

УДК: 616.831-005-053.2

ЗНАЧЕНИЕ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**Турсунбаева Ф.Ф., Насирова У.Ф.****Ташкентский педиатрический медицинский институт
Ташкентский институт усовершенствования врачей***Резюме*

Представлены данные о значении нейроспецифических факторов - нейроспецифическая енолаза (NSE), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и васкулоэндотелиальный фактор сосудов (VEGF). Показано, что комплексное определение уровня нейроспецифических факторов в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с гипоксическими поражениями ЦНС является информативным для диагностики тяжести поражения и ближайшего прогноза заболевания, а также для отдаленного прогноза развития у детей органического поражения ЦНС.

Ключевые слова: недоношенный ребенок; нейроспецифический фактор; нейроспецифическая енолаза; нейротрофический фактор мозга; васкулоэндотелиальный фактор сосудов; перинатальное поражение ЦНС.

МУДДАТДАН ОЛДИН ТУГИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРДА МАРКАЗИЙ НЕРВ СИСТЕМАСИНИНГ ПЕРИНАТАЛ ШИКАСТЛАНИШИДА НЕЙРОСПЕЦИФИК ОМИЛЛАРНИНГ АҲАМИЯТИ**Турсунбаева Ф.Ф., Насирова У.Ф.****Тошкент педиатрия тиббиёт институти
Тошкент Врачлар малакасини ошириш институти***Резюме*

Ушбу мақолада нейроспецифик факторлар – нейроспецифик енолаза (NSE), бош мия нейротрофик омилли (BDNF), томирларни васкулоэндотелиал омиллари (VEGF) туғрисида маълумотлар келтирилган. МНСнинг гипоксик шикастланишлари билан муддатдан олдин туғилган чақалоқлар қон зардобидаги нейроспецифик омиллар даражасини комплекс аниқлаш, жароҳатнинг оғирлик даражаси ва касалликни эрта таъхислаш учун, ҳамда болаларда МНСнинг кечки органик асоратлари ривожланишини аниқлаш учун информатив ҳисобланади.

Калит сўзлар: муддатдан олдин туғилган чақалоқ, нейроспецифик фактор, нейроспецифик енолаза, бош мия нейротрофик омилли, томирларни васкулоэндотелиал омил, марказий нерв системасининг перинатал шикастланиши

THE SIGNIFICANCE OF NEUROSPECIFIC FACTORS IN PERINATAL DAMAGES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN PREMATURE NEWBORNS**F.F. Tursunbaeva, U.F. Nasirova.****Tashkent Pediatric Medical Institute
Tashkent Institute of Advanced Medical Studies***Resume*

The article deals with the data on significance of neurospecific factors: neurospecific enolase (NSE), neurotrophic factor of brain (BDNF) and vasculoendothelial factor of vessels (VEGF). It showed that complex determination of level for neurospecific factors in blood serum at prematures with hypoxic damages of CNS were informative for nearest prognosis disease and long-term prognosis of organic CNS damage development in children.

Key words: prematures, neurospecific factor; neurospecific enolase; brain-derived neurotrophic factor; vascular endothelial growth factor; perinatal CNS damage

Несмотря на распространенность перинатальных поражений центральной нервной системы среди детей раннего возраста, только 15%-20% из них выявляются в первые дни и недели жизни. Клинические наблюдения показывают, что симптомы повреждения центральной нервной системы на первом году жизни могут проявляться не сразу после рождения, а через несколько месяцев и чаще в виде неспецифических симптомокомплексов. При этом клиническая симптоматика не всегда отражает истинную тяжесть и степень поражения ЦНС, а исход заболевания, в том числе и неблагоприятный, становится очевидным лишь к 9-12 месяцам жизни, что обусловлено целым рядом особенностей. К ним относят повышенную толерантность развивающегося мозга к гипоксии, его нейропластичность, обеспечивающую не только восстановление поврежденных структур, но также созревание и адекватное функционирование нервной системы

недоношенного ребенка, минимизацию очага повреждения за счет нейротрофических факторов. В связи с этим особую актуальность приобретает прижизненная оценка изменений, возникающих в клетках нервной системы в постнатальном периоде (Шамансуров Ш. Ш., Арипов А.Н., Халимбетов Г.С., 2013; Thompson M.A., et al., 2015; Wang B., et al., 2017).

