарушений у новорожденного. В качестве критериев перинатальной энцефалопатии при критических значениях универсальных маркеров нарушения функции ЦНС Н.Г. Павлова и соавт. (1999) определяли в крови плодов уровни нейроспецифической креатинкиназы и енолазы [19, 20]. При тяжелой перинатальной энцефалопатии авторы наблюдали повышение в 2,9 раза активности ВВ-креатинкиназы. А.М. Литвинова и соавт. (2008) при тяжелой асфиксии новорожденных обнаруживали в пуповинной крови высокие уровни нейроспецифической енолазы по сравнению с таковыми у детей, родившихся в асфиксии легкой и средней степени [22].

Результаты нашего исследования показали, что у недоношенных новорожденных факторами, непосредственно влияющими на развитие тяжелой церебральной ишемии, являлись степень их незрелости, выраженные нарушения кровообращения, низкая балльная оценка биофизического профиля и низкая оценка по шкале Апгар. Эти плоды/новорожденные перенесли наиболее тяжелый антенатальный дистресс. Известно, что на фоне нарастающего оксидативного стресса в условиях гипоксии/ишемии мозг плода подвергается повреждающему действию свободных радикалов, одной из основных мишеней для которых являются ММП-9 нервной ткани [12, 24]. Субстратом для ММП-9 является компонент белого вещества, основной протеин миелина, повреждение которого после гипоксии/ишемии нарушает миелинизацию поврежденных нейронов и замедляет восстановление нервной ткани новорожденного. Исследования G. Rosenberg и соавт. [25] показали, что повреждение белого вещества после ишемии может быть обусловлено аномально повышенной активностью ММП-9, что подтверждает и выявленная нами максимальная активность ММП-9 в их пуповинной крови по сравнению с детьми, имеющим легкую/среднюю степень ЦИ. Высокий уровень ММП-9 (более 305,6 нг/мл) в пуповинной крови обследованных нами недоношенных новорожденных также был ассоциирован с наличием внутрижелу-

дочковых кровоизлияний и пневмоний. Это совпадает с данными литературы, описывающими патологический эффект ММП-9 в виде способности разрушать коллаген IV типа, главный компонент базальной мембраны эндотелия, окружающей кровеносные сосуды мозга, что создает условия для повреждения гематоэнцефалического барьера и обуславливает развитие геморрагий [5, 7, 24]. Многофакторная оценка состояния ЦНС плода и недоношенного новорожденного сразу после рождения позволит своевременно выявить его неврологические нарушения, начать соответствующее лечение и определить прогноз развития в плане физического здоровья и социальной адаптации в будущем.

Таким образом, при тяжелой церебральной ишемии недоношенных новорожденных наблюдается высокая активность ММП-9 в пуповинной крови сразу после рождения, которая часто сочетается с наличием у них внутрижелудочковых кровоизлияний и пневмоний, формирующихся во время беременности на фоне нарушений плацентарного кровообращения. Созданная нами на основе пошагового дискриминантного анализа многомерная математическая модель расчета риска тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных, имеет высокую точность прогнозирования (80%) и включает ее важные предикторы: срок родоразрешения, оценку по шкале Апгар и активность ММП-9 в пуповинной крови сразу после рождения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акинина З.Ф. *Отдаленные последствия перинатального поражения центральной нервной системы у детей*: Дисс. ... канд. мед. наук. Барнаул; 2004.
2. Барашнев Ю.И. *Перинатальная неврология*. М.: Триада-Х; 2001.
3. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. *Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных: руководство для врачей*. СПб.: Издательство «Питер»; 2000.
4. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. *Преждевременные роды. Недоношенный ребенок*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
5. Соболева Г.М., Сухих Г.Т. Семейство матриксных металлопротеиназ: общая характеристика и физиологическая роль. *Акушерство и гинекология*. 2007; 1: 5—8.
6. Cunningham L., Wetzel M., Rosenberg G. Multiple roles for MMPs and TIMPs in cerebral ischemia. *Glia*. 2005; 50: 329—39.
7. Rosell A., Ortega-Aznar A., Alvarez-Sabin J., Fernández-Cadenas I., Ribó M., Molina C.A. et al. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke. *Stroke*. 2006; 37: 1399—406.
8. Yang S., Sharrocks A., Whitmarsh A. Transcriptional regulation by the MAP kinase signaling cascades. *Gene*. 2003; 320: 3—21.
9. Dixon G., Badawi N., Kurinczuk J.J., Keogh J.M., Silburn S.R., Zubrick S.R. et al. Early developmental outcomes after newborn encephalopathy. *Pediatrics*. 2002; 109 (1): 26—33.
10. Bednarek N., Svedin P., Garnotel R., Favrais G., Loron G., Schwendiman L. et al. Increased MMP-9 and TIMP-1 in mouse neonatal brain and plasma and human neonatal plasma after hypoxia-ischemia: a potential marker of neonatal encephalopathy. *Pediatr. Res*. 2012; 71 (1): 63—70.
11. Suenaga N., Ichiyama T., Kubota M., Isumi H., Tohyama J., Furukawa S. Roles of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1 in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *J. Neurol. Sci*. 2008; 266(1—2): 126—30.
12. Кореновский Ю.В., Ельчанинова С.А., Шабалина Ю.В. Матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ при перинатальном поражении центральной нервной системы. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2012; 2 (49): 14—7.
13. Sternlicht M., Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol*. 2001; 17: 463—516.
14. Айламазян Э.К., ред. *Плацентарная недостаточность: учебно-методическое пособие*. СПб.: ООО «Издательство Н-Л»; 2007.
15. Кулаков В.И., ред. *Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Выпуск 2*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
16. Сидорова И.С., Макаров И.О. *Методы исследования при беременности и в родах*. М.: «Медпресс-информ»; 2005.

