

УДК 616.899-053.2-02+ [616.132+616.141]-053.2-089-06+616.153.96-053.2

А. Ю. Касьянова, В. А. Жовнір, М. В. Маркова, А. М. Воробйова, І. М. Ємець
**ВІДДАЛЕНИЙ ПСИХОНЕВРОЛОГІЧНИЙ РОЗВИТОК ДІТЕЙ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ
 ТРАНСПОЗИЦІЇ МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН, АСОЦІЙОВАНИЙ З HIF-1 α ТА S100 β В КРОВІ**

A. Yu. Kasianova, V. A. Zhovnir, M. V. Markova, A. M. Vorobyova, I. H. Yemets
**ОТДАЛЕННОЕ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ
 ТРАНСПОЗИЦИИ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ, АССОЦИИРОВАННОЕ С HIF-1 α И S100 β В КРОВИ**

A. Kasianova, V. Zhovnir, M. Markova, A. Vorobyova, I. Yemets
**PSYCHONEUROLOGICAL FOLLOW UP DEVELOPMENT IN INFANTS AFTER SURGICAL CORRECTION
 OF TRANSPOSITION OF GREAT ARTERIES ASSOCIATED WITH HIF-1 α AND S100 β IN THE BLOOD**

Метою нашого дослідження стало дослідження зв'язку між віддаленим психоневрологічним розвитком дітей, після хірургічної корекції транспозиції магістральних судин (ТМС), та гіпоксичним фактором HIF-1 α і протеїном S100 β в крові новонароджених. У дослідженні взяли участь 20 дітей з ТМС, які у новонародженому віці перенесли операцію артеріального переключення. Молекулярні дослідження проводили до операції та на 1-шу і 7-му добу після операції. Для дослідження психоневрологічного розвитку дітей у віці одного та трьох років життя було використано методику «Шкала розвитку малюків N. Bayley».

За аналізом показників ментального та психомоторного розвитку дітей першого та третього років життя, у яких під час хірургічної корекції вродженої вади серця було застосовано аутологічну плацентарно-пуповинну кров, виявлено значно кращі результати, порівняно з групою дітей, де було застосовано донорську кров. Дослідження зв'язку між віддаленим психоневрологічним розвитком дітей, після хірургічної корекції ТМС, та гіпоксичним фактором HIF-1 α і протеїном S100 β в крові показало, що високий показник гіпоксичного фактора не пов'язаний з погіршенням психомоторного розвитку у віддаленому періоді та потребує подальшого дослідження, разом з тим, гліальний білок S100 β може бути вірогіднішим маркером для виявлення дітей з потенційною затримкою психомоторного розвитку у майбутньому

Ключові слова: діти, вроджені вади серця, психомоторний розвиток, біо-маркери.

Целью нашей работы было исследование связи между отдаленным психоневрологическим развитием детей после хирургической коррекции транспозиции магистральных сосудов (ТМС) и гипоксическим фактором HIF-1 α и протеином S100 β в крови новорожденных. В исследовании приняли участие 20 детей с ТМС, которые в новорожденном возрасте перенесли операцию артериального переключения. Молекулярные исследования проводили до операции и на 1-е и 7-е сутки после операции. Для исследования психоневрологического развития детей в возрасте одного и трех лет жизни была использована методика «Шкала развития малышей N. Bayley».

По анализу показателей ментального и психомоторного развития детей первого и третьего годов жизни, у которых во время хирургической коррекции врожденного порока сердца была применена аутологическая плацентарно-пуповинная кровь, выявлены лучшие результаты по сравнению с группой детей, где была применена донорская кровь. Исследование связи между удаленным психоневрологическим развитием детей после хирургической коррекции ТМС и гипоксическим фактором HIF-1 α и протеином S100 β в крови показало, что высокий показатель гипоксического фактора не связан с ухудшением психомоторного развития в отдаленном периоде и требует дальнейшего исследования. Вместе с тем, глияльный белок S100 β может быть вероятным маркером для выявления детей с потенциальной задержкой психомоторного развития в будущем.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, психомоторное развитие, биомаркеры.

