

СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У ДЕТЕЙ
С ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПРИ ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ЛЕЙКОМАЛАЦИИ

Дина Дамировна Гайнетдинова, Эльмира Фаилевна Юсупова

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра неврологии,
нейрохирургии и медицинской генетики, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49,
e-mail: anetdina@mail.ru, ГМУ «Детская республиканская клиническая больница» МЗ РТ,
420138, г. Казань, Оренбургский тракт, 140, e-mail: yusupovaef@mail.ru

Реферат. Приведены результаты изучения процессов перекисного окисления липидов у детей раннего возраста с перивентрикулярной лейкомаляцией, больных спастическими формами детского церебрального паралича, и у детей с последствиями перинатального поражения головного мозга с синдромом двигательных расстройств. У детей раннего возраста с перивентрикулярной лейкомаляцией и двигательными нарушениями активность процессов перекисного окисления липидов усиливается по мере прогрессирования заболевания и формирования у них спастических форм детского церебрального паралича.

Ключевые слова: перивентрикулярная лейкомаляция, малоновый диальдегид, детский церебральный паралич, психомоторное развитие.

ПЕРИВЕНТРИКУЛЯР ЛЕЙКОМАЛАЦИЯ ВАКЫТЫНДА
ТЕР•К•Х•Р•К•Т ТАЙПЫЛЫШЛАРЫ КҮЗ•ТЕЛГ•Н
БАЛАЛАРДА ЛИПИДЛАРНЫ• ПЕРИКИСЬЛЫ
ОКИСЬЛАШУ ПРОЦЕССЛАРЫ ТОРЫШЫ

Дина Дамир кызы Гайнетдинова,
Эльмира Фаил кызы Юсупова

Казан дәүләт медицина университеты, неврология,
нейрохирургия һәм медицина генетикасы кафедрасы,
420012, Казан, Бутлеров урамы, 49. anetdina@mail.ru,
ТР Сәламәтлек саклау министрлыгының балалар
республика клиник хастаханәсе, 420138, Казан шәһәре,
Оренбург тракты, yusupovaef@mail.ru

Церебраль параличның спастик формалары, хәрәкәт
тайпылышлары, баш миенең перинаталь зарарлануы
күзгә телгән яшь балаларда липидларның перикисълы
окисълашу процессларын өйрәнү нәтижеләре тәкъдим ителә.
Перивентрикуляр лейкомаляциягә һәм хәрәкәт
тайпылышлары күзгә телгән яшь балаларда липидларның
перикисълы окисълашу процессларының активлыгы
авыруның көчәюен һәм балаларда церебраль параличның
спастик төрләре формалашуга бәйле рәвештә арта.

Төп төшенчәләр: перивентрикуляр лейкомаляция, малонлы
диальдегид, балалар церебраль параличы, психомотор үсеш.

STATE OF PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION IN
CHILDREN WITH MOTOR LESIONS AT
PERIVENTRICULAR LEUKOMALACIA

Dina Damirovna Gainetdinova, Elmira Failevna Yusupova
«Kazan state medical university of Russian health protection»,
chair of neurology, neurosurgery and medical genetics,
420012, Kazan, Butlerov street, 49, anetdina@mail.ru,
«Children's republican clinical hospital» of RT Health
Ministry, 420138, Kazan, Orenburgsky tract, 140,
yusupovaef@mail.ru

There were presented study results of processes of lipid peroxidation in younger children with periventricular leukomalacia, having spastic forms of childish cerebral palsy and in children, having consequences of cerebral prenatal lesion and motor disorder syndrome. In children of younger age with periventricular leukomalacia and motor disorders activity of processes of lipid peroxidation is increasing as far as the disease is progressing and forming in them childish cerebral palsy

Key words: periventricular leukomalacia, malondialdehyde, childish cerebral palsy, psychomotor development.

Высокий интерес к проблеме перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) обусловлен ростом как её частоты, так и очень серьёзным прогнозом данного повреждения мозга [5, 10]. У выживших детей наиболее частым и тяжёлым последствием ПВЛ является формирование детского церебрального паралича (ДЦП) [1, 6]. В целом, по данным литературы, у детей с ПВЛ синдром двигательных расстройств развивается достоверно чаще, чем другие синдромы [5, 6, 10].

