



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: не действует (последнее изменение статуса: 02.07.2021)  
Пошлина: Возможность восстановления: нет.

(21)(22) Заявка: [2012138516/15](#), 07.09.2012(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
07.09.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 07.09.2012

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2014 Бюл. № 8

(45) Опубликовано: 20.09.2014 Бюл. № 26

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске:

RU 2286575 C1 (РОСТОВСКИЙ НИИ АКУШЕРСТВА И ПЕДИАТРИИ МЗСР РФ) 27.10.2006 RU 2308035 C1 (ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "ИВАНОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА ИМЕНИ В.Н. ГОРОДКОВА ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ") 10.10.2007 RU 2463603 C1 (ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "РОСТОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ПЕДИАТРИИ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ) 10.10.2012 КОТИЙ С. А. Нейротрофические факторы нервной системы как индикаторы адаптации и повреждения головного мозга при перинатальной гипоксии у новорожденных. Автореф. дисс. к.м.н., Москва, 2006. NSE в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у недоношенных / Е. Г. Новопольцева [и др.] // Вопросы детской диетологии: научно-практический журнал Союза педиатров России и Всероссийской ассоциации врачей-диетологов. - 2010. - Том 8, N 3. - С. 84. KIM A. et al. The prognostic value of tumor markers in newly diagnosed patients with primary central nervous system germ cell tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Dec;51(6):768-73. айдено в PubMed, PMID: 18802946

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, Московский тракт, 2, отдел ИС и В, Н.Г. Зубаревой, ГБОУ ВПО СибГМУ

(72) Автор(ы):

Михалев Евгений Викторович (RU),  
Ермоленко Сергей Прокопьевич (RU),  
Агаркова Любовь Аглямовна (RU),  
Кривоногова Татьяна Сергеевна (RU),  
Михаленко Ирина Владимировна (RU),  
Ряшенцева Наталья Евгеньевна (RU),  
Филиппова Людмила Валерьевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России) (RU),  
Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии" Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ "НИИ АГП" СО РАМН) (RU)

## (54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОГО ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ СРОКОМ ГЕСТАЦИИ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к неонатологии и детской неврологии, и может использоваться для прогнозирования риска развития поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных детей с различным сроком гестации в неонатальном периоде. Сущность способа: определяют уровень васкулоэндотелиального фактора роста и нейроспецифической енолазы в сыворотке крови. Затем рассчитывают вероятность риска развития тяжелого поражения центральной нервной системы  $p$  по формуле:  $p=1/(1+e^{-F})$ , где  $e$  - основание

натурального логарифма = 2,718; F - разделяющая функция, которую рассчитывают по формуле:  $F=0,0235 \cdot \text{VEGF}-4,5 \cdot \text{NSE}-2,46$ , где VEGF - содержание васкулоэндотелиального фактора роста в сыворотке крови; NSE - содержание нейроспецифической енолазы в сыворотке крови. При  $p$  равном либо более 0,5 прогнозируют низкий риск, а при  $p$  менее 0,5 прогнозируют высокий риск развития тяжелого поражения ЦНС. Способ обеспечивает высокую чувствительность, диагностическую точность и информативность способа, дает возможность расширить область применения, в частности, для новорожденных с различным сроком гестации. 2 пр.

Изобретение относится к области медицины, а именно к неонатологии и детской неврологии, и может использоваться для повышения точности и информативности прогнозирования риска развития тяжелого поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных детей с различным сроком гестации в неонатальном периоде.

В современной перинатологии и педиатрии уровень перинатальной и младенческой заболеваемости, а также инвалидизации с детства недоношенных новорожденных по причине тяжелых поражений центральной нервной системы остается стабильно высоким (Бадалян Л.О., 2004; Фадеева Н.И., Ховалыг Н.М., Ремнева О.В., 2010).