Our research goal was to determine the link between the psychoneurological follow up in infants after the transposition of great arteries (TGA) surgical correction and HIF-1 α and S100 β in the blood of newborns. 20 children with TGA who underwent the arterial switch operation on the early stages of their life, took part in the study. Molecular study has been conducted before the surgery as well as on the 1st and 7th day after it. The Bayley Scales of Infant Development method was used to study infants psychoneurological development at the age of 1 and 3 years.

Based on the indices of mental and psychomotor development of 1 and 3 year old infants, autologous placental umbilical cord blood was used during the surgery and those infants produced much better results compared with another group where the donor blood was used. The study of the link between psychoneurological follow up development of infants after TGA surgery and HIF-1 α hypoxia factor and S100 β protein in the blood showed the high index of hypoxia factor HIF-1 α has no relation to the worsening of psychomotor development in the follow up period and needs further research. At the same time, the glial-derived S100 β protein can be a more likely marker to determine the potential retardation of psychomotor development of infants in the future.

Keywords: infants, congenital heart disease, psychomotor development, biomarkers.

З розвитком дитячої кардіохірургії збільшилась кількість успішно проведених хірургічних втручань на серці пацієнтів із транспозицією магістральних судин (ТМС) в перші години життя. Патологічним механізмом, який призводить до смерті при ТМС, є розвиток та поглиблення гіпоксичного ураження, що запускає каскад декомпенсованих метаболічних порушень. Відтермінування ж радикальної хірургічної корекції ТМС призводить до прогресування патологічних та патоморфо-

логічних змін в організмі, а хірургічне лікування новонародженого з використанням апарату штучного кровообігу підвищує ризик ускладнень з боку центральної нервової системи та загального розвитку.

Українські кардіохірурги вперше в світі, починаючи з 2009 року, розпочали застосовувати компоненти аутологічної плацентарно-пуповинної крові (АППК) замість донорської під час радикальних корекцій ТМС у новонароджених в перші години життя [1]. Однак, незважаючи на стрімкий прогрес кардіохірургічної техніки, відмічається високий ризик пошкодження та порушення зрілості мозку дітей як з ціанотичними, так і не з ціанотичними

вадами [2]. Підкреслюється когнітивна та моторна затримка дітей з вродженими вадами серця (ВВС) грудного віку та відсутність проспективних досліджень щодо факторів ризику [3, 4]. Адже у новонароджених важко оцінити ступінь гіпоксичного ураження та його вплив на віддалений неврологічний розвиток дитини.

Гліальний білок S100β є сироватковим маркером церебральної ішемії, саме тому концентрація цього білка підвищується у крові та спинномозковій рідині при ураженнях головного мозку [5]. У новонароджених достовірно підвищення рівня S100β в крові і в цереброспінальній рідині відзначалося при перинатальній асфіксії [6—8]. Разом з тим, визначення вмісту S100β в сироватці крові не завжди відображає реальну картину тяжкості пошкодження мозку. Підвищення вмісту білка S100β в сироватці крові лише в 30 % підтверджується комп'ютерною томографією при травмуванні мозку у дітей [9]. За іншими даними відмічається підвищення концентрації S100β в сироватці крові в 48 % випадків дітей з легким травмуванням мозку та без порушення когнітивних функцій [10]. Цереброспінальна рідина стала першим середовищем, в якому було продемонстровано роль білка S100β як маркера перинатальних уражень головного мозку. Концентрація S100β в лікворі недоношених дітей з внутрішньошлуночковими крововиливами в 3 рази вища, ніж у недоношених дітей без внутрішньошлуночкових крововиливів. При цьому рівень S100β корелює зі ступенем тяжкості неврологічних порушень в ранньому періоді життя і ступенем затримки психомоторного розвитку на першому році життя дитини [11].

Іншим молекулярним аналізом для визначення ступеня гіпоксії є кількісне вимірювання рівня патогномнічного фактора, що індукований гіпоксією (hypoхіа-inducible factor-1α — HIF-1α) в сироватці крові новонародженого. Фактор HIF-1α є транскрипційним фактором, який реагує на зміни кисню в клітинному середовищі та є специфічним до зменшення кисню, або гіпоксії [12].

