

Научные обзоры



© МОРГУН А. В., ОВЧАРЕНКО Н. В., ТАРАНУШЕНКО Т. Е., УСТИНОВА С. И., ОКУНЕВА О. С.,
АНТОНОВА С. К., ГИЛЯЗОВА Д. Ф., УСПЕНСКАЯ О. А., САЛМИНА А. Б.

УДК 616 – 092

МАРКЕРЫ АПОПТОЗА И НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

А. В. Моргун, Н. В. Овчаренко, Т. Е. Таранушенко, С. И. Устинова,

О. С. Окунева, С. К. Антонова, Д. Ф. Гилязова, О. А. Успенская, А. Б. Салмина

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра педиатрии ИПО,
зав. – д. м. н., проф. Т. Е. Таранушенко; кафедра биологической химии с курсом медицинской,
фармацевтической и токсикологической химии, зав. – д. м. н., проф. А. Б. Салмина;
НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, зав. – д. м. н., проф. А. Б. Салмина.

Резюме. *Анализируются современные данные о применении в клинической практике оценки уровней молекул-маркеров повреждения головного мозга, в т.ч. маркеров апоптоза и нейроспецифических белков, у новорожденных детей.*

Ключевые слова: *перинатальное поражение головного мозга, биомаркеры, маркеры апоптоза, NSE, GFAP, MBP, S-100, КК, КК-ВВ.*

Перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных имеют значительный удельный вес в структуре заболеваемости и смертности детей в неонатальном периоде и в раннем возрасте [3, 4, 54, 60]. Современная неонатология и перинатальная неврология испытывают значительные трудности в диагностике, прогнозировании исходов и терапии ишемических повреждений ЦНС у новорожденных [26, 27, 37].

В последние два десятилетия актуальность проблемы прогнозирования перинатальных гипоксических поражений мозга у новорожденных различного гестационного возраста стала более очевидной в связи с ростом числа детей, родившихся раньше срока, и увеличением их выживаемости [1, 2, 6, 17]. Применение методов интенсивной терапии в периоде новорожденности повысило шансы на выживание детей с тяжелыми поражениями ЦНС. Доказано, что даже среди крайне незрелых новорожденных с экстремально низкой массой тела, выживаемость может достигать 70-80%. Однако эти успехи создали новые проблемы, связанные с последующими тяжелыми отклонениями в состоянии здоровья и развитии этих детей [1, 5].

Повреждения мозга, связанные с церебральной гипоксией, встречаются у 4,8% новорожденных. При асфиксии плода и новорожденного частота поражений мозга составляет 20-40%, у детей, родившихся с низкой массой тела, – 60-70%. Основной контингент детей с низкой массой тела при рождении составляют недоношенные [1]. Наиболее частыми неблагоприятными исходами развития недоношенных детей являются поражения нервной системы, включающие детский церебральный паралич, слепоту, глухоту, задержку умственного развития, гидроцефалию и эпилепсию [5, 16].

Механизмы, по которым развивается гипоксическое повреждение, реализуются в результате сложного каскада патофизиологических процессов, конечным исходом которых является гибель нейронов и повреждение глиальных клеток. В последнее время растет число данных свидетельствующих о том, что гибель клеток нейрональной и глиальной природы при ишемии мозга происходит в результате, как некроза, так и апоптоза [18, 38]. В настоящее время выделяют еще один вариант клеточной гибели – некроптоз [56].

Изучение нейрохимических аспектов патогенеза гипоксического поражения головного мозга у новорожденных позволила выделить проапоптотические факторы в патогенезе гипоксически-ишемических изменений [1]. Большой интерес представляет изучение компенсаторных механизмов, влияющих на течение и исходы гипоксического поражения мозга у детей, а также определение состояния системы трофической защиты мозга в неонатальном периоде. В экспериментальных работах доказано, что именно баланс в системе трофических и ростовых факторов обеспечивает сохранение ткани мозга в критические моменты [9, 32, 38, 44].

Изучение апоптоза у недоношенных детей остается открытым вопросом и представляет определенные трудности. Закономерными становятся вопросы о возможности оценки выраженности апоптоза, поскольку патобиохимические и морфологические процессы протекают внутриклеточно [18].

Клиническое обследование новорожденных, особенно преждевременно родившихся, в первые часы, дни и месяцы жизни не всегда позволяет выявить четкую и ясную картину неврологического дефекта. Это связано с недостаточной зрелостью и дифференцированностью ЦНС недоношенных, когда при различных по характеру и локализации патологических процессах в нервной системе определяется

ограниченный набор ответных реакций; их однотипность и генерализованность не позволяют клиницисту судить о тяжести и локализации церебральных повреждений. Целый ряд состояний, связанных с явлениями постнатальной адаптации у новорожденных малого гестационного возраста, осложняют возможности клинической диагностики [1].

Современные инструментальные методы диагностики перинатальных интракраниальных повреждений, такие как нейросонография, доплерография, компьютерная, магнитно-резонансная, позитронно-эмиссионная томография мозга, электроэнцефалография, транскраниальная спектроскопия не дают исчерпывающую информацию, необходимую для качественной оценки степени тяжести повреждения ЦНС новорожденных и надежной дифференциальной диагностики с различными соматическими нарушениями [1, 13, 14, 15, 41, 47]. Данные методы диагностики позволяют выявить лишь последствия гипоксии, грубую патологию головного мозга (изменения мозговой гемодинамики, очаги ишемии, кровоизлияния), нарушения функциональной активности отдельных зон мозга [26]. Кроме того, существующие методы обследования не всегда дают возможность своевременно диагностировать поражение ЦНС, особенно на ранних этапах заболевания.

Типовые патобиохимические процессы, формирующие основу ишемически-гипоксического перинатального поражения ЦНС, включают в себя нарушение нейротрансмиттерной и нейротрофической сигнализации, электровозбудимости, окислительный стресс, мисфолдинг белков, нарушение нейрон-глиальных взаимодействий и энергетического метаболизма, апоптоз и некроз, реактивный глиоз, нейровоспаление, дисрегуляцию нейрогенеза.