Разработка информативных и точных методов ранней диагностики перинатального поражения ЦНС новорожденного является ключевой задачей в решении проблемы перинатальной заболеваемости и смертности.

Отсутствие золотого стандарта диагностики перинатальных поражений ЦНС в раннем неонатальном периоде вынуждает неонатологов и неврологов использовать комплекс методов диагностики (НСГ, МРТ, КТ, ЭЭГ и др.), которые не всегда дают возможность получить исчерпывающую информацию, необходимую для оценки степени тяжести повреждений ЦНС у новорожденных и последующей реабилитации.

С этих позиций очень актуальным является поиск диагностических и прогностических маркеров, отражающих сохранение и выраженность патологических изменений нервной системы, с целью адекватного и своевременного терапевтического вмешательства в патологический процесс, когда лечение приходится на фазу обратимых нарушений.

При изучении патентной и научно-медицинской литературы выявлены следующие способы для прогнозирования состояния ЦНС и исходов заболевания у новорожденных детей.

Известно, что при действии различных патологических агентов, в том числе ишемии, имеющей место при перинатальном поражении ЦНС, возникают различные виды альтерации нейрональных мембран. Этот процесс сопровождается высоким уровнем в крови нейроспецифических белков, которые используют в качестве маркеров различных патологических изменений, происходящих в ЦНС (Н.Н.Володин и соавт., 1998; R.Tabakmanetal., 2002; Голосная 2005. Голосная 2010).

Нейроспецифические белки (НСБ) являются структурными компонентами клеток нервной ткани, выполняя специфические для ЦНС функции (ферментные, рецепторные, регуляторные, транспортные, модульные и др.) НСБ синтезируются клетками нервной ткани и при нарушении резистентности ГЭБ они могут элиминироваться в кровь, порой в высоких концентрациях. Ряд нейроспецифических белков широко применяется в диагностических целях как маркеры проницаемости гематоэнцефалического барьера (Чехонин В.П., Лебедев С.В., Юрина О.И. 2006; Дементьева Г.М. 1999; Гомазков О.А. 2002; Крыжановский Г.Н., Луценко В.К. 1995; Голосная Г.С., Петрухин А.С., Красильщикова Т.М., Албагачиева Д.И., Эрлих А.Л., Трепилец С.В. 2010). При этом значимые изменения уровней НСБ в ликворе и крови можно зафиксировать значительно раньше, чем те структурные нарушения, которые выявляются современными методами инструментального и лабораторного обследования.

Известен способ ранней диагностики перинатальных гипоксических поражений ЦНС у доношенных новорожденных путем биохимического исследования сыворотки крови (заявка РФ №2009111927/15, 31.03.2009), в котором в первые сутки жизни определяют концентрацию VEGF и VE-кадгерина и рассчитывают дискриминантную функцию (Y) по формуле

$$Y=-11,991+0,048 \cdot X1+0,151 \cdot X2,$$

где X1 - концентрация VEGF (нг/мл),

X2 - концентрация VE-кадгерина (нг/мл),

и при значении Y меньше нуля диагностируют перинатальное гипоксическое поражение ЦНС.

Однако этот способ имеет ряд недостатков.

1. Забор осуществляется только у доношенных новорожденных.
2. Диагностируется только гипоксически ишемическое поражение ЦНС.
3. Не указывает степень тяжести поражения ЦНС.

4. Исследование проводится в ранний неонатальный период.

Известен способ диагностики степени тяжести перинатального гипоксического поражения ЦНС у новорожденных детей путем определения уровня нитритов в слюне у новорожденных детей, по которому судят о содержании NO в слюне (патент РФ №2257587, 2005.02.07). При значении показателей NO на 1-2 день жизни  $0,66 \pm 0,14$  мкг/мл и NO в возрасте 28 дней  $1,43 \pm 0,2$  мкг/мл диагностируют гипоксию легкой степени тяжести, NO на 1-2 день жизни  $1,17 \pm 0,26$  мкг/мл и NO в возрасте 28 дней  $2,0 \pm 0,23$  мкг/мл диагностируют гипоксию средней степени тяжести, NO на 1-2 день жизни  $1,9 \pm 0,3$  мкг/мл и NO в возрасте 28 дней  $4,2 \pm 0,8$  мкг/мл диагностируют тяжелую гипоксию.