Враховуючи різноплановість думок щодо цінності біомаркерів HIF-1α та S100β в діагностиці віддаленої затримки психоневрологічного розвитку дітей, після перенесеного гіпоксичного ураження мозку та які перенесли

хірургічну корекцію ВВС, метою нашого дослідження стало вивчення віддаленого психоневрологічного розвитку дітей після хірургічної корекції ТМС.

Дослідження було проведено на базі ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». В дослідженні взяли участь 20 дітей з ТМС, які у новонародженому віці перенесли операцію артеріального переключення. Всі діти були поділені на дві рівномірні групи — перша група, де радикальна хірургічна корекція була проведена в перші години життя із застосуванням АППК, та друга група дітей, де радикальна операція була проведена із застосуванням донорської крові. Молекулярні дослідження проводили до операції та на 1-шу і 7-му добу після операції. Білок S100β у сироватці крові новонароджених визначали імуноферментним методом на апараті "Multiskan Ascent V1.24", наборами "CanAg S100 EIA" фірми "Fujirebio Diagnostics" (Sweden). Фактор індукований гіпоксією HIF-1α визначали наборами "Surveyor," (Canada). Для дослідження психоневрологічного розвитку дітей у віці одного та трьох років життя була використана методика «Шкала розвитку малюків N. Bayley» (BSID-II). При інтерпретації результатів дітей із затримкою психомоторного розвитку брали до уваги результати психічного індексу MDI (Mental Development Index) та індексу психомоторного розвитку PDI (Psychomotor Development Index) 84 бали та нижче. Статистичне оброблення результатів досліджень здійснювали за допомогою пакету програм "Statistica 8.0". Для статистичного порівняння значень досліджуваних груп використовували U-критерій Манна — Уїтні (Mann — Whitney U-test). Для визначення кореляційного зв'язку — критерій r-Спірмена.

В нашому дослідженні ми визначали рівень HIF-1α, як високочутливого специфічного маркера та основного медіатора адаптаційних процесів організму до гіпоксії, та гліального білка S100β — маркера ураження головного мозку у новонароджених, прооперованих в умовах штучного кровообігу із застосуванням донорської та АППК. Результати виявлення білка S100β та HIF-1α у сироватці крові новонароджених до та після хірургічної корекції подано у табл. 1.

Таблиця 1

Рівні S100β та HIF-1α у сироватці крові новонароджених до та після хірургічної корекції транспозиції магістральних артерій

Новонароджені пацієнти	Молекулярний маркер			
	HIF-1α, пг/мл		S100β, нг/л	
	до операції	1 доба	до операції	на 7-му добу після операції
Перша група	89,5 (6—4866)	81,5 (9,7—1200)	710 (320—6494)	540 (130—975)
Друга група	75 (18—1262)	300 (24—7118)	455 (250—1012)*	345 (120—780)*

Примітки. Результати дослідження подано в форматі Median — середнє значення параметра, (min—max) — максимальне й мінімальне значення; * — $p < 0,05$

В результаті проведеного дослідження встановлено, що на доопераційному етапі новонароджені обох груп мали широкі діапазони значень за рівнем S100β та HIF-1α у сироватці крові, що може бути пов'язано з неврахованими можливими негативними факторами перебігу вагітності та пологів для надвисоких показників.

Порівняльний аналіз розвитку дітей першого та третього років життя за індексами психічного (MDI) та психомоторного розвитку (PDI) (табл. 2) показав, що у дітей 1 групи, де під час хірургічної корекції ВВС було застосовано АППК, — значно кращі показники психічного

та психомоторного розвитку, порівняно з 2 групою дітей, де було застосовано донорську кров. У зв'язку з цим можна припустити, що застосування АППК під час кардіохірургічної корекції покращує віддалений розвиток когнітивних процесів дитини.