Прижизненная оценка изменений, возникающих в клетках нервной ткани в постнатальном периоде, остается мало изученной проблемой. В настоящее время ведется поиск ранних маркеров повреждения головного мозга, исследуются возможные пути защиты от повреждающих агентов, а также способы активации репарации [4, 7, 8, 22-24, 30, 34, 42]. Поскольку причины хронизации нейродегенеративного процесса, являющегося определяющим для течения и исхода гипоксически-ишемических поражений ЦНС, недостаточно изучены, необходимо проводить верификацию нейродегенеративного процесса и состояния гематоэнцефалического барьера [1].

Большой практический интерес представляет изучение органоспецифической энзимодиагностики перинатальных поражений ЦНС у новорожденных с определением биохимических маркеров повреждений клеток мозга в сыворотке крови, моче, цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [3, 40, 43, 48]. К основным нейроспецифическим белкам (НСБ), экспрессия которых актуальна при гипоксических поражениях головного мозга у новорожденных, относятся нейронспецифическая енолаза (NSE) [49], глиофибрилярный кислый протеин (GFAP) [28, 29], основной белок миелина (MBP) и белок астроцитарной глии S-100 [34, 36, 45, 49, 53]; а также ряд других ферментов (например, креатинкиназа (КК), её изофермент – КК-ВВ). С целью определения

глубины и тяжести перинатального поражения центральной нервной системы идентификация в крови и ликворе маркеров апоптоза и нейроспецифических белков оправдано и достаточно информативно.

Маркеры апоптоза в диагностике гипоксически-ишемических поражений головного мозга

Апоптоз запускается двумя путями, внешним и внутренним. Внешний путь активируется в ответ на внеклеточные сигналы, такие как Fas- и TNF-опосредованные сигналы и путем активации рецепторов смерти. Внутренний путь активируется в ответ на повреждение ДНК или клеточный стресс (активные формы кислорода), в том числе и недостаток энергетического обеспечения клеток, что наблюдается при гипоксии и ишемии [20]. Хотя каждый путь имеет уникальные компоненты, оба механизма сходятся на уровне митохондрий, в которых меняется проницаемость и в цитозоль выходят проапоптогенные факторы, включая апоптоз-индуцирующий фактор (AIF), эндонуклеазу G (endo G), цитохром C (cyt C) и Smac/Diablo. Последний блокирует действие X-связанного ингибитора апоптоза (XIAP), то есть предотвращает ингибирующее действие по отношению к каспазам, обеспечивая тем самым активацию каспаз и развитие апоптоза. При сильном повреждении проницаемость митохондрий усиливается необратимо и развивается гибель клетки [51, 55]. Таким образом, несмотря на различные варианты начала апоптоза ключевая роль принадлежит повреждениям на уровне митохондрий.

1. Индукторы апоптоза

1.1. Фактор некроза опухоли - альфа (TNF α)

Фактор некроза опухоли – альфа (TNF α) — внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, образующийся, в основном, моноцитами и макрофагами. Известно, что TNF α способен «запускать» каскад синтеза провоспалительных цитокинов, а также вызывать экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, активировать лейкоциты, участвовать в регуляции апоптоза.

При изучении особенностей изменения экспрессии членов суперсемейства TNF α было установлено, что вследствие гипоксии ЦНС значительно усиливается экспрессия TRAIL лиганда (член суперсемейства TNF) на клетках микроглии, а в крови повышается содержание TNF α [39].

Увеличение концентрации TNF α в пуповинной крови может служить ранним диагностическим признаком гипоксических изменений в организме новорожденного ребенка и свидетельствует об участии данных цитокинов в патогенезе транзиторных нарушений гемоликвородинамики в раннем периоде адаптации. Причинно-следственная связь между высокой концентрацией TNF α в сыворотке пуповинной крови новорожденных детей и последующими нарушениями гемоликвородинамики остается не до конца ясной [25].

Показано, что у доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией уровень TNF α в ликворе выше (14,7 пг/мл), чем в контрольной группе (0,16 пг/мл) [52].

1.2. Fas-лиганд (FasL) и Fas-рецептор (FasR)

FasL является цитокином и относится к семейству TNF. FasL экспрессируется преимущественно в активированных лимфоцитах и естественных киллерах (NK). Он существует в двух формах — нерастворимый или мембраносвязанный FasL (mFasL) и растворимый FasL (sFasL), отщепляющейся от мембраны с помощью металлопротеиназ. FasR экспрессируется на поверхности многих типов клеток: тимоцитов, фибробластов, гепатоцитов, кератиноцитов, активированных Т- и В-лимфоцитов, клеток головного мозга.

Известно, что при различных поражениях мозга экспрессия системы FasR-FasL оказывается повышенной. Фетальные астроциты в культуре постоянно экспрессируют FasR и FasL и их экспрессия повышается под воздействием целого ряда цитокинов — IL-6, TNF α или IFN- γ [55, 59]. Система FasR-FasL опосредует эффекты цитотоксических иммунокомпетентных клеток и может быть ответственна за апоптоз клеток нейрональной и глиальной природы при нейровоспалении [21].

Показано, что в периферической крови новорожденных с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС уровень лимфоцитов, экспрессирующих FasR, достоверно ниже ($13,66 \pm 1,10$ %), а содержание FasL-позитивных клеток — достоверно выше ($18,3 \pm 1,25$ %), чем у детей контрольной группы ($17,71 \pm 1,48$ % и $12,02 \pm 0,80$ %, соответственно) [24].

По данным других авторов, при определении уровня sFasL в плазме периферической крови не обнаружено достоверного увеличения этого показателя в группе новорожденных, перенесших перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. В целом, признается, что определение уровня sFasL не является специфическим (диагностическим или прогностическим) критерием степени тяжести повреждения головного мозга у новорожденных с церебральной ишемией [26].

1.3. «Рецептор смерти» DR5

DR5 представляет собой протеин, который содержит сигнальный пептид, два псевдоповтора, характерные для членов семейства TNF-рецепторов, богатых цистеином; трансмембранный домен-участок и внутриклеточный домен «смерти». Экспрессия DR5 индуцируется ДНК-повреждающими агентами и обладает способностью запускать апоптоз, участвуя в формировании очагов повреждения ткани. Доказано, что гипоксия и ишемия усиливают экспрессию DR5 на нейронах и глиальных клетках в первые 24 часа, что сопровождается интенсификацией апоптоза [39].