Патогенез ПВЛ изучен недостаточно. Все исследователи единодушны в том, что ключевую роль играют факторы, приводящие к ишемии перивентрикулярной зоны, особенно её белого вещества [2, 10]. Известно, что при гипоксических повреждениях головного мозга патологический

процесс не ограничивается первичным очагом поражения, и существует определенная динамика возникновения вторичных изменений с вовлечением ранее неповрежденных нейронов [5]. Так, у новорожденных с ПВЛ при морфологическом исследовании выявляются очаги ПВЛ разных стадий развития, возникшие в разные сроки, в том числе после рождения [2]. Эти данные позволяют предполагать, что ПВЛ возникает не одномоментно, а является динамическим персистирующим процессом.

В настоящее время наиболее актуальны дальнейшее исследование патогенетических механизмов заболевания, поиск новых подходов изучения реализации патогенных воздействий на нервную систему ребенка, приводящих к грубым церебральным нарушениям. Принимая во внимание тот факт, что основным повреждающим механизмом при ПВЛ является гипоксия (независимо от причин обусловивших ее), представляется важным изучение интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной защиты и функционального состояния клеточных мембран, наиболее чувствительных к воздействию неблагоприятных факторов. Процессы свободнорадикального окисления традиционно оцениваются по скорости и количеству образования одного из конечных продуктов ПОЛ — малонового диальдегида (МДА), обладающего мутагенным и выраженным цитотоксическим действием [9]. Его содержание коррелирует с уровнем оксидантного стресса и отражает интенсивность ПОЛ [3, 9]. Уровень МДА является весьма информативным показателем деградации липидов, а повышение концентрации МДА в плазме крови свидетельствует об усилении процессов перекисной окисления с ускоренным превращением начальных продуктов ПОЛ в конечные. Таким образом, исследование МДА может быть дополнительным критерием оценки тяжести течения гипоксического повреждения мозга, параметром клинического прогноза.

Целью нашего исследования было изучение процессов ПОЛ в осадке липопротеидов плазмы крови у детей с ПВЛ и последствиями перинатального поражения головного мозга с синдромом двигательных расстройств, а также у детей со спастическими формами ДЦП.

Нами были обследованы 72 ребенка от 6 месяцев до 3 лет (32 мальчика и 40 девочек), находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в отделении неврологии и консультативной

поликлинике ГМУ ДРКБ МЗ РТ. Было проведено тщательное клинико-неврологическое, инструментальное обследование; у них исключалось наличие острой или обострение хронической соматической и инфекционной патологии в момент исследования. Дети были подразделены на две группы. Критериями включения в основную группу являлось наличие нейросонографического и/или нейрорадиологического подтверждения ПВЛ. В 1-ю (основную) группу вошли 52 ребенка: 18 детей в возрасте от 6 месяцев до одного года с последствиями перинатального поражения головного мозга и синдромом двигательных расстройств и 34 со спастическими формами ДЦП в возрасте от одного года до 3 лет. Распределение обследованных лиц по формам ДЦП в соответствии с классификацией К.А. Семеновой [1977] было следующим: у 20 (58,8%) была спастическая диплегия и у 14 (41,2%) — двойная гемиплегия. 2-ю (контрольную) группу составляли 20 практически здоровых детей от 6 месяцев до 3 лет.

Использовались **клинико-anamnestический метод** с изучением особенностей акушерско-гинекологического анамнеза матерей, течения беременности и родов, особенностей натального и постнатального периода обследуемых детей, клинико-неврологический метод с определением тяжести двигательных нарушений с применением классификационной системы оценки двигательных функций [11] в модифицированном варианте. Оценка психомоторного развития детей проводилась по двум шкалам: The Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale (CAT-CLAMS) с учетом скорректированного возраста [7] и количественной схеме оценки уровня психомоторного развития Л.Т. Журбы и соавт. [4]. Методика CAT-CLAMS позволяет отдельно изучать развитие моторики, формирование навыков решения наглядных (CAT) и речевых задач (CLAMS). Оценка проводилась отдельно по каждому навыку с определением коэффициента развития в процентах с учетом фактического и скорректированного возраста (при коэффициенте развития, большем или равном 75%, ребенок имел нормальное развитие; снижение коэффициента ниже 75% свидетельствовало о задержке развития).