Під час дослідження кореляційних зв'язків між молекулярними маркерами та індексами психічного розвитку в 1-й групі дітей виявлено позитивну сильну кореляцію між рівнем HIF-1α до операції та MDI в 1 рік ($r = 0,758$, $p = 0,007$). Тобто у дітей, у яких до операції були вищі показники гіпоксичного індукованого фактора та яким

у новонародженому періоді при хірургічному лікуванні ВВС застосовували АППК, у 1 рік життя індекси психічного розвитку були вищими, ніж у дітей, у яких під час хірургічної корекції ВВС застосовували донорську кров.

Таблиця 2

Індекси психічного та психомоторного розвитку дітей з хірургічно корегованою транспозицією магістральних судин

Когорта пацієнтів	Пацієнти в 1 рік життя		Пацієнти в 3 роки життя	
	MDI	PDI	MDI	PDI
Перша група (n = 10)	86 (56—122)	93,5 (55—122)*	98 (59—119)*	96 (72—114)**
Друга група (n = 10)	101,5 (68—116)	85,5 (68—94)*	86,5 (70—94)*	85,5 (68—94)**

Примітка: Результати подано в форматі Median (min—max); * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$

Також в 1-й групі пацієнтів виявлено сильну негативну кореляцію між показником S100β до операції та MDI в 3 роки ($r = -0,900$, $p = 0,37$), це вказує на те, що ті пацієнти, які до операції мали вищі показники пошкодження головного мозку за рівнем гліального білка S100β, у 3 роки життя мали нижчі індекси психічного розвитку. Така ситуація може бути пов'язана з неврахованими можливими негативними факторами перебігу вагітності та пологів.

Дослідження зв'язку між віддаленим психоневрологічним розвитком дітей, після хірургічної корекції ТМС, та гіпоксичним фактором HIF-1α і протеїном S100β в крові показало, що високий показник гіпоксичного фактора не пов'язаний з погіршенням психомоторного розвитку у віддаленому періоді та потребує подальшого дослідження, разом з тим, гліальний білок S100β може бути вірогіднішим маркером для виявлення дітей з потенційною затримкою психомоторного розвитку у майбутньому. Такі ж дані щодо білка S100β, як предиктора ранньої смерті та аномального неврологічного розвитку після операції на серці у новонароджених, були зазначені в недавніх дослідженнях американських науковців [13].

Таким чином, з проведеного дослідження можна зробити такі висновки.

1) При дослідженні асоціації між молекулярними маркерами та індексами психомоторного розвитку в групі дітей, де застосовували аутологічну плацентарно-пуповинну кров, виявлені зв'язки між біомаркерами HIF-1α, S100β та індексами психічного розвитку у віддаленому післяопераційному періоді.

2) Психоневрологічне дослідження розвитку дітей, які перенесли хірургічну корекцію ВВС в перші години життя, з використанням аутологічної плацентарно-пуповинної крові, засвідчило кращі результати їх психічного та психомоторного розвитку.

3) Радикальна корекція вроджених вад серця з застосуванням АППК під час штучного кровообігу сприяє кращому розвитку когнітивної сфери дитини у віддаленому періоді.

Список літератури

1. Open cardiac surgery in the first hours of life using autologous umbilical cord blood / [O. Fedevych, K. Chasovskiy, G. Vorobiova et al.] // Eur J Cardiothorac Surg. — 2011. — № 40. — P. 985—989.
 2. Abdel Raheem M. M. Impact of congenital heart disease on brain development in newborn infants / M. M. Abdel Raheem, W. A. Mohamed // Ann Pediatr Cardiol. — 2012. — № 5(1). — P. 21—26.
 3. Neurodevelopment in 1-year-old Japanese infants after congenital heart surgery / [Matsuzaki T., Matsui M., Ichida F. et al.] // Pediatr Int. — 2010. — № 52(3). — P. 420—427.