Анализ сывороточных концентраций DR5 в интервале от 24 до 48 часов жизни (что соответствует максимуму активности апоптотических процессов в клетках ЦНС) установил нормальные значения равные $1,24 - 8,67$ мкг/л; интервалы контрольных показателей не имели достоверных различий у доношенных и недоношенных новорожденных [1].

Установлено, что во всех группах детей, перенесших при рождении асфиксию как со структурными изменениями мозга, так и без них, уровень сывороточной

концентрации белка DR5 был выше нормативных показателей, с наличием обратной зависимости от возраста гестации. Однако в подгруппах со структурными нарушениями, по данным нейросонографии (НСГ), концентрация маркера апоптоза превышала значения показателей из подгруппы без таковых нарушений в 3-4 раза. Максимальные значения уровня антигена были зафиксированы у детей с изменениями на НСГ на 26-й — 31-й недели гестации и составили — $102,98 \pm 32,75$ мкг/л, при норме от 1,2 до 8,67 мкг/л [1].

1.4. Активированная молекула лейкоцитарной клеточной адгезии ALCAM

ALCAM (CD166) является членом надсемейства иммуноглобулинов и принадлежит подгруппе с пятью внеклеточными подобными иммуноглобулину доменами (VVC2C2C2). Присутствует во многих тканях организма, но обычно экспрессия ограничивается клетками, участвующими в динамичном росте и/или миграции, включая развитие нервной системы, кроветворение, иммунные реакции и опухолевую прогрессию. Последние данные структурно-функционального анализа ALCAM говорят о том, что он может регулировать сложные свойства клеток: адгезия, рост и миграция.

В контрольной группе значения ALCAM находились в пределах $0,013-0,06$ мкг/л, и достоверно не различались у доношенных и недоношенных новорожденных за весь период наблюдения. Максимальные значения ALCAM были отмечены у всех наблюдаемых детей в первые 48 часов жизни. У новорожденных с гестационным возрастом 26-31 неделя средние значения сывороточной концентрации ALCAM составляли $3,53 \pm 3,4$ мкг/л, у детей с гестационным возрастом 32-37 недель — $2,62 \pm 1,34$ мкг/л, а у доношенных новорожденных — $1,49 \pm 0,32$ мкг/л. Однако у детей с тяжелой асфиксией в родах концентрация в первые 48 часов жизни была выше в 1,72 раза, чем у новорожденных с оценкой 5-7 баллов [1].

Показано, что у новорожденных без структурных изменений в ткани мозга средние значения ALCAM в первые 48 часов жизни составили $0,65 \pm 0,21$ мкг/л, а у детей со структурными изменениями (формирование ПВЛ) $2,05 \pm 0,3$ мкг/л. К первой неделе жизни у всех новорожденных концентрация ALCAM в сыворотке крови снижалась. К 12-14 дню жизни у новорожденных без структурных изменений головного мозга концентрация ALCAM составляла $0,14 \pm 0,09$ мкг/л, у детей с ПВЛ снизилась по сравнению с исходными значениями в 3 раза и равнялась $0,76 \pm 0,16$ мкг/л [1].

1.5. Активные формы кислорода (АФК)

Еще одним активатором апоптоза являются активные формы кислорода и цитокины, образование которых в избыточном количестве наблюдается при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС. Установлена прямая корреляция между их концентрацией и апоптотическим индексом клеток ЦНС [31]. Вместе с тем, необходимо учитывать, что редокс-чувствительность каспаз способствует подавлению их активности (и, следовательно, апоптоза) при действии сверхвысоких концентраций АФК. Модулирующий эффект цитокинов

в отношении апоптоза клеток глиальной и нейрональной природы описан во многих работах, однако эти молекулы не могут специфическим образом маркировать выраженность повреждения ЦНС.

2. Ингибиторы апоптоза – нейротрофические факторы

К наиболее важным физиологическим ингибиторам апоптоза относятся мозговой фактор роста нервов (BDNF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF).

Однако информативность указанных маркеров остается весьма дискутабельной, так, в исследовании [9] показано, что у здоровых детей все антигены, кроме CNTF, присутствуют в сыворотке крови в норме. Вместе с тем, определение отдельных пептидных факторов роста в крови может помочь при анализе степени повреждения ЦНС.

2.1. Мозговой фактор головного мозга BDNF

Молекула BDNF экспрессируется в фибробластах, астроцитах, нейронах различного фенотипа и локализации, мегакариоцитах/тромбоцитах, шванновских клетках (в районах повреждения) и, возможно, в клетках гладкой мускулатуры. В период развития BDNF участвует в дифференцировке нейронов, созревании, выживании и формировании синапсов [9, 33]. Есть данные, свидетельствующие о нейропротективной функции BDNF – защите нейронов головного мозга от ишемических атак и мотонейронов от гибели, индуцируемой удалением аксонов [9].

При анализе сывороточного уровня BDNF была выявлена тенденция к повышению показателей к 48 ч жизни у детей без структурных изменений в мозге [27]. При развитии внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) концентрация нейротрофина резко возрастала (до 4 раз), у новорожденных с тяжелым ишемическим поражением (ПВЛ) и сочетанным поражением (ПВЛ + ВЖК) средние значения уровней BDNF существенно снижались и были практически равны между собой: $0,53 \pm 0,42$ мкг/л и $0,47 \pm 0,64$ мкг/л, соответственно [9]. У детей с ВЖК концентрация BDNF достоверно снижалась (в среднем на 50%) и составила $6,14 \pm 5,5$ мкг/л, но оставалась увеличенной по сравнению с верхней границей нормы более чем в 2 раза; у детей с ишемическими структурными нарушениями и сочетанной формой поражения ЦНС (ПВЛ + ВЖК) сывороточный уровень BDNF увеличивался по сравнению с исходными данными в 4 – 5 раз, составлял $2,28 \pm 1,96$ мкг/л и в среднем становился равным норме [9].

2.2. Цилиарный нейротрофический фактор CNTF

CNTF представляет собой одноцепочечный полипептид, он локализован в шванновских клетках и астроцитах типа 1, относится к ограниченному семейству нейропозитических цитокинов. CNTF рассматривается как ключевой фактор дифференцировки для развивающихся нейронов и глиальных клеток, обеспечивает трофику и участвует в защите поврежденных или аксонотомированных нейронов. Кроме того, CNTF предположительно участвует в дифференцировке глии. Интерес к изучению CNTF вызван его свойством обеспечивать жизнеспособность нейронов.