Этот способ имеет следующие недостатки.

1. Необходим двухкратный забор слюны с интервалом в первые сутки жизни и на 28 день.

2. Показатели NO изменяются при большом спектре патологических состояний, что делает метод менее точным и специфичным.

3. Большое значение имеет срок гестации новорожденного и характер вскармливания.

4. Диагностируется только гипоксически-ишемическое поражение ЦНС.

5. Осуществляют диагностику степени тяжести.

Наиболее близким к предлагаемому является способ прогнозирования течения неврологических расстройств у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС (патент РФ №2286575, 2006.10.27), заключающийся в том, что в сыворотке крови новорожденного определяют уровень нейроспецифической енолазы и гомокарнозина и рассчитывают прогностический коэффициент:  $P = 0,328 \times \text{ГК} + 0,0004 \times \text{NSE}^2 - 0,041 \times \text{НСЕ} + 0,604$ , где NSE - нейроспецифическая енолаза (в нг/мл), ГК - гомокарнозин (в нмоль/мл). Если величина рассчитанного коэффициента меньше 0,54, то прогнозируют благоприятное течение заболевания на фоне стандартной базисной терапии с исчезновением неврологической симптоматики к концу первого года жизни. В случае, если рассчитанный коэффициент будет больше 0,54, прогнозируют неблагоприятное течение заболевания.

Однако с помощью известного способа

1) прогнозируется исход неврологического заболевания,

2) прогнозируется течение неврологических расстройств у детей раннего возраста с перинатальным поражением ЦНС средней степени тяжести,

3) метод применим только к доношенным новорожденным.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что область применения известных способов ограничена.

Новая техническая задача - повышение точности и информативности способа прогнозирования риска развития тяжелого поражения ЦНС у новорожденных, а также расширение области применения, в частности, для новорожденных с различным сроком гестации.

Для решения поставленной задачи в способе прогнозирования риска развития тяжелого поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных детей с различным сроком гестации в раннем неонатальном периоде путем определения уровня нейроспецифических белков в сыворотке крови с последующим расчетом вероятности развития поражения ЦНС определяют уровень васкулоэндотелиального фактора роста и нейроспецифической енолазы в сыворотке крови и рассчитывают вероятность развития тяжелого поражения ЦНС по следующей формуле:

$$p = 1 / (1 + e^{-F}),$$

где e - основание натурального логарифма = 2,718;

F - разделяющая функция, которую рассчитывают по формуле

$$F = 0,0235 \cdot \text{VEGF} - 4,5 \cdot \text{NSE} - 2,46,$$

где VEGF - содержание васкулоэндотелиального фактора роста в сыворотке крови; NSE - содержание нейроспецифической енолазы в сыворотке крови;

и при  $p$  равном либо более 0,5 прогнозируют низкий, а при  $p$  менее 0,5 высокий риск развития тяжелого поражения ЦНС.

Способ осуществляют следующим способом

У новорожденного с поражением центральной нервной системы производят забор 0,4 мл венозной крови, которую центрифугируют при 3000 об/мин в течение 15 минут, отделяют сыворотку от форменных элементов крови и сыворотку крови. На исследование нейроспецифической енолазы в сыворотке крови производят забор 0,2 мл сыворотки. Исследование проводится при помощи тест-систем иммуноферментного определения NSE на основе моноклональных антител. На исследование васкулоэндотелиального фактора роста берется 0,2 мл сыворотки крови. Уровень васкулоэндотелиального фактора роста-A (VEGF-A) определяют методом твердофазного неконкурентного иммуноферментного анализа тест-системы (Bender Medsystems).