4. A systematic review of motor and cognitive outcomes after early surgery for congenital heart disease / [Snookes S. H., Gunn J. K., Eldridge B. J. et al.] // Pediatrics. — 2010. — № 125(4). — P. 818—827.
 5. Shaabam Ali M. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery / M. Shaabam Ali, M. Harmer, R. Vaughan // Br. J. Anaesth. — 2000. — № 85(2). — P. 287—298.
 6. Beers S. R. Neurocognitive outcome and serum biomarkers in inflicted versus non-inflicted traumatic brain injury in young children / S. R. Beers, R. P. Berger, P. D. Adelson // J Neurotrauma. — 2007. — № 24(1). — P. 97—105.
 7. Clinical values of detection of serum levels of S100B andNSE in diagnosis of brain injuries at early period after cardiopulmonary bypass / [Gu X. H., Zhang G., Zhang X. Q. et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. — 2007. — № 10: 87(14). — P. 975—977.
 8. S100 Protein in Serum as a prognostic Marker for Cerebral Injury in Term Newborn Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy / [K. Thorngren-Jerneck, C. Alling, A. Herbst. et al.] // Pediatric Research. — 2004. — № 55(3). — P. 406—412.
 9. Sedaghat F. S100 protein family and its application in clinical practice / F. Sedaghat, A. Notopoulos // Hippokratia. — 2008: № 12(4). — P. 198—204.
 10. S100 and cognitive impairment after mild traumatic brain injury / [C. N. de Bousard, A. Lundin, D. Karlstedt. et al.] // J. Rehabil. Med. — 2005. — № 37. — P. 53—57.
 11. Whitelaw A. Brain specific proteins in posthaemorrhagic ventricular dilatation / A. Whitelaw, L. Rosengren, M. Blennow // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. — 2001. — № 84(2). — P. 90—F91.
 12. Smith T. G. The human side of hypoxia-inducible factor / T. G. Smith, P. A. Robbins, P. J. Ratcliffe // Br. J. Haematol. — № 141(3). — P. 325—334.
 13. Biomarkers identify newborns at risk following cardiac surgery / [J. M. Simsic, D. S. Atkinson Jr, P. M. Kirshbom, B. Weissman] // Journal of cardiovascular disease. — 2014. — № 2 (2). — P. 82—90.

Надійшла до редакції 23.10.2014 р.

КАСЬЯНОВА Анастасія Юріївна, кандидат медичних наук, медичний психолог Державної установи «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ; e-mail: cardiodeti24@gmail.com

ЖОВНІР Володимир Аполлінарійович, кандидат медичних наук, головний лікар ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ; e-mail: Vladimir_zhovnir@yahoo.com

МАРКОВА Маріанна Владиславівна, доктор медичних наук, професор, професор кафедри сексології і медичної психології, Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків; e-mail: mariannochka@i.ua

ВОРОБІЙОВА Анна Михайлівна, доктор медичних наук, вчений секретар ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»; e-mail: vasiligaolga@gmail.com

ЕМЕЦЬ Ілля Миколайович, доктор медичних наук, професор, директор ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»; e-mail: illya.yemets@cardio.org.ua

KASIANOVA Anastasiia Yuriivna, MD, PhD, Medical Psychologist, of the State Institution "Scientific and Practical Medical Centre of Pediatric Cardiology and Cardiosurgery of Ministry of Health of Ukraine", Kyiv; e-mail: cardiodeti24@gmail.com

ZHOVNIR Volodymyr Apollinariiovych, MD, PhD, Chief of "Scientific and Practical Medical Centre of Pediatric Cardiology and Cardiosurgery of Ministry of Health of Ukraine" SI, Kyiv; e-mail: Vladimir_zhovnir@yahoo.com

MARKOVA Marianna Vladyslavivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Department of Sexology and Medical Psychology of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv; e-mail: mariannochka@i.ua

VOROBYOVA Anna Myhailivna, Doctor of Medical Sciences, Scientific Secretary of "Scientific and Practical Medical Centre of Pediatric Cardiology and Cardiosurgery of Ministry of Health of Ukraine" SI, Kyiv; e-mail: vasiligaolga@gmail.com

YEMETS Ilyia Mykolayovych, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of "Scientific and Practical Medical Centre of Pediatric Cardiology and Cardiosurgery of Ministry of Health of Ukraine" SI, Kyiv; e-mail: illya.yemets@cardio.org.ua