Установлено, что у новорожденных без структурных изменений головного мозга и у детей с постгипоксической

ПВЛ CNTF не определялся в сыворотке крови [9]. Возможно, это связано с тем, что CNTF не проникает через гематоэнцефалический барьер; у детей с комбинированными формами постгипоксических изменений головного мозга (ВЖК и сочетание ВЖК и ПВЛ) CNTF определялся в сыворотке крови уже в первые 48 ч жизни, что может служить ранним маркером ВЖК. Сравнение концентрации CNTF в сыворотке крови новорожденных с изолированным и сочетанным поражением ЦНС свидетельствует о том, что при обширном поражении головного мозга экспрессия CNTF угнетается в большей степени [9].

2.3. Сосудисто-эндотелиальный фактор VEGF

Фактор роста эндотелия сосудов представляет собой белок, изначально открытый как ангиогенный. В настоящее время известно, что кроме влияния VEGF на развитие новых кровеносных сосудов (ангиогенез) и выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка), он обладает плеiotропными эффектами в ЦНС, в частности, способствует нейрогенезу, непосредственно регулирует электровозбудимость нейронов и астроцитов, оказывает трофическое воздействие на нейроны и клетки глии в центральной и периферической нервной системе, стимулирует миграцию клеток-предшественников олигодендроцитов и нейронов в развивающемся мозге, а также является нейропротектором у взрослых особей [50].

Показано, что у новорожденных со структурными изменениями головного мозга отмечалась тенденция к повышению среднего сывороточного уровня VEGF к 28-м суткам жизни, а у новорожденных с ВЖК наблюдалось снижение концентрации VEGF к 4-й неделе жизни [9]. У детей с тяжелыми ишемическими поражениями головного мозга начальные уровни VEGF в сыворотке соответствовали нормативным, затем наблюдалось достоверное снижение средних значений сывороточной концентрации VEGF к 28-м суткам жизни [18]. Уровень VEGF в ликворе коррелирует с тяжестью и глубиной перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС [57].

Нейроспецифические белки (НСБ) в диагностике перинатальной церебральной ишемии и внутрижелудочковых кровоизлияний

1. Белок глиальной природы S-100

Протеин глиальной природы S-100 является одним из самых ранних НСБ в формирующемся мозге и обнаруживается уже на 3 месяце пренатального периода в варолиевом мосту, среднем мозге, мозжечке и затылочной доле, а к 6 месяцу наблюдается синтез белка во фронтальной коре. Функции ЦНС, в которых участвует S-100, начинают появляться на 12-15-й неделе эмбриогенеза, и уже хорошо сформированы к моменту рождения.

Уровень белка S-100 повышается после обратимого ухудшения внутриутробного состояния при развитии гипоксии. Его концентрация в различных биологических жидкостях повышается за 48-72 ч до каких-либо клинических, лабораторных или ультразвуковых признаков внутрижелудочкового кровоизлияния у недоношенных новорожденных и гипоксически-ишемической энцефало-

патии у доношенных новорожденных [35, 46]. Предлагается использовать определение белка S-100 наряду с активином и адреномедулином в слюне и моче в качестве маркера повреждения ЦНС [48].

Несмотря на то, что S-100 обычно ассоциируют с функцией астроцитов, повышение уровней S-100 в сыворотке крови и ликворе при нарушениях мозгового кровообращения обусловлено, как правило, активацией микроглии. Было показано, что в ранней фазе церебральной ишемии микроглиальные клетки в перинфарктной зоне экспрессируют белок S-100 и активно пролиферируют. Этот белок является критерием оценки состояния в первые часы и дни жизни пациентов, а также является прогностически значимым по развитию необратимых структурных повреждений мозговой ткани [12].

Уровень белка S-100 в сыворотке крови здоровых новорожденных составляет 0,18-0,3 мкг/л. Достоверных различий между показателями у доношенных и недоношенных новорожденных не установлено [12]. Показаны достоверно более высокие уровни S-100 в сыворотке крови новорожденных детей, перенесших асфиксию в первые 24 часа, что коррелирует с исходами заболевания [49, 53].

Оценка динамики изменения концентрации S-100 у новорожденных в зависимости от гестационного возраста, состояния при рождении и при различных типах структурных поражений головного мозга, определяемых методом нейросонографии, показала, что исходные уровни сывороточной концентрации белка S-100, определенные в первые сутки жизни, были максимальными у всех обследованных пациентов [1, 37]. Максимальные значения уровня этого белка во всех группах регистрировались в первые 48 часов жизни, в это время отмечалось увеличение сывороточной концентрации S-100 от 3 до 12 раз, затем наблюдалось их постепенное снижение. Самые высокие уровни S-100 были у недоношенных детей со сроком гестации до 32 недель со структурными изменениями (перивентрикулярная лейкомаляция – ПВЛ) в головном мозге. Наиболее высокие уровни исследуемого антигена прямо коррелировали с неблагоприятным неврологическим прогнозом и формированием структурных изменений [1, 49, 53].

При поражении ЦНС одновременно с повышением содержания S-100 в крови отмечается увеличение его выделения с мочой. При этом наблюдается четкая корреляция с клинической классификацией гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Пороговым значением предлагается 0,47 мкг/л на 3 сутки. При этом чувствительность метода составляет 90%, а специфичность – 92%. Для отношения лактат/креатинин пороговое значение составляет 0,55 при высокой чувствительности (92%) и специфичности (90%), а при одновременном использовании двух этих маркеров отмечается усиление чувствительности и специфичности до 99% и 97%, соответственно [43].

Однако недавние исследования обнаружили транзиторное повышение уровня белка S-100 в сыворотке крови при отсутствии признаков повреждения нейронов и глиальных клеток, в связи с чем возник вопрос о тканеспецифичности S-100 [54, 58].

2. Нейронспецифическая енолаза (NSE) и креатинкиназа (КК)

NSE – это димер нейроспецифического белка 14-3-2, содержится преимущественно в цитоплазме и дендритах нейронов, и на сегодняшний день считается одним из наиболее специфических маркеров их поражения. В нейронах он выполняет ферментативную функцию, участвуя в процессах гликолиза. Отмечено очень быстрое нарастание концентрации во внеклеточном пространстве при массовой деструкции нейронов [19, 49].