Развивающийся мозг новорожденного ребёнка очень чувствителен к воздействию гипоксии, которая вызывает очаговые повреждения мозговой ткани, задерживает развитие сосудистой системы, нарушает клеточную дифференциацию. В настоящее время ведется поиск ранних маркеров повреждения головного мозга, исследуются возможные пути защиты от повреждающих агентов, а также способы активации репаративных процессов (Красноруцкая О.Н. и др. 2014; Soliman A.M., Al-Gendy R.A., Abdel-Moety H., 2011).

Основная особенность недоношенного ребенка – это незрелость органов и систем и прежде всего центральной нервной системы. У недоношенных новорожденных церебральная патология гипоксического генеза встречается часто, сохраняется сложность диагностики гипоксических поражений головного мозга, особенно в первые дни жизни, обусловленные трудностью дифференцирования физиологических адаптационных процессов с патологическими, как при клиническом осмотре, так и при использовании методов нейровизуализации, что предопределяет не только ближайший исход, но и отдаленный прогноз.

В ранее проведенных работах не полностью раскрыт диагностический потенциал исследуемых маркеров у детей. Новые возможности в данном направлении открывает комплексное определение активности маркеров разрушения нервной ткани – нейроспецифической энлазы (NSE), нейротрофического фактора мозга BDNF, а также маркера динамики перинатального повреждения мозга и восстановительных процессов – васкуло-эндотелиального фактора роста сосудов – VEGF. Однако, на сегодняшний день не выработано согласованности между специалистами в вопросах выбора диагностических нейробиохимических показателей в качестве прогностических критериев, отражающих структурно-функциональные поражения ЦНС (Лютая З. А., Кусельман А.И., Черданцев А.П., 2014; Sweetman D., Onwuneme C., Watson W., et al., 2017). Все эти факторы способствовали тому, чтобы начать исследования по изучению влияния нейроспецифических маркеров на формирование патологии центральной нервной системы у недоношенных детей, параметров эндотелиальной дисфункции, нейропептидов и нейротрофических факторов у недоношенных детей.

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 (Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., и др., 2014). 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 (Абдумавлянова Н.А., Самигова Д.А., 2013; Lobner D., et al., 2003).

Повреждения мозга, связанные с церебральной гипоксией, встречаются у 4,8% новорожденных. При асфиксии плода и новорожденного частота поражений мозга составляет 20-40%, а у детей, родившихся с низкой массой тела — 60-70%. Основной контингент детей с низкой массой тела при рождении составляют недоношенные (Михаленко И.В., Михалев Е.В., 2013). Это объясняется не только незрелостью органов и систем преждевременного родившегося ребенка, но и нарушением внутриутробного развития, наличием патологии в родах, ургентными состояниями в неонатальном периоде и отсутствием своевременной специализированной медицинской помощи. В настоящее время приоритетно получение новых фундаментальных знаний о протекающих патобиохимических процессах, в том числе в

нервной ткани головного мозга новорожденного с целью предотвращения развития инвалидизирующей патологии, снижения затрат на выхаживание, реабилитацию и социализацию детей (Михаленко И.В., Михалев Е.В., 2013). Наиболее частыми неблагоприятными исходами развития недоношенных детей являются поражения нервной системы, включающие детский церебральный паралич, слепоту, глухоту, задержку умственного развития, гидроцефалию и эпилепсию (Ахмедова Д.И., 2011; Roka A., Kelen D., Halasz J., 2012).

Изучение нейробиохимических аспектов патогенеза гипоксического поражения головного мозга у новорожденных позволило выделить проапоптотические факторы в патогенезе гипоксически-ишемических изменений (Насирова У.Ф., 2012). 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 (Голосная Г.С., Яковлева и др., 2013; Заваденко Н.Н., Ефимов М.С. и др., 2015).