Определяют уровни: васкулоэндотелиального фактора роста и

нейроспецифической енолазы в сыворотке крови и рассчитывают  $p$  - вероятность развития тяжелого поражения ЦНС по следующей формуле:

$$p=1/(1+e^{-F}),$$

где  $e$  - основание натурального логарифма = 2,718;

$F$  - разделяющая функция, которую рассчитывают по формуле

$$F=0,0235 \cdot \text{VEGF}-4,5 \cdot \text{NSE}-2,46,$$

где VEGF - содержание васкулоэндотелиального фактора роста в сыворотке крови;

NSE - содержание нейроспецифической енолазы в сыворотке крови;

и при  $p$  равном либо более 0,5 прогнозируют низкий, а при  $p$  менее 0,5 высокий риск развития тяжелого поражения ЦНС.

Для построения прогностической модели риска развития тяжелого поражения ЦНС у новорожденных детей с различным сроком гестации после рождения использовали методы логистической регрессии с расчетом отношения шансов. Для определения характеристик полученных моделей рассчитывали чувствительность и специфичность, а также прогностичность положительного результата на тестирующей выборке. Для создания моделей были взяты 210 показателей, охватывающих анамнестические, клинические и параклинические сведения о течение беременности и родов, оценивающих неврологический и соматический статусы детей, а также включающих данные лабораторных и инструментальных методов обследования после рождения новорожденных. В качестве разделения на группы использовали признак регрессивного или прогрессивного течения заболевания.

Обучающая выборка модели риска развития тяжелого поражения ЦНС у новорожденных детей представлена: I группа - новорожденные дети от матерей с различными формами ХФПН, у которых в неонатальном периоде выявлялись тяжелые поражения ЦНС (32 ребенка); II группа - новорожденные дети от матерей с различными формами ХФПН и группа контроля, в которой в неонатальном периоде не было тяжелых поражений ЦНС (70 детей). Тестирующая выборка составила 68 новорожденных детей.

В результате проведенного анализа была определена разделяющая функция. В нее вошло 2 показателя: содержание васкулоэндотелиального фактора роста и нейроспецифической енолазы в сыворотке крови.

$$\text{Модель: } p=1/(1+e^{-F}),$$

где  $p$  - вероятность формирования тяжелого поражения ЦНС;

$e$  - основание натурального логарифма=2,718;

$F$  - разделяющая функция, которую определяют по формуле

$$F=0,0235 \cdot \text{VEGF}-4,5 \cdot \text{NSE}-2,46,$$

где VEGF - содержание васкулоэндотелиального фактора роста в сыворотке крови;

NSE - содержание нейроспецифической енолазы в сыворотке крови.

При  $p$  равном либо более 0,5 прогнозировали низкий, а при  $p$  менее 0,5 высокий риск развития тяжелого поражения ЦНС.

Было установлено, что полученная модель обладает высокой степенью распознавания у детей: чувствительность составила 83,5%, специфичность - 85,4%, предсказательная ценность положительного результата - 87,5%. Таким образом, предложенная модель наряду с учетом «классических факторов риска» позволяет прогнозировать риск развития тяжелого поражения ЦНС у новорожденных детей с различным сроком гестации в неонатальном периоде, что позволяет индивидуализировать проведение ранних реабилитационных и профилактических мероприятий у этих детей.