17. Трухачева Н.В., Пупырев Н.П. *Практическое руководство по статистической обработке экспериментальных данных*. Барнаул; 2010.
18. Павлова Н.Г. *Аntenатальная диагностика, профилактика и лечение функциональных нарушений развития ЦНС плода*: Дисс. ... докт. мед. наук. СПб.; 2000.
19. Pavlova N.G., Konstantinova N.N., Arutjunyan A.V. Functional and biochemical criteria for investigation of brain development disorders. *Int. J. Dev. Neurosci*. 1999; 17 (8): 839—48.
20. Павлова Н.Г., Константинова Н.Н. Неврология плода — возможности и перспективы исследования. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2003; ЛII (2): 81—94.
21. Баканов М.М., Алтырцев В.В., Гончарова О.В. Клинико-диагностическое значение енолазы и основного белка миелина у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы. *Российский педиатрический журнал*. 2003; 4: 19—23.
22. Литвинова А.М., Газиева И.А., Чистякова Г.Н. Содержание нейроспецифической енолазы в пуповинной крови при асфиксии новорожденных. *Уральский медицинский журнал*. 2008; 12: 75—7.
23. Попова Ю.Ю., Желев В.А., Михалев Е.В., Филиппов Г.П., Барановская С.В., Ермоленко С.П. Характеристика нейроспецифических маркеров у глубоко недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы. *Сибирский медицинский журнал*. 2007; 22 (4): 5—10.
24. Asahi M., Wang X., Mori T., Sumii T., Jung J.C., Moskowitz M.A. et al. Effects of matrix metalloproteinase 9 gene knockout on the proteolysis of blood-brain barrier and white matter components after cerebral ischemia. *J. Neurosci*. 2001; 21(19): 7724—32.
25. Rosenberg G., Sullivan N., Esiri M. White matter damage is associated with matrix metalloproteinases in vascular dementia. *Stroke*. 2001; 32(5): 1162—8.