Креатинкиназа-BB (КК-BB) является изоферментом креатинкиназы (КК) – фермента, участвующего в энергетическом метаболизме и поддерживающего постоянство уровня АТФ и креатинфосфата в клетках. Существует 3 цитоплазматических изофермента КК (КК-ММ, КК-МВ, КК-BB), состоящих из двух типов молекулярных субъединиц: М (мышечная) и В (мозговая). В головном мозге человека, по сравнению с другими органами и тканями, преобладает содержание КК-BB [3].

При изучении концентрации NSE и КК в сыворотке крови у доношенных новорожденных получены результаты, свидетельствующие о том, что у детей с тяжелым поражением ЦНС в 1-5 дни жизни активность данных ферментов выше, чем у детей с легкими повреждениями ЦНС. По мере стабилизации гемодинамики и восстановления микроциркуляции происходит снижение исходно повышенных значений указанных ферментов. При этом у новорожденных с тяжелыми повреждениями ЦНС процессы адаптации идут гораздо медленнее: у них вплоть до 15 - 45 дней жизни общая активность КК и уровень NSE в сыворотке крови остаются весьма высокими [3].

Исследования ферментов в ЦСЖ показали четкую зависимость их значений от тяжести перенесенной внутриутробной гипоксии. У детей с тяжелым поражением ЦНС в 1-5 дни жизни общая активность КК была в 12 раз, уровень КК-BB – в 5 раз, уровень NSE – в 3,8 раза выше, чем у детей с легкими повреждениями ЦНС. К 6-14 дням жизни исходно повышенные ферментативные показатели в ЦСЖ у новорожденных с повреждениями ЦНС снижались, однако при тяжелой степени церебральных нарушений общая активность КК, уровни КК-BB и NSE оставались достоверно выше по сравнению с другими группами новорожденных вплоть до 15-45 дней жизни. При этом уровень NSE в ЦСЖ коррелирует с исходами гипоксически-ишемической энцефалопатией в возрасте 12 месяцев [57]. Это даёт основания полагать, что длительность патологических процессов, сопровождавшихся структурными нарушениями /плазматических мембран клеток мозга, может исчисляться несколькими неделями жизни, захватывая грудной возраст [3].

Ранее были исследованы концентрации мозгоспецифической КК (КК-BB), белка S-100 и NSE в пуповинной крови и через 2, 6, 12 и 24 часа после рождения. Установлено, что через 2 ч после рождения средняя активность сывороточной КК-BB составила 16,0 Ед/л у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ) легкой степени и 36 МЕ/л у детей с ГИЭ средней степени тяжести и 46,5 Ед/л у детей

с ГИЭ тяжелой степени. Сывороточный уровень белка S-100 через 2 ч после рождения составил 2,9 мкг/л у младенцев с ГИЭ легкой степени, 3,9 мкг/л у детей с ГИЭ средней степени и 17,9 мкг/л у детей с ГИЭ тяжелой степени, в то время как не обнаружено значительной разницы в сывороточных уровнях NSE у детей с ГИЭ легкой, средней и тяжелой степени через 2 ч и 6 ч после рождения, что не подтверждает роль NSE в качестве раннего предиктора ГИЭ [54]. Повышение уровня NSE в сыворотке крови новорожденных может служить дополнительным критерием ранней диагностики и степени тяжести гипоксического поражения головного мозга [11].

Анализ полученных результатов исследования показал, что комбинация определения уровней сывороточного белка S-100 (пороговое значение 8,5 мкг/л) и активности КК-ВВ в сыворотке крови (пороговое значение 18,8 U/L) через 2 ч после рождения имеет самую высокую прогностическую ценность (83%) и специфичность (95%) для прогнозирования средней и тяжелой ГИЭ. Необходимо отметить, что рН пуповинной крови (пороговое значение <6,9) и дефицит оснований в пуповинной крови (пороговое значение > – 17 ммоль/л) увеличивают прогностическую ценность такого сочетанного определения маркеров. Таким образом, повышенная активность КК-ВВ и уровня S-100 надежно указывает на ГИЭ средней и тяжелой степени уже через 2 ч после рождения [46, 54].

3. Глофибрилярный кислый протеин (GFAP)

GFAP – это цитоплазматический белок, входящий в состав микрофиламентов, образующих цитоскелет астроцитарных глиоцитов. В зрелой нервной ткани GFAP обнаруживается внутри микрофиламентов протоплазматических астроцитов серого вещества и в фиброзных астроцитах белого вещества. Большое количество GFAP содержится также в субэпендимальных астроцитах в перивентрикулярных областях. Кроме того, данный НСБ был выявлен в незначительных количествах в эпифизе, нейрогипофизе и незрелых олигодендроглиоцитах [19].

Установлено, что среднее значение уровня GFAP в группе новорожденных с гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга статистически значимо превышает среднее значение в группе здоровых новорожденных ($0,032 \pm 0,15$) и составляет $0,362 \pm 0,15$ нг/мл [26], что, вероятнее всего, манифестирует развитие реактивного астроглиоза. Таким образом, увеличение значений GFAP в сыворотке крови новорожденных следует рассматривать как маркер тяжести церебральной ишемии [11].

4. Комплекс основных белков миелина (MBP)

MBP представляет собой набор мембранных белков, функцией которых является адгезия цитоплазматических мембран миелинового слоя. По мнению ряда исследователей, вследствие специфических биофизических свойств MBP может обуславливать неспецифическую адгезию к мембранам некоторых органелл, а в олигодендроглиоцитах существует механизм для транспорта MBP в отростки созревающих клеток олигодендроглии. Процессы формирования и созревания миелиновых оболочек сопровождается постепенным снижением концентрации MBP в сыворотке крови у детей от момента рождения к концу

неонатального периода. Напротив, разрушение миелина или олигодендроглиоцитов, то есть демиелинизация, возникающая вследствие повреждения белого вещества головного и спинного мозга, сопровождается повышением концентрации MBP в сыворотке крови более 2 нг/мл [19].