Существующие на современном этапе подходы к оценке тяжести состояния основываются на диагнозе, факторах риска, применяемой терапии и изменении физиологических функций организма новорожденного. Однако истинное состояние пациента определяется лишь последним из перечисленных факторов. Именно этим обусловлены активные поиски новых маркеров, имеющих диагностическое и прогностическое значение в развитии патологического процесса (Н.Н. Володин, 2004; Горяинова Г.Н., Дудка В.Т., 2016; Leviton A., et al., 2017). В этой связи в последнее время особое внимание уделяется определению нейроспецифических белков (НСБ), нейротрофических (НТФ) и ростовых факторов в сыворотке крови и ликворе новорожденных с первых дней жизни. Гистогенетически они относятся к нейроэпителиальной ткани, то есть нейронам и глиальным компонентам нервной системы. Значимые изменения уровней вышеперечисленных факторов в ликворе и крови можно зафиксировать значительно раньше, чем структурные нарушения, которые можно выявить современными методами нейро-визуализации. Исследования сывороточной концентрации НСБ, НТФ, относящихся к различным клеточным пулам – нейронам, астроцитам, миелообразующим (шванновским) клеткам – объективная информация о состоянии нервной системы в целом и отдельных ее структур, в зависимости от стадии и тяжести патологического процесса. Анализ результатов в динамике наблюдения позволит прогнозировать течение и исход заболевания, оценить эффективность проводимой терапии, а при необходимости своевременно скорректировать ее. Буштырев В.А. и соавторы (2006), изучая уровни НСБ у детей с перинатальным поражением ЦНС, выявили, что замедление темпов снижения сывороточной НСЕ наблюдались у детей с более поздней нормализацией функциональной активности ЦНС, что отражает тяжесть постгипоксического поражения ЦНС. При этом, оценивая степень тяжести перенесенной гипоксии путем определения НСБ, интересна их взаимосвязь с уровнем нейротрофического обеспечения. По данным литературы именно оно будет определять альтернативный выбор

между генетическими программами апоптоза и апоптозной защиты. С уменьшением апоптоза связывают ней-ропротективные действия фактора роста нервов (ФРН); фактора роста, выделенного из мозга (BDNF); фактора роста фибробластов (BFGF); инсулиноподобных факторов роста (Исмаилова М.А., и др., 2014; Малышкина А.И., 2014; Мутаиллоева Д.С., 2013; Беляева И.А. и др., 2015; Hung P.L., Huang C., Huang H.M., 2013).

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. 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 (Ремнева О.В., Фадеева Н.И., 2015; Laerhoven H., de Haan T., Offringa M., et al; 2013).

В настоящее время успехи неонатологии значительно повысили возможность выхаживания глубоко недоношенных детей и сократили уровень летальности. В тоже время проблема ранней диагностики и определения прогноза состояния у детей группы риска по развитию тяжелых гипоксических поражений центральной нервной системы приобрела ещё большую актуальность (Барашнев Ю.И., 2006; Gilles F., et al., 2018).

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 (Пальчик А.Б., и др., 2012; Насирова У.Ф. и др., 2014; Отеллин В.А., и др., 2016). 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 (Пичугов Д.Г., 2013; Polat M., Simsek A., Tansug N., et al., 2013). Перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС является комплексным процессом, который затрагивает все клеточные структуры мозга, поэтому можно обосновано делать выводы на основе сопоставления показателей содержания в крови как нейрональных, так и глиальных нейробиохимических маркеров (Чехонин В.П., Дмитриева Т.Е., Жирков Ю.А., 2013).

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) (Пальчик А.Б., и др., 2012; Попова Ю.Ю. 2007; Салихова К.Ш., Ишниязова Н.Л., и др., 2013; Ремнева О.В., Фадеева Н.И., 2015). К основным нейроспецифическим белкам (НСБ), экспрессия которых актуальна при гипоксических поражениях головного мозга у новорожденных, относятся нейроспецифическая ено-

лаза (НСЭ) (Халимбетов Г.С., 2011), глиофибрилярный кислый протеин (СБЛР) (Шамансуров Ш.Ш., Халимбетов Г.С., 2015), основной белок миелина (МВР) и белок астроцитарной глии Б-100 (Шактна Л.Д., Смирнов И.Е., 2011; Bennet D.L., 2000), 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.