#### REFERENCES

1. Akinina Z.F. Long-term Consequences of Perinatal Lesions of Children's Central Nervous System: Diss. Barnaul; 2004. (in Russian)
2. Barashnev Yu.I. *Perinatal Neurology [Perinatal'naya Nevrologiya]*. Moscow: Triada-Kh; 2001. (in Russian)
3. Pal'chik A.B., Shabalov N.P. *Hypoxic-ischemic Encephalopathy of Newborns: a Guide for Physicians [Gipoksicheski-ishemicheskaya Entsefalopatiya Novorozhdennykh: Rukovodstvo dlya Vrachey]*. St. Petersburg: Izdatel'stvo «Piter»; 2000. (in Russian)
4. Sidel'nikova V.M., Antonov A.G. *Premature Delivery. Premature Newborn [Prezhdevremennyye Rody. Nedonoshenny Rebenok]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (in Russian)
5. Soboleva G.M., Sukhikh G.T. The group of matrix metalloproteinases: general characteristics and physiological role. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2007; 1: 5—8. (in Russian)
6. Cunningham L., Wetzel M., Rosenberg G. Multiple roles for MMPs and TIMPs in cerebral ischemia. *Glia*. 2005; 50: 329—39.
7. Rosell A., Ortega-Aznar A., Alvarez-Sabin J., Fernández-Cadenas I., Ribó M., Molina C.A. et al. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke. *Stroke*. 2006; 37: 1399—406.
8. Yang S., Sharrocks A., Whitmarsh A. Transcriptional regulation by the MAP kinase signaling cascades. *Gene*. 2003; 320: 3—21.
9. Dixon G., Badawi N., Kurinczuk J.J., Keogh J.M., Silburn S.R., Zubrick S.R. et al. Early developmental outcomes after newborn encephalopathy. *Pediatrics*. 2002; 109 (1): 26—33.
10. Bednarek N., Svedin P., Garnotel R., Favrais G., Loron G., Schwendiman L. et al. Increased MMP-9 and TIMP-1 in mouse neonatal brain and plasma and human neonatal plasma after hypoxia-ischemia: a potential marker of neonatal encephalopathy. *Pediatr. Res*. 2012; 71 (1): 63—70.
11. Suenaga N., Ichiyama T., Kubota M., Isumi H., Tohyama J., Furukawa S. Roles of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1 in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *J. Neurol. Sci*. 2008; 266(1—2): 126—30.
12. Korenovskiy Yu.V., El'chaninova S.A., Shabalina Yu.V. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases at the perinatal lesion of central nervous system. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*. 2012; 2 (49): 14—7. (in Russian)
13. Sternlicht M., Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol*. 2001; 17: 463—516.
14. Aylamazyan E.K., ed. *Placental Insufficiency [Platsentarnaya Nedostatochnost': uchebno-metodicheskoe posobie]*. St. Petersburg: ООО «Izdatel'stvo N-L»; 2007. (in Russian)

15. Kulakov V.I., ed. *Clinical Recommendations. Obstetrics and Gynecology. Vol. 2 [Klinicheskie Rekomendatsii. Akusherstvo i Ginekologiya. Vypusk 2]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (in Russian)
16. Sidorova I.S., Makarov I.O. *Methods of Research in Pregnancy and Delivery [Metody Issledovaniya pri Beremennosti i v Rodakh]*. Moscow: Medpress-inform; 2005. (in Russian)
17. Trukhacheva N.V., Pupyrev N.P. *Practical Guidance on the Statistical Analysis of the Experimental Data [Prakticheskoe Rukovodstvo po Statisticheskoy Obrabotke Eksperimental'nykh Danykh]*. Barnaul; 2010. (in Russian)
18. Pavlova N.G. *Antenatal Diagnosis, Prevention and Treatment of Functional Disorders of Fetus' Central Nervous System Development*: Diss. St. Petersburg; 2000. (in Russian)
19. Pavlova N.G., Konstantinova N.N., Arutjunyan A.V. Functional and biochemical criteria for investigation of brain development disorders. *Int. J. Dev. Neurosci.* 1999; 17 (8): 839—48.
20. Pavlova N.G., Konstantinova N.N. Neurology of fetus — possibilities and perspectives of research. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2003; LII (2): 81—94. (in Russian)
21. Bakanov M.M., Altyrtsev V.V., Goncharova O.V. Clinical and diagnostic value of enolase and myelin basic protein at newborns with perinatal hypoxic lesion of central nervous system. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2003; 4: 19—23. (in Russian)
22. Litvinova A.M., Gazieva I.A., Chistyakova G.N. Neurospecific enolase in an umbilical cord blood at newborns' asphyxia. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 12(52): 75—7. (in Russian)
23. Popova Yu.Yu., Zhelev V.A., Mikhalev E.V., Filippov G.P., Baranovskaya S.V., Ermolenko S.P. Characteristics of neurospecific markers at very premature newborns with hypoxic lesion of central nervous system. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 22 (4): 5—10. (in Russian)
24. Asahi M., Wang X., Mori T., Sumii T., Jung J.C., Moskowitz M.A. et al. Effects of matrix metalloproteinase 9 gene knockout on the proteolysis of blood-brain barrier and white matter components after cerebral ischemia. *J. Neurosci.* 2001; 21(19): 7724—32.
25. Rosenberg G., Sullivan N., Esiri M. White matter damage is associated with matrix metalloproteinases in vascular dementia. *Stroke*. 2001; 32(5): 1162-8.