Таким образом, несмотря на некоторый прогресс, достигнутый в определении диагностической значимости биохимических маркеров повреждения ЦНС у новорожденных, в литературе представлены лишь единичные работы по исследованию маркеров апоптоза и НСБ у недоношенных новорожденных, отсутствуют сведения о комплексном исследовании маркеров перинатальных повреждений ЦНС в ликворе, моче и сыворотке крови, особенно в группе недоношенных новорожденных. Весьма ограничены данные об уровне нейротрофической обеспеченности, а также не определена степень ее влияния на динамику показателей НСБ [18]. Применение новых методов, в том числе протеомного анализа, позволит идентифицировать новые молекулы-маркеры гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

Анализ существующих данных свидетельствует о том, что одиночный биохимический маркер не должен становиться основой в диагностике гипоксических поражений ЦНС у новорожденных, только одновременное определение совокупности показателей имеет высокую информативность и прогностическую значимость [43, 49].

Наиболее оптимальным у новорожденных детей, особенно с низкой массой и очень низкой массой тела, является определение биохимических показателей в сыворотке крови с помощью стандартизированных тест-систем, преимуществом которых является возможность использования для исследования крайне малых объемов сыворотки крови (0,2-0,5 мл) [10, 19, 46]. Недостатком определения маркеров в моче является то, что у детей с асфиксией часто имеется олигурия, и отбор проб мочи может оказаться невозможным. Проведение люмбальной пункции этически сомнительно у некоторых пациентов, и противопоказано пациентам с отеком мозга.

Все вышеизложенное определяет актуальность исследований, направленных на идентификацию и внедрение в клиническую практику новых молекул-маркеров гипоксически-ишемического поражения развивающегося мозга, что обеспечит разработку новых стратегий диагностики и терапии.

MARKERS OF APOPTOSIS AND NEUROSPECIFIC PROTEINS IN THE DIAGNOSIS OF PERINATAL LESIONS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN NEWBORNS

A. V. Morgun, N. V. Ovcharenko, T. E. Taranushenko, S. I. Ustinova, O. S. Okuneva, S. K. Antonova, D. F. Giljazova, O. A. Uspenskaja, A. B. Salmina
Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. In the paper are analyzed the current data about using in clinical practice the evaluation of marker molecules levels of brain lesions, including markers of apoptosis and neurospecific proteins in newborns.

Key words: perinatal brain lesions, biomarkers, markers of apoptosis, NSE, GFAP, MBP, S-100, KK, KK-BB.

Литература

1. Албагачиева Д.И. Проапоптотические факторы в структуре патогенеза гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — 31 с.
2. Антонов, А.Г. Принципы интенсивной терапии неврологических нарушений у новорожденных // Перинатальная неврология. — М.: Наука, 2001. — С. 8-12.
3. Баканов М.И., Алатырцев В.В., Подкопаев В.Н. Новые биохимические критерии диагностики и прогноза перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей // Медицинский научный и учебно-методический журнал. — 2001. — № 1. — С. 126-141.
4. Бархатова В.П., Суслина З.А. Основные направления нейропротекции при ишемии мозга: Обзор // Неврологический журнал. — 2002. — № 4. — С. 42-50.
5. Вельтищев Ю.Е., Зелинская Д.И. Детская инвалидность: медицинские и социальные аспекты, меры профилактики. Лекция для врачей // Приложение к журналу «Российский вестник перинатологии и педиатрии». — М., 2000. — 68 с.
6. Владимирская Е.Б. Апоптоз в регуляции клеточного равновесия и формировании роста // Вопросы гематологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2003. — № 1. — С. 5-11.
7. Голосная Г.С. Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании исходов перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных // Педиатрия. — 2005. — № 3. — С. 30-35.
8. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Терентьев А.А. и др. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) в ранней диагностике внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных детей // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — Т. 4, № 3. — С. 13-18.
9. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Красильщикова Т.М. Взаимодействие нейротрофических и проапоптотических факторов в патогенезе гипоксического поражения головного мозга у новорожденных // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 1. — С. 20-25.
10. Гурина О.И. Моноклональные антитела к нейроспецифическим антигенам. Получение, иммунохимический анализ, исследование проницаемости гематоэнцефалического барьера: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2005. — 45 с.
11. Демьянова И.М., Таранушенко Т.Е., Салмина А.Б. и др. Маркеры повреждения нейронов и астроцитов в плазме крови новорожденных при церебральной ишемии разной степени тяжести // Сибирское медицинское обозрение. — № 2. — 2008. — С. 27-31.
12. Маркевич К.А. Прогностическое значение структурного белка S-100 при гипоксических поражениях мозга в неонатальном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 24 с.
13. Нагибина Н.С., Горбик Л.Г., Нароган М.В. Факторы риска и гемодинамические нарушения при перинатальном поражении центральной нервной системы у новорожденных // Клиническая медицина. — 2001. — № 2. — С. 21-23.
14. Нагибина Н.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Особенности психомоторного развития недоношенных детей, рожденных с массой тела менее 1000 г // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2002. — № 4. — С. 20-23.
15. Неврология детского возраста / Под ред. А. С. Петрухина. — М.: Медицина, 2004. — 784 с.
16. Недоношенные дети в детстве и отрочестве (медико-психосоциальное исследование) к IX съезду педиатров России / Под ред. А. А. Баранова, В.Ю. Альбицкого, С.Я. Волгиной и др. — М., 2001. — 184 с.
17. Перинатальная неврология / Под ред. Ю.И. Барашнева. — М.: Триада — X, 2001. — 640 с.
18. Попова Ю.Ю. Нейротрофические факторы и ионный гомеостаз у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2007. — 23 с.
19. Рогаткин С.О., Володин Н.Н., Дегтярева М.Г. и др. Современный подход к церебропротекторной терапии недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации интенсивной терапии // Журнал неврологии и психиатрии. — 2011. — № 1. — С. 27-32.
20. Салмина А.Б., Фурсов А.А., Михуткина С.В. и др. Развитие апоптоза и изменение активности АДФ-рибозилциклазы при ишемическом повреждении головного мозга // Сибирское медицинское обозрение. — 2006. — № 4. — С. 22-27.
21. Серкина Е.В., Громова О.А., Торшин И.Ю. Церебролизин облегчает состояние больных с перинатальным поражением ЦНС через модуляцию аутоиммунитета и антиоксидантную защиту // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008. — № 11. — С. 62-66.
22. Скворцова В.И., Платонова И.А., Островцев И.В. и др. Влияние гормонов стресс-системы на течение острого ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 2000. — Т. 100, № 4. — С. 22-27.
23. Скворцова В.И., Маслова М.В., Маклакова А.С. и др. Пренатальный гипоксический стресс: физиологические и биохимические последствия, коррекция регуляторными пептидами // Успехи физиологических наук. — 2002. — Т. 33, № 2. — С. 56-67.
24. Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта // Врач. — 2004. — № 6. — С. 26-32.
25. Таболин В.А., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. Актуальные вопросы перинатальной иммунологии // Детская иммунология. — 2004. — № 1. — С. 1-14.
26. Таранушенко Т.Е., Окунева О.С., Демьянова И.М. и др. Уровни белков нейрональной и глиальной природы в крови новорожденных при церебральной ишемии // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 1. — С. 25-31.
27. Черняховский О.Б. Клинические и метаболические нарушения у новорожденных при внутрижелудочковых кровоизлияниях. Обоснование коррекции, критерии диагностики и прогноза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Уфа, 2009. — 45 с.
28. Чехонин В.П., Лебедев С.В., Дмитриева Т.Б. и др.