Согласно данным литературы (В.А.Березин, Я.В.Белик, 1990; Н.Н.Володин и соавт., 1998; A.Garcia-Alixet al.,1994; A.Rodríguez-Nucereetal., 1999; R.P.Bergeretal., 2002) большое количество научных исследований посвящено оценке диагностической и прогностической информативности нейроспецифической енолазы (NSE), увеличение концентрации которой в сыворотке крови человека может служить маркером повреждения клеточных мембран нейронов головного мозга. Енолаза (2 фосфо-Д-глицератгидролаза) является гликолитическим ферментом, представленным изоэнзимными димерами с молекулярной массой примерно 80 тыс. дальтон (НСЕ), содержится в цитоплазме и дендритах нейронов и нейроэндокринных клетках (М.И.Баканов и соавт., 2003; V.M.Pickelal, 1976; P.J.Marangos, D.Schmecheletal., 1979; K.Katoetal, 1982) и на сегодняшний день считается одним из наиболее специфических маркеров их поражения. Нейроспецифическая енолаза, участвуя в процессах гликолиза, выполняет в нейронах ферментативную функцию. В сыворотке крови в норме NSE присутствует в концентрациях от 2 до 5 нг/мл. В нормальных условиях гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) является непроницаемым для специфических маркеров поражения клеток головного мозга. Значительное проникновение фермента через поврежденные плазматические мембраны клеток мозга при перинатальных поражениях ЦНС может свидетельствовать о выраженности структурно-функциональных и деструктивных нарушений цитомембран мозга (М.И.Баканов и соавт., 2003). Многие исследователи (В.А.Березин, Я.В.Белик, 1990; Э.Ф.Яворская,

1990; В.Н.Подкопаев, 1991; J.Karkelaetal, 1993; D.Tirschwelletal., 1997; S.Dunkeretal., 2001; A.Rodriguez-Nuceretal., 2001) отмечают быстрое нарастание концентрации NSE в крови при гипоксии, травмах головного мозга и других патологических состояниях, сопровождающихся массовой деструкцией нейронов.

Васкулоэндотелиальный ростовой фактор (VEGF) - гетеродимерный гликопротеиновый ростовой фактор, продуцируемый различными типами клеток [Александров А.В. 1997, Завалишин И.А. 1999, Шушанов С.С. 2001, Fscher S. 2000, Folkman J. 2001, Jeffrey M. Rosenstein 1998, Leker R.R. 2001, Lennmyr F. 1998] свою функцию реализует, связываясь с рецепторами VEGFR-1 (flt-1) и VEGFR-2 (flt-1 и ли KDR), VEGFR-3 (flt-4), обладающими тирозинкиназной активностью и расположенными на мембране эндотелиальных клеток сосудов. Также взаимодействует со структурно отличающимся рецептором - neuropilin-1 [Гомазков О.А. 2002, Гусев Е.И. 2001, Ran S. 2003, Swain R.A. 2003].

VEGF участвует в развитии и функционировании сосудистой системы во время эмбриогенеза и в постнатальном развитии неоваскуляризации, является благоприятным признаком, позволяющим прогнозировать улучшение процессов восстановления [Boscer-Meffert S. 2002, Hai J. 2003, Hata Y. 2004, Jeffrey M.Rosenstein 1998, Jin K.L. 2000, Kovacs Z. 1996, Lennmyr F. 1998]. Установлена прямая корреляция уровня VEGF с состоянием внешней среды (рН, РаО<sub>2</sub>).

Многие проангиогенные факторы, такие как эпидермальный фактор роста (EGF), фибробластный фактор роста (FGF), лейкоцитарный фактор роста интерлейкин-1а (IL-1), стимулируют экспрессию VEGF. В свою очередь, эндотелиальный фактор роста сосудов оказывает влияние на выработку факторов, необходимых для ангиогенеза (антиапоптотический белок, молекулы клеточной адгезии, VEGFR-1 матрикс металлопротеиназ - MMPs), что дает ему право считаться центральным медиатором в процессе роста и формирования сосудов [Boscer-Meffert S. 2002, Croll S.D. 2000, Dias S. 2002, Fabel K. 2003, Fscher S. 2000, Folkman J. 2001, Hata Y. 2004].