Нейроспецифическая енолаза — внутриклеточный фермент центральной нервной системы (ЦНС), присутствующий в нейронах головного мозга и периферической нервной ткани, является нейроспецифическим маркером. Это единственный известный в настоящее время общий маркер всех дифференцированных нейронов. При болезнях, сопряженных с непосредственным вовлечением нервной ткани в патологический процесс, качественные и количественные определения этого белка в спинномозговой жидкости или сыворотке крови дают ценную информацию о степени выраженности повреждений нейронов и нарушениях общей целостности гематоэнцефалического барьера, что характеризует степень постишемического повреждения мозга (Шамансуров Ш.Ш., Халимбетов Г.С., 2015; Abbasoglu A., Sarialioglu F., et al, 2015; Vachnas M.F. et al., 2014; Chau C.M., et al., 2017). Количественное определение НСЕ у недоношенных детей представляется особенно актуальным, ввиду сложности диагностики повреждений нервной системы, связанных с незрелостью, высоким риском внутриутробных инфекций, течение которых часто «маскируется» общей мозговой симптоматикой значения как маркера повреждения ЦНС у этого контингента пациентов. Таким образом, наличие высоких показателей нейроспецифической енолазы у недоношенных детей свидетельствует о повреждении ЦНС. Более высокие уровни НСЕ у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями являются маркерами повреждения и отражают сочетанный, более глубокий характер повреждения (гипоксия, интоксикация, воспаление). Ввиду сложности дифференциальной диагностики повреждений ЦНС у недоношенных новорожденных с различной патологией данный показатель может служить критерием тяжести перинатальных повреждений и наряду с другими показателями определять тактику проводимой терапии.

Критериями для включения детей в обследуемые группы являлись:

- отсутствие во время беременности клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о течении инфекционного процесса
- отсутствие генетической патологии;
- отсутствие врожденных пороков развития по данным клинического осмотра и инструментальных методов обследования;
- отсутствие клинических и лабораторных признаков ТОКСИ-синдрома у новорожденных
- отрицательные показатели неспецифических признаков воспаления в общем анализе крови и биохимических показателях;
- отсутствие клинических признаков местной гнойно-воспалительной патологии.

В группу контроля вошли 20 доношенных новорожденных, имевших 1-11а группу здоровья. Взятие проб крови у детей контрольной группы осуществляли при проведении необходимых анализов в стационаре по показаниям (общий анализ крови, биохимический анализ крови) (Collado M.C., Santaella M., Mira-Pascual L., et al., 2015; Ghassabian A., Sundaram R., Chahal N., et al., 2017).

Всем новорожденным проводилось общеклиническое обследование, нейросонография (НСГ), рентгенография головы и шейного отдела позвоночника. Кроме того, всем пациентам проводили биохимический анализ крови с определением содержания НСЕ и фактора роста нервов (ФРН) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на 5-е-7-е сутки жизни и в 1 месяц. Забор крови производился из локтевой вены в объёме 2 мл.

Результаты исследований показали, что у глубоко недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС отмечались наиболее высокие концентрации нейроспецифических белков на протяжении всего неонатального периода. При этом в группе глубоко недоношенных новорожденных концентрация НСЕ к одному месяцу жизни возрастала, а уровень ФРН снижался по сравнению с детьми в группах сравнения. У новорожденных групп сравнения показатели НСЕ снижаются к одному месяцу жизни, а концентрация ВОМБ сохраняется на высоком уровне, что сопровождается уменьшением клинических проявлений гипоксического поражения ЦНС, положительной динамикой неврологических симптомов. По-видимому, это связано с тем, что ростковые факторы оказывают наиболее сильное трофическое влияние на все основные процессы жизнедеятельности нейронов и относятся к физиологическим ингибиторам запрограммированной гибели клеток. Аналогичная динамика прослеживается у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС тяжелой и средней степени тяжести. У детей со средней тяжестью поражения ЦНС концентрация ФРН остается высокой, а показатели НСЕ снижаются, что может свидетельствовать о снижении деструктивных процессов нейронов и улучшению клинических проявлений в возрасте одного месяца. У новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС содержание ВОМБ в 1,2 раза ниже по сравнению с показателями детей со средней тяжестью поражения ЦНС. (Dhobale M., Mehendale S., Pisal H., et al., 2012; Diaz J., et al., 2017. Gilles F., Gressens P., Dammann J., et al. 2018).