Поступила 29.01.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 615.276.2/4.03:616.438-06:616.233-002.1].015.4-053.3

Ваганов П.Д.<sup>1</sup>, Донецкова А.Д.<sup>2\*</sup>, Никонова М.Ф.<sup>2</sup>, Яновская Э.Ю.<sup>1</sup>, Петрайкина Е.Е.<sup>1,3</sup>,  
Пугачева И.А.<sup>3</sup>, Самсонович И.Р.<sup>3</sup>, Ярилин А.А.<sup>2</sup>

## ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ТАКТИВИНОМ НА Т-ЛИМФОПОЭЗ ПРИ ТИМОМЕГАЛИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 115478, Москва, Россия; <sup>3</sup>ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», 119049, Москва, Россия

Для корреспонденции: Донецкова Альмира Дмитриевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории дифференцировки лимфоцитов. E-mail: almira\_donetskova@yahoo.com

♦ У детей раннего возраста с тимомегалией и острым обструктивным бронхитом (ООБ) снижен Т-лимфопоэз в вилочковой железе, оцениваемый по содержанию Т-рецепторных эксцизионных колец (ТРЭК). ТРЭК представляют собой кольцевидные молекулы ДНК, которые определяются только в Т-клетках, недавно эмигрировавших из вилочковой железы и служат мерой интенсивности созревания Т-лимфоцитов и их эмиграции из этой железы, т.е. функциональной активности этого органа. Добавление иммуномодулирующего препарата тактивина в комплексное лечение ООБ способствует восстановлению нарушенного Т-лимфопоэза, причем содержание ТРЭК практически достигает уровня у здоровых детей без тимомегалии.

**Ключевые слова:** дети; тимомегалия; острый обструктивный бронхит; Т-рецепторные эксцизионные кольца; тактивин.

**Для цитирования:** Российский медицинский журнал. 2015; 21 (4): 18—20.

Vaganov P.D.<sup>1</sup>, Donetskova A.D.<sup>2</sup>, Nikonova M.F.<sup>2</sup>, Yanovskaya E.Yu.<sup>1</sup>, Petrayaikina E.E.<sup>1,3</sup>,  
Pugacheva I.A.<sup>3</sup>, Samsonovich I.R.<sup>3</sup>, Yarilin A.A.<sup>2</sup>

## THE EFFECT OF TACTIVIN THERAPY ON T-LYMPHOPOIESIS UNDER THYMOMEGALIA IN CHILDREN OF EARLY AGE WITH ACUTE OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

<sup>1</sup>The N.I. Pirogov Russian national research medical university Minzdrav of Russia, 117997 Moscow, Russia; <sup>2</sup>The state research center institute of immunology of the Federal medical biological agency of Russia, 115478 Moscow, Russia; <sup>3</sup>The Morozovskaia children municipal clinical hospital of the health department of Moscow, 119049 Moscow, Russia

♦ The children of early age with thymomegalia and acute obstructive bronchitis suffer from lower T-lymphopoiesis in thymus gland evaluated on content of T-receptor excision rings. The T-receptor excision rings represent ring-shaped DNA molecules detecting only in T-cells recently emigrated from thymus gland. They serve as a measure of intensity of maturation of T-lymphocytes and their migration from this gland i.e. functional activity of this organ. The addition of immune modulating preparation tactivin to the complex treatment of acute obstructive bronchitis promotes repairing of affected T-lymphopoiesis. Besides, content of T-receptor excision rings practically reaches the level detected in children without thymomegalia.

**Keywords:** children; thymomegalia; acute obstructive bronchitis; T-receptor excision rings; tactivin

**Citation:** Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2015; 21 (4): 18—20. (In Russ.)

**For correspondence:** Almira Donetskova, MD, PhD. E-mail: almira\_donetskova@yahoo.com

Received 11.09.14

У детей раннего возраста часто наблюдается гиперплазия лимфоидной ткани, в том числе ткани вилочковой железы — тимомегалия [1—3]. Множество проведенных исследований показывают, что такие дети уже на первом году жизни чаще болеют острыми респираторными инфекциями, анемией, рахитом, различными

нарушениями питания, у них чаще развиваются аллергические реакции [2—4]. В возрасте до 3 лет более половины детей с увеличенной вилочковой железой относятся к группе часто болеющих детей с более тяжелым и длительным течением ОРВИ [1]. Подобные клинические проявления являются результатом нарушения функцио-