Выяснено, что ростовые факторы относятся к наиболее важным физиологическим ингибиторам запрограммированной гибели клеток. Они снижают концентрацию эффекторов апоптоза или их активность до безвредного уровня, активируют антиапоптотические факторы (например, такие как ген Bcl-2 и др.) [Акоев Г.Н. 1995, Гомазков О.А. 2003, Aggarwall S. 1997, Berger R.P. 2002, Blaschke A.J. 1996, Fabel K. 2003, Harrigan M.R. 2002]. Клиническими исследованиями подтверждено повышение VEGF при отеке мозга, субарахноидальном кровоизлиянии, травмах и ишемических поражениях головного мозга у взрослых (Гусев Е.И. 2001, Chaldakov G.N., Fiore M., Stankulov I.S. 2003, Croll S.D., Wiegand S.J 2000, Josko J., Knefel K. 2003, PicMule P., Agani F., Clmvez J.C. 2003, Suzuki R., Fukai N., Nagas M. 2003)

У новорожденных детей фактор VEGF не изучен. Основанием для его изучения в данной работе явилось то, что он как основной индуктор ангиогенеза может влиять на формирование постгипоксических структурных изменений головного мозга. Этот аспект важен еще и потому, что VEGF связан с нейротрофическими факторами (находится в синергическом взаимодействии) и является ингибитором процессов апоптоза, имеющих важное значение при гипоксических поражениях (Гусев Е.И., Скворцова В.И. 2001, Croll S.D., Wiegand S.J 2000, Holash J., Davis S. 2002, Pitzer M.R., Sortwell C.E., Daley G.F., McGuire S.O. 2003, Rosenstein J.M., Mani N., Khabullina A. 2003, Голосная Г.С. 2009).

Предшествующие исследования в совокупности с собственными исследованиями позволили разработать простую доступную методику прогнозирования развития и последующего исхода тяжелых поражений ЦНС у новорожденных детей.

Пример 1. Выписка из истории болезни ребенка В., находившегося на лечении в отделении интенсивной терапии и реанимации новорожденных. Из анамнеза жизни известно, что матери ребенка было 31 год. Из акушерского анамнеза выяснено, что девочка родилась от 3-й беременности, 3-х родов при сроке гестации 34 недели. Данная беременность сопровождалась токсикозом и угрозой прерывания второй половины беременности, анемией, хронической внутриутробной гипоксией плода. Роды преждевременные, стремительные в головном предлежании. Во время родов отмечалось дородовое излитие околоплодных вод. Ребенок оценен по шкале Апгар 5-7 баллов. Масса тела при рождении составила 2150 г, длина тела - 46 см, окружность головы - 32 см, окружность груди - 33 см. Состояние после рождения было тяжелым. Спонтанная двигательная активность - слабая. Глаза открывала на короткое время. Мышечная гипотония. Рефлексы врожденного автоматизма угнетены. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Большой родничок 1,5×1,5 см, кости черепа сомкнуты. Дыхание ослаблено, проводилось во все отделы. Частота дыхания - 40-50 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота пульса - 140-150 ударов в минуту. Печень выступала из-под края реберной дуги на 0,5 см, селезенка не пальпировалась. Мочилась свободно. На 3-и сутки появилась желтуха. Необходимые лечебные мероприятия проводились соответственно тяжести состояния ребенка. На 3-и сутки жизни была проведена с лечебно-диагностической целью люмбальная пункция

(ликвор без особенностей). Ребенок получал базисную терапию, проводимую по временным отраслевым стандартам объема медицинской помощи детям, утвержденным в 1998 г. (приказ №151 от 7 мая 1998 г., МЗ РФ, г.Москва).

Проведено исследование согласно предлагаемому способу - у ребенка была взята кровь на VEGF и NSE, где VEGF - 239,6 (нг/мл), NSE - 0,169 (нг/мл), следовательно,  $P=0,92$ , что соответствовало прогнозу прогрессивного положительного течения перинатального гипоксически-ишемического травматического поражения ЦНС.