Проведенный корреляционный анализ показал, что содержание фактора роста нервов не зависело от срока гестации, массы и длины тела при рождении. Выявлены выраженные положительные взаимосвязи между тяжестью перенесенной гипоксии и содержанием НСЕ в сыворотке крови. Так, наиболее высокие показатели НСЕ на 5-е -7-е сутки жизни и в 1 месяц были зарегистрированы у новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС. Следует отметить, что в группе глубоко недоношенных новорожденных (основная группа) на 5-е-7-е сутки жизни выявлена прямая корреляционная зависимость между хронической внутриутробной гипоксией плода (ХВГП) и концентрацией НСЕ в сыворотке крови ($r=0,63$ $p<0,01$). Это свидетельствует о том, что повышение НСЕ в сыворотке крови зависит от перенесенной плодом гипоксии (Laerhoven H., et al., 2013; Huseynova S.A., Panakhova S.A. N.F., Orujova P.A., 2015; Giuseppe D., Sergio C., Pasqua B., et al., 2017;).

Несомненный интерес представляет изучение взаимосвязи нейроспецифических белков в сыворотке крови в зависимости от характера морфологических изменений головного мозга, и, следовательно, степени тяжести его поражения. Авторами были проанализированы корреляционные взаимосвязи между содержанием НСЕ в сыворотке крови и данными НСГ в возрасте одного месяца. Полученные результаты показали, что во всех группах недоношенных новорожденных концентрация НСЕ имеет прямую зависимость с наличием внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) ($r=0,33$, $p<0,01$, $r=0,27$, $p<0,05$ соответственно). В группе глубоконедоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями с 5-го-7-го дней жизни отмечались более высокие показатели НСЕ по сравнению с детьми, у которых по данным ультразвукового исследования отмечался перивентрикулярный отек (ПВО). Наиболее высокие показатели НСЕ были выявлены у детей с ВЖК, но статистически значимых различий между группами не отмечалось. В один месяц у детей с ВЖК III степени сохранялась тенденция к повышению концентрации НСЕ, которая была статистически значимо выше, чем у детей с перивентрикулярным отеком ($p<0,01$) (Kidokoro H., Neil J., Inder T., 2013; Hung P.L., Huang C.C., et al., 2013; Leviton A., Allred E.N., Yamamoto H., et al., 2017).

Полученные данные показали, что комплексное определение уровня НСЕ и ВОМБ в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с гипоксическими поражениями ЦНС может быть использовано в клинической неонатологии в качестве информативного материала для диагностики тяжести поражения и ближайшего прогноза заболевания. Также оно может быть использовано для отдаленного прогноза развития у детей органических форм поражения ЦНС. Внедрение результатов таких исследований в практику должно способствовать построению наиболее адекватной патогенетической терапии неврологических нарушений у детей и предупреждению их осложнений.

К наиболее важным физиологическим ингибиторам апоптоза относятся: мозговой фактор роста нервов (ФРН), цилиарный нейротрофический фактор (МНТФ), сосудистоэндотелиальный фактор роста (VEGF).

Молекула BDNF экспрессируется в фибробластах, астроцитах, нейронах различного фенотипа и локализации, мегакариocyтах/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 (Lobner D., Golner S., Hjeltnhaug J., 2003; Rousset C., et al., 2012; Polat M., Simsek A., Tansug J., et al., 2012). Есть данные, свидетельствующие о нейропротективной функции BDNF - защите нейронов головного мозга от ишемических атак и мотонейронов от гибели, индуцируемой удалением аксонов (Magalhaes R.C., Pimenta L.P., Barbosa I.D., 2018).