С целью объективизации оценки психомоторного развития детей с одного года до трех лет, нами была адаптирована **модель количественной оценки психомоторного развития ребёнка** на втором и третьем годах

жизни. В качестве прототипа избран способ оценки комплексного эволюционного анализа развития психомоторных функций у ребёнка по методу Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой [4]. Использование адаптированной модели количественной оценки психомоторного развития позволило объективно оценивать состояние ребенка по 30-балльной шкале в возрасте до 3 лет и проследить динамику психомоторного развития в течение этого периода. Оценка в 27—30 баллов является показателем нормального психомоторного развития, от 23 до 26 — позволяет отнести детей к группе риска, от 13 до 22 баллов свидетельствует о задержке развития, менее 13 баллов — о тяжелой общей задержке развития в результате органического поражения нервной системы.

Биохимическое исследование для изучения активности процессов ПОЛ с определением уровня МДА в осадке липопротеидов плазмы крови осуществлялось спектрофотометрически в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой при длине волны 532 нм [3]. Статистическая обработка результатов исследования производилась с использованием расчета средней величины. Различия показателей определялись по непараметрическому t-критерию Манна—Уитни, параметрическому t-критерию Стьюдента; взаимосвязь признаков оценивали на основе корреляционного анализа («Origin 6,1»).

Установлено, что 50 (96%) детей с ПВЛ родились недоношенными, на сроке гестации в среднем в 31-32 недели. Масса тела при рождении варьировала от 983 до 4000 г, у большей части детей (60%) — от 2000 до 2200 г. Недоношенность I степени отмечалась у 20 (38,4%) детей, II — у 17 (32,7%), III — у 11 (21,2%), IV — у 2 (3,8%). К факторам риска развития ПВЛ могут быть отнесены следующие состояния: кардиореспираторная недостаточность новорожденных (94,4%), тяжелая хроническая анемия у матери (72,2%), урогенитальные инфекции матери перед родами (64,2%), гестоз (66,6%), острые инфекции, особенно в I триместре беременности (22%), экстренное кесарево сечение (33,3%), длительный безводный период (33,3%), патологические состояния в неонатальном периоде, требующие проведения ИВЛ (61,1%). По тяжести ПВЛ [8] обследованные были распределены следующим образом: I степень — у 5 (9,6%), II — у 17 (32,7%), III — у 24 (46,2%), IV — у 6 (11,5%).

При изучении психомоторного развития пациентов с ПВЛ по шкале CAT-CLAMS у 80%

обследованных отмечался диссоциированный тип развития со снижением всех трёх показателей, но преимущественно моторной функции. Показатель развития моторики составлял в среднем 31,7%, развития речевых функций — 44,5%, познавательных — 39,8% (в контрольной группе коэффициенты развития варьировали от 85 до 92%).

Таблица

Психомоторное развитие и выраженность двигательных нарушений у детей с разной степенью перивентрикулярной лейкомаляции

| Степень перивентрикулярной лейкомаляции | Тяжесть двигательных нарушений (L. Wiklund и P. Uvebrant), баллы | | Оценка психомоторного развития (Л.Т.Журба и соавт.), баллы | |
|---|--|------------------|--|------------------|
| | диапазон | среднее значение | диапазон | среднее значение |
| I (n=5) | 3—6 | 4 | 18—20 | 19 |
| II (n=17) | 5—12 | 9 | 6—19 | 15 |
| III (n=24) | 2—12 | 10 | 5—19 | 11 |
| IV (n=6) | 12 | 12 | 9—12 | 10 |
| Контроль (n=20) | 0 | 0 | 27—30 | 28,5 |

Количественная оценка психомоторного развития по модифицированной шкале Л.Т. Журбы и соавт. выявила задержку развития у всех больных с ПВЛ: число баллов варьировало от 6 до 20 (в среднем 13,4). Психомоторное развитие и выраженность двигательных нарушений зависели от тяжести ПВЛ (табл. 1). Так, при I и II степени ПВЛ средний уровень оценки психомоторного развития составлял 19 и 15 баллов соответственно, тогда как при III и IV — 11 и 10 баллов соответственно, что указывало на тяжелую общую задержку развития детей с грубой патологией перивентрикулярной области. У всех обследованных было выявлено преобладание выраженности двигательных нарушений в нижних конечностях от средней до тяжёлой степени, в то время как двигательные расстройства в руках у 4 (7,7%) были легкой степени, а у 3 (5,8%) верхние конечности были интактны. Корреляционный анализ показателей продемонстрировал прямую зависимость степени двигательного дефицита от тяжести патологии перивентрикулярной области ($r=0,7$).