На 13-е сутки жизни ребенок переведен в отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных с диагнозом, основной: «Перинатальное гипоксически-ишемическое травматическое поражение ЦНС, синдром угнетения, гипертензионно-гидроцефальный синдром, тяжелое течение, острый период». Сопутствующий: «Недоношенность I степени». При поступлении состояние ребенка было очень тяжелым за счет неврологической симптоматики. Питание ребенка проводилось грудным молоком через зонд: по 20-25 мл. Ребенок не срыгивал. Температура тела субфебрильная. На осмотр не реагировала. Была выражена вялость, адинамия. Крик слабый, «монотонный». Выражение лица болезненное. Отмечалась гиперестезия кожных покровов. Появились кратковременные тонические судороги. Большой родничок 2,0x2,0 см напряжен, сагиттальный шов расширился до 0,5 см. Мышечная гипотония. Рефлексы новорожденного угнетены. Кожные покровы желтушные, «мраморные», акроцианоз, периорбитальный цианоз. Дыхание резко ослаблено с участием вспомогательной мускулатуры, приступы апноэ. Тоны сердца приглушены, тахикардия до 180-190 ударов в минуту. Живот вздут, напряжен. Печень выходит из-под края реберной дуги до 1,5-2,0 см. Селезенка не пальпируется. Стул жидкий желто-зеленого цвета.

На фоне проводимого лечения состояние ребенка улучшилось. Ребенок выписан из отделения в возрасте 2 месяцев 5 дней. В анамнезе до 1,5 лет сохранялись неврологические дефекты в виде субкомпенсированного гидроцефального синдрома, церебрастенического синдрома и задержки психомоторного и предречевого развития.

Клинический пример 2. Выписка из истории болезни новорожденного Ш., который находился в отделении интенсивной терапии и реанимации новорожденных. Из анамнеза жизни известно, что матери 29 лет, во время беременности перенесла обострение хронического тонзиллита, также у нее был выявлен кольпит, железодефицитная анемия I степени. Во время беременности курила. Семья социально неблагополучная. Наблюдалась в женской консультации не регулярно. Из акушерского анамнеза известно, что беременность шестая, роды - первые, имелись два медицинских аборта, замершая беременность и два выкидыша со сроком гестации 25 и 27 недель. Данная беременность протекала с токсикозом в I-й и II-й половине. Отмечалась также угроза прерывания с 10 недель на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности. В 13 недель матери наложены швы на шейку матки, на 24-й неделе установлено кольцо Майера. Мальчик родился от VI-й беременности, 1-х родов, при сроке гестации 28 недель. Роды были стремительные в головном предлежании. Во время родов отмечалось родовое излитие околоплодных вод. Длительность безводного периода составила 16 часов. При рождении ребенок оценен по шкале Апгар 1-3 балла. Антропометрические данные: масса тела при рождении 1270 г, длина тела - 37 см, окружность головы - 27 см, окружность груди - 22 см. При рождении состояние было крайне тяжелым. На осмотр реакция отсутствует. Угнетена двигательная активность, сосательный рефлекс. Гипотермия. Глаза сомкнуты. Мышечная гипотония. Арефлексия. Кожные покровы цианотично-бледные, отечные. Большой родничок 0,3x0,3 см, кости черепа сохраняли родовую конфигурацию. Дыхание резко ослаблено, приступы апноэ. Тоны сердца глухие, ритмичные, систолический шум. Частота пульса 80-100 ударов в минуту. Печень выступала из-под края реберной дуги на 1 см, селезенка не пальпировалась. Мочился свободно. Проводились реанимационные мероприятия. Через 20 минут после рождения ребенок переведен на аппаратную ИВЛ, которая проводилась в течение 5-ти суток. Желтуха появилась на 3-и сутки. Срыгивал «кофейной гущей» с 5-х суток два дня. В роддоме отмечались тонические судороги. С диагностической целью проведена люмбальная пункция на 4-е сутки жизни. Спинномозговая жидкость мутная, сплошь измененные эритроциты. Первоначальная потеря массы тела составила 18,5. Ребенок получал всю базисную терапию, проводимую по временным отраслевым стандартам объема медицинской помощи детям, утвержденным в 1998 г. (приказ №151 от 7 мая 1998 г., МЗ РФ, г.Москва).