Иммуноферментный анализ NSE и GFAP как критерий динамической оценки проницаемости гематоэнцефалического барьера крыс при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2003. — № 9. — С. 299-303.

29. Чехонин В.П., Лебедев С.В., Блинов Д.В. и др. Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 50-61.

30. Ahand P. Neurotrophic factors and their receptors in human sensory neuropathies // Prog. Brain Res. — 2004. — № 146. — P. 477-492.

31. Alonso-Alconada D., Hilario E., Álvarez F.J. et al. Apoptotic cell death correlates with ROS overproduction and early cytokine expression after hypoxia-ischemia in fetal lambs // Reprod. Sci. — 2012. — Vol. 19, №7. — P. 754-763.

32. Bennett D.L. Neurotrophic factors: important regulators of nociceptive function // Neuroscientist. — 2000. — Vol. 7, № 1. — P. 13-17.

33. Cheng Q. PLC-gamma signaling underlies BDNF potentiation of Purkinje cell responses to GABA // Neuroreport. — 2005. — Vol. 16, № 2. — P. 175-178.

34. Florio P., Abella R., Marinoni E. et al. Biochemical markers of perinatal brain damage // Front. Biosci. (Schol Ed). — 2010. — № 2. — P. 47-72.

35. Gazzollo D., Di Lorio R., Marinory E. et al. S-100B protein is increased in asphyxiated term infants developing intraventricular hemorrhage // Cri. Care Med. — 2002. — Vol. 30, № 6. — P. 1356-1360.

36. Gazzolo D., Abella R., Marinoni E. et al. Circulating biochemical markers of brain damage in infants complicated by ischemia reperfusion injury // Cardiovasc. Hematol. Agents. Med. Chem. — 2009. — Vol. 7, № 2. P. 108-126.

37. Giuseppe D., Sergio C., Pasqua B. et al. Perinatal asphyxia in preterm neonates leads to serum changes in protein S-100 and neuron specific enolase // Curr. Neurovasc. Res. — 2009. — Vol. 6, № 2. — P. 110-116.

38. Hill C.A., Fitch R.H. Sex differences in mechanisms and outcome of neonatal hypoxia-ischemia in rodent models: implications for sex-specific neuroprotection in clinical neonatal practice // Neurol. Res. Int. — Vol. 2012, Article ID 867531, 9 pages, 2012. doi:10.1155/2012/867531.

39. Huang Z., Song L., Wang C. et al. Hypoxia-ischemia upregulates TRAIL and TRAIL receptors in the immature rat brain // Dev. Neurosci. — 2011. — Vol. 33, № 6. — P. 519-30.

40. Johnston M.V., Trescher W.H., Ishida A. et al. Neurobiology of Hypoxic- Ischemic Injury in the Developing Brain // Ped. Res. — 2001. — № 49. — P. 735-741.

41. Laerhoven H., de Haan T.R., Offringa M. et al. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review // Pediatrics. — 2013. — Vol. 131, № 1. — P. 88-98.

42. Lessmann V., Gottmann K., Malcangio M. Neurotrophin

secretion: current facts and future prospects // Prog. Neurobiol. — 2003. — Vol. 69, № 5. — P. 341-374.

43. Liu L., Zheng C.X., Peng S.F. et al. Evaluation of urinary S-100B protein level and lactate/creatinine ratio for early diagnosis and prognostic prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // Neonatology. — 2010. — Vol. 97, № 1. — P. 41-44.

44. Lobner D., Golner S., Hjelmhaug J. Neurotrophic factor effects on oxidative stress-induced neuronal death // Neurochem. Res. — 2003. — Vol. 28, № 5. — P. 749-756.

45. Moresco L., Bellissima V., Colivicchi M. et al. Markers of brain injury in non-invasive biological fluids // Minerva Pediatr. — 2010. — Vol. 62, № 3. — P. 141-143.

46. Nagdyman N., Komen W., Ko H.K. et al. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia // Pediatr. Res. — 2001. — Vol. 49, № 4. — P. 502-506.

47. Polat M., Simşek A., Tansuğ N. et al. Prediction of neurodevelopmental outcome in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy // Eur. J. Paediatr. Neurol. — 2013. — Vol. 17, №3. — P. 288-293.

48. Risso F.M., Sannia A., Gavilanes D.A. et al. Biomarkers of brain damage in preterm infants // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. — 2012. — Vol. 4. — P. 101-104.

49. Roka A., Kelen D., Halasz J. et al. Serum S-100B and neuron-specific enolase levels in normothermic and hypothermic infants after perinatal asphyxia // Acta Paediatr. — 2012. — Vol. 101, № 3. — P. 319-323.

50. Rosenstein J.M., Krum J.M., Ruhrberg C. VEGF in the nervous system // Organogenesis. — 2010. — Vol. 6, № 2. — P. 107-114.

51. Rousset C.I., Baburamani A.A., Thornton C. et al. Mitochondria and perinatal brain injury // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. — 2012. — Suppl. 1. — P. 35-38.

52. Silveira R.C., Procianoy R.S. Levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in the cerebrospinal fluid of full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy // J. Pediatr. — 2003. — Vol. 143, № 5. — P. 625-629.