При оценке оксидантного статуса установлено достоверное превышение уровня МДА в осадке липопротеидов плазмы крови по сравнению с таковым в контрольной группе ($1,083 \pm 0,5$ и $0,61 \pm 0,3$ мкмоль/л соответственно; $p < 0,001$). Отмечено увеличение средних показателей уровня МДА в зависимости от тяжести ПВЛ (рис. 1).

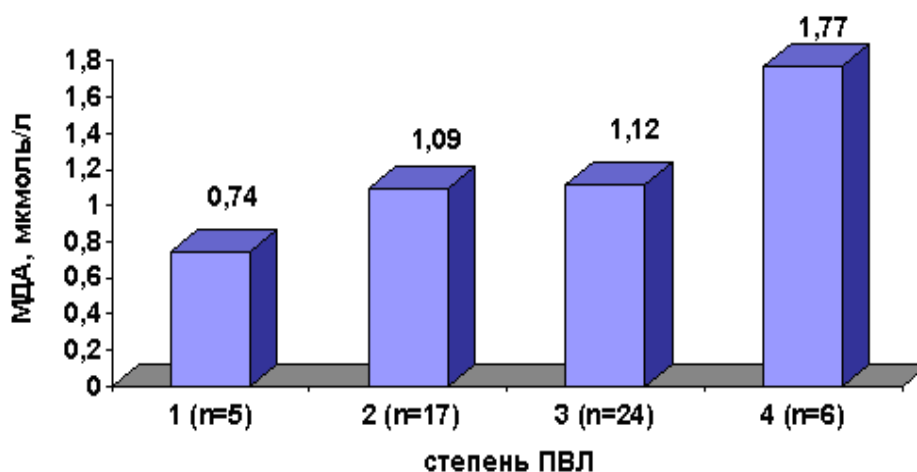


Рис. 1. Уровень МДА у детей с разной степенью перивентрикулярной лейкомаляции.

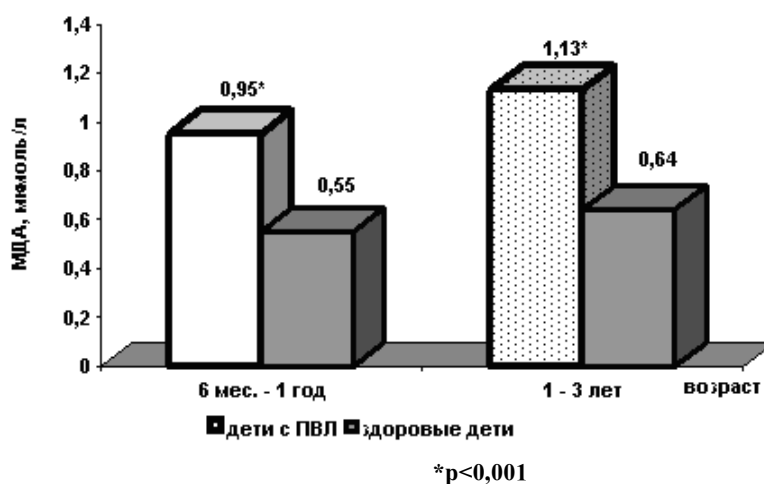


Рис.2. Уровень малонового диальдегида у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией в различных возрастных группах.

Изучение взаимосвязи показателей МДА у детей с разной степенью ПВЛ выявило прямую корреляцию выраженности уровня МДА от тяжести ПВЛ ($r=0,5$). Следовательно, чем грубее структурные изменения в белом веществе перивентрикулярной области у детей с двигательными нарушениями, тем активнее процессы ПОЛ. Корреляции между уровнем МДА и сроками гестации и массой ребенка при рождении выявлено не было ($r=0,1$). Не исключено, что процессы свободнорадикального окисления у детей с ПВЛ не зависят от зрелости ребенка и обусловлены текущим патологическим процессом в перивентрикулярной области.