Было проведено исследование согласно предлагаемому способу: у ребенка была взята кровь на VEGF и NSE, где VEGF - 86,6 (нг/мл), NSE - 0,61 (нг/мл), следовательно,  $P=0,04$ , что соответствовало прогнозу регрессивного тяжелого течения перинатального гипоксически-ишемического травматического поражения ЦНС. На 11-е сутки ребенок переведен в отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных с диагнозом, основной: «Перинатальное гипоксически-ишемическое

травматическое поражение ЦНС, сочетанное внутрочерепное кровоизлияние, синдром угнетения, судорожный синдром, тяжелое течение, острый период». Сопутствующий: «Недоношенность IV степени». Состояние ребенка при поступлении было крайне тяжелым за счет неврологической симптоматики, глубокой недоношенности. Кормление смесью проводилось через зонд: по 5-8 мл. Ребенок срыгивал. Отмечалась гипотермия, в результате этого ребенок находился в инкубаторе. Спонтанная двигательная активность угнетена. Реакция на осмотр отсутствует. Выражена «глазная симптоматика»: вертикальный и горизонтальный нистагм, симптом Грефе. Большой родничок 0,5×0,5 см напряжен, швы черепа сомкнуты. Рефлексы врожденного автоматизма угнетены. Отмечались кратковременные тонические судороги. Кожные покровы - желтушные, бледные, «землистые», периорбитальный цианоз. Грудина западает. Дыхание ослаблено, крепитация на глубине вдоха. Частота дыханий 50-70 в минуту. Тоны сердца приглушены, систолический шум, брадикардия. Частота пульса 120-140 ударов в минуту. Живот не вздут, мягкий. Печень выступала из-под края реберной дуги на 1,0 см. Селезенка не пальпировалась. Мочеиспускание свободное. Стул жидкий, зелено-коричневого цвета. Данный клинический случай завершился летальным исходом.

Таким образом, предложенный способ позволяет прогнозировать риск развития тяжелого поражения ЦНС у новорожденных с различным сроком гестации, что дает возможность провести более адекватные реабилитационные и профилактические мероприятия у этих детей и снизить летальность.

#### Формула изобретения

Способ прогнозирования риска развития тяжелого поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных детей с различным сроком гестации в раннем неонатальном периоде путем определения уровня нейроспецифических белков в сыворотке крови с последующим расчетом вероятности развития поражения ЦНС, отличающийся тем, что определяют уровень васкулоэндотелиального фактора роста и нейроспецифической енолазы в сыворотке крови и рассчитывают вероятность развития тяжелого поражения ЦНС  $r$  по следующей формуле:

$$r = 1 / (1 + e^{-F}),$$

где  $e$  - основание натурального логарифма = 2,718;

$F$  - разделяющая функция, которую рассчитывают по формуле

$$F = 0,0235 * VEGF - 4,5 * NSE - 2,46,$$

где VEGF - содержание васкулоэндотелиального фактора роста в сыворотке крови;

NSE - содержание нейроспецифической енолазы в сыворотке крови;

и при  $r$  равном либо более 0,5 прогнозируют низкий, а при  $r$  менее 0,5 высокий риск развития тяжелого поражения ЦНС.

#### ИЗВЕЩЕНИЯ

**ММ4А Досрочное прекращение действия патента из-за неуплаты в установленный срок пошлины за поддержание патента в силе**

Дата прекращения действия патента: 21.10.2014

Дата публикации: [10.11.2015](#)