53. Sofijanov A., Piperkova K., Al Khalili D. Predicting outcome after severe brain injury in risk neonates using the serum S-100B biomarker: results using single (24h) time-point // Prilozi. — 2012. — Vol. 33, № 1. — P. 147-156.

54. Soliman A.M., Al-Gendy R.A., Abdel-Moety H. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: early biochemical indicators // Australian J. Basic and Applied Sci. — 2011. — № 5. — P. 82-87.

55. Thornton C., Rousset C.I., Kichev A. et al. Molecular Mechanisms of Neonatal Brain Injury // Neurology Research International. — Vol. 2012, Article ID 506320, 16 pages, 2012. doi:10.1155/2012/506320

56. Vandenabeele P., Galluzzi L., Vanden Berghe T. et al. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion // Nature Reviews Molecular Cell Biology. — 2010. — Vol. 11, № 10. — P. 700-714.

57. Vasiljevic B., Maglajlic-Djukic S., Gojnic M. et al. New insights into the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury // Pediatr. Int. — 2011. — Vol. 53, № 4. — P. 454-462.

58. Vijlbrief D.C., Benders M.J., Kemperman H. et al. Use of cardiac biomarkers in neonatology // *Pediatr Res.* – 2012. – Vol. 72, № 4. – P. 337-343.

59. Youn Y.A., Kim S.J., Sung I.K. et al. Serial examination of serum IL-8, IL-10 and IL-1Ra levels is significant in neonatal seizures induced by hypoxic-ischaemic encephalopathy // *Scand. J. Immunol.* – 2012. – Vol. 76, № 3. – P. 286-293.

60. Zhang X., Song L., Cheng X. et al. Carnosine pretreatment protects against hypoxia-ischemia brain damage in the neonatal rat model // *Eur. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 667, № 1-3. – P. 202-207.

Сведения об авторах

Моргун Андрей Васильевич – к. м. н., ассистент кафедры педиатрии ИПО КрасГМУ; e-mail: a_morgun@mail.ru.

Овчаренко Наталья Васильевна – клинический ординатор кафедры педиатрии ИПО КрасГМУ; e-mail: glory-n@ya.ru.

Таранушенко Татьяна Евгеньевна – г. м. н., проф., зав. кафедрой педиатрии ИПО КрасГМУ; e-mail: tetar@rambler.ru.

Устинова Светлана Ивановна – к. м. н., доцент кафедры педиатрии ИПО КрасГМУ; e-mail: ustinova.swetlana@yandex.ru.

Окунева Олеся Сергеевна – к. м. н., старший преподаватель кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, н. с. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии КрасГМУ; e-mail: okunevaolesya@gmail.com.

Антонова Светлана Константиновна – старший преподаватель кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ; тел. 8(391) 2280769.

Успенская Ольга Александровна – аспирант кафедры педиатрии ИПО, КрасГМУ, e-mail: kdb1@krasgma.ru.

Гилязова Динара Фаритовна – аспирант кафедры педиатрии ИПО, КрасГМУ, e-mail: kdb1@krasgma.ru.

Салмина Алла Борисовна – г. м. н., проф., зав. кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии КрасГМУ; e-mail: allasalmina@mail.ru.

© ГАЛОНСКИЙ В. Г., ТАРАСОВА Н. В., ЕЛЕСЕЕВА О. А.

УДК 616.31:613.95:616.28 – 008.14:371.32

ОБОСНОВАНИЕ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКИХ ПРИЕМОВ К ПРОВЕДЕНИЮ «УРОКОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ» У ДЕТЕЙ С СЕНСОРНОЙ ДЕПРИВАЦИЕЙ СЛУХА

В. Г. Галонский^{1,2}, Н. В. Тарасова¹, О. А. Елесева¹

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого

Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра-клиника стоматологии детского возраста и ортодонтии, зав. – д. м. н., доц. Е. А. Бриль; ²ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, директор – член-корр. РАМН, проф. В. Т. Манчук.

Резюме. В обзоре представлен анализ литературных данных по проблеме обоснования психолого-педагогических приемов к проведению «Уроков стоматологического здоровья» у детей с сенсорной депривацией слуха. Указаны специфические образовательные потребности и выделены принципы коррекционной учебно-воспитательной работы у данной категории индивидов. Показано, что на современном этапе существуют научно обоснованные и апробированные методики обучения и воспитания детей с вышеуказанной патологией слухового аппарата, ориентированные на первичное нарушение. Обоснована целесообразность использования известных сурдопедагогических приемов при разработке адаптированных вариантов «Уроков стоматологического здоровья» для детей с сенсорной депривацией слуха с учетом их когнитивных и коммуникативных особенностей, а также функциональных возможностей детского организма.

Ключевые слова: дети, сенсорная депривация слуха, санитарное просвещение, гигиеническое воспитание.

Дети и подростки с сенсорной депривацией слуха относятся к категории учащихся с особыми образовательными потребностями. Роль обучения в силу имеющегося ущерба, нанесенного нормальному развитию ребенка, лишенного слуха, для него более значима, чем для слышащего. Обучение – это единственный способ формирования у таких детей устной и письменной речи, без чего невозможно их полноценное развитие и социальная адаптация в обществе [27, 28, 42, 43].

Специальные школы для детей с нарушениями слуха (школы I и II вида) должны реализовывать, наряду с общеобразовательной, еще одну важную цель – коррекционную. У не слышащих детей в первую очередь страдает речь, во всех ее формах и проявлениях: дефекты произношения слов, ограниченность словарного запаса, неумение самостоятельно образовывать новые грамматические формы,

трудность понимания учебных и художественных текстов, нарушение логики и формы речевых высказываний, трудность восприятия устной речи собеседника и педагога. Сурдопедагогика подтверждает положение о необходимости работы по развитию речи учащихся с нарушениями слуха не только на специальных уроках и общеобразовательных предметах, но и при обучении всему, без исключения. Дефицит лексики оказывает негативное влияние на грамотность и межличностные взаимоотношения глухих детей. Для детей с нарушениями слуха языковая и общая культура педагога, являющегося у них основным источником информации, – необходимое условие успешного становления их речи и эффективности обучения в целом [10, 11, 13, 32, 39, 45].

Говоря о развитии слухового восприятия у глухих, необходимо различать три категории. Первую составляют