При анализе сывороточного уровня BDNF была выявлена тенденция к повышению показателей к 48 ч жизни у детей без структурных изменений в мозге (Magalhaes R.C., Moreira J.M., Vieira E., et al., 2017). При развитии внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) концентрация нейротрофина резко возрастала (до 4 раз). У новорожденных с тяжелым ишемическим поражени-

ем (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 (Magalhaes R.C., Moreira J.M., Vieira E., et al., 2017). 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.

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 олиго-дендроцитов и нейронов в развивающемся мозге, а также является нейропротектором у взрослых особей (Okazaki K., Kusaka T., Kondo M., 2012).

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 (Okazaki K., Kusaka T., Kondo M., 2012). 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 (Rosenstain J.M., Krum J.M., Ruhrberg C., 2010). Уровень VEGF в ликворе коррелирует с тяжестью и глубиной перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС (Picone S., Ritieni A., Fabiano A., et al., 2018).

В статье приведены результаты определения данного фермента у недоношенных детей с внутриутробными инфекциями и оценка его значения как маркера повреждения ЦНС у этого контингента детей. Высокий уровень нейроспецифической енолазы у детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями является не только маркером повреждения гематоэнцефалического барьера, но и отражает характер повреждения (гипоксия, интоксикация, воспаление). У недоношенных новорожденных с различной патологией данный показатель может служить критерием тяжести перинатальных повреждений и наряду с другими показателями определять тактику проводимой терапии.

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. В них отсутствуют сведения о комплексном исследовании маркеров перинатальных повреждений ЦНС в ликворе, 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 (Wang B., Yuan J., Xu J., et al., 2017). Применение новых методов, в том числе протеомного анализа, позволит идентифицировать новые молекулы-маркеры гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

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) (Soliman A.M., Al-Gendy R.A., Abde-Moety H., 2011). 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.

Есть мнение, что при тяжелых гипоксически-ишемических поражениях ЦНС развивается некроз клеток, при поражениях меньшей тяжести смерть клеток происходит по типу апоптоза (Roussel C.I., Babuttamani A., Thornton C., et al., 2012). К наименее изученным вопросам, несмотря на их актуальность, относится роль нейротрофических и ростковых факторов в нарушении функций ЦНС. Ростковые факторы относятся к наиболее серьезным физиологическим ингибиторам запрограммированной гибели клеток. Они снижают концентрацию эффекторов апоптоза или их активность до безопасного уровня, активируют антиапоптотические факторы (например, такие, как ген Bc-12 и др.) (Polat M., Simsek A., Tansug N., et al., 2013).

Особый интерес представляет взаимосвязь между содержанием НСБ и уровнем нейротрофического обеспечения. По литературным данным, именно оно будет определять альтернативный выбор между генетическими программами апоптоза и апоптотической защиты (Lobner D., Golner S et al., 2003). В основном с уменьшением апоптоза связывают нейропротективное действие фактора роста нервов (ФРН), фактора роста, выделенного из мозга (BDNF), инсулиноподобных факторов роста (Magalhaes R.C., 2017; Okazaki K., et al., 2012; Picone S., et al., 2011).

В литературе отсутствуют сведения об уровне нейротрофической обеспеченности у недоношенных детей с гипоксическим поражением ЦНС, а также не определена степень его влияния на динамику показателей НСБ. Полученные данные могли бы быть использованы как показатели тяжести повреждения ЦНС.

Несомненный интерес представляет изучение взаимосвязи нейроспецифических белков в сыворотке крови в зависимости от характера морфологических изменений головного мозга, и следовательно, степени тяжести его поражения. В ряде исследований были проанализи-

рованы корреляционные взаимосвязи между содержанием НСЕ в сыворотке крови и данными НСГ в возрасте одного месяца. Полученные результаты показали, что во всех группах недоношенных новорожденных концентрация НСЕ имеет прямую зависимость с наличием внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). В группе глубоко недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями с 5-го-7-го дней жизни отмечались более высокие