Для подтверждения этого предположения нами изучено изменение показателей ПОЛ в зависимости от возраста ребенка, продолжительности течения ПВЛ и выраженности двигательных нарушений. В группе детей с ПВЛ,

больных спастическими формами ДЦП в возрасте от одного года до 3 лет, выявлено двукратное повышение уровня МДА по сравнению с таковым в контрольной группе того же возраста ($1,128\pm 0,5$ и $0,637\pm 0,3$ мкмоль/л соответственно; $p<0,001$). Более высокий уровень МДА также был обнаружен у детей младенческой группы от 6 месяцев до одного года с последствиями перинатального поражения головного мозга с синдромом двигательных расстройств и развитием ПВЛ ($0,946\pm 0,3$ мкмоль/л). Этот показатель был в 1,7 раза выше, чем у практически здоровых детей того же возраста ($0,55\pm 0,2$ мкмоль/л; $p<0,005$). Уровень МДА у детей раннего возраста (с одного года до 3 лет), больных ДЦП, достоверно ($p<0,001$) превышал таковой у детей младенческой группы (от 6 месяцев до одного года) с последствиями перинатального поражения головного мозга и синдромом двигательных расстройств (рис. 2).

Предварительные результаты исследования указывают на активные процессы свободнорадикального окисления у больных с патологией перивентрикулярной области. Тяжесть ПВЛ взаимосвязана с активностью процессов ПОЛ. Выявлено превышение уровня МДА, конечного продукта ПОЛ у детей старше одного года с ДЦП по сравнению с пациентами, у которых имели место последствия перинатальной патологии головного мозга с двигательными нарушениями в возрасте до одного года, что свидетельствует об усилении оксидантного стресса при утяжелении двигательного дефицита и формировании спастических форм ДЦП. Не исключено, что продолжающееся с ростом ребенка, имеющего ПВЛ, повышение уровня МДА, обладающего выраженным цитотоксическим действием, приводит к разрушающему действию на ткани головного мозга и ведет к расширению зоны повреждения перивентрикулярной области, утяжеляя степень ПВЛ и, как следствие, двигательных нарушений у детей с ДЦП. При таком развитии патогенеза ДЦП становится очевидной необходимость фармакологической коррекции оксидантного стресса у детей с ПВЛ в целях минимизации степени деструктивных изменений белого вещества головного мозга и двигательного дефицита у больных со спастическими формами церебрального паралича.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова, Е.Д. Роль перивентрикулярной лейкомаляции в развитии детского церебрального паралича / Е.Д. Белоусова, М.Ю. Никанорова, Е.С. Кешишян, О.Н. Малиновская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2001. — №5. — С. 26—32.
2. Власюк, В.В. Перивентрикулярная лейкомаляция у детей / В.В. Власюк. — СПб.: Геликон Плюс, 2009. — 172 с.
3. Гаврилов, В.Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В.Б. Гаврилов, А.П. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. — 1987. — №8. — С. 118—122.
4. Журба, Л.Т. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни / Л.Т. Журба, Е.А. Мастюкова. — М.: Медицина, 1981. — 271 с.
5. Скворцов, И.А. Роль перивентрикулярной области мозга в генезе нарушений неврологического развития / И.А. Скворцов // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2001. — №2. — С. 50—56.
6. Blumenthal, I. Periventricular leucomalacia: a review / I. Blumenthal // Eur.J. Pediatr. — 2004. — Vol. 163, № 8. — P. 435—442.
7. Capute, A.J. The Capute Scales: CAT/CLAMS. — Baltimore: Kennedy Fellows Association, 1996. — 134 p.
8. De Vries, L.S. The spectrum of leucomalacia using cranial ultrasound / L.S. De Vries, P. Eken, L.M.S. Dubowitz // Behav. Brain Res. — 1992. — Vol. 49. — P.1—6.
9. Poli, G. Oxidative stress and cell signaling / G. Poli, G. Leonarduzzi, F. Biasi, E. Chiarotto // Current Med. Chem. — 2004. — Vol. 76. — P. 1163—1182.
10. Volpe, J.J. Neurology of the newborn 5-th edition. — Philadelphia. WB Saunders, 2008. — P. 860.
11. Wiklund, L. Hemiplegic cerebral palsy: correlation between CT morphology and clinical findings / L. Wiklund, P. Uvebrant // Dev. Med. And Child. Neurol. — 1991. — Vol. 33. — P. 512—523.

Поступила 02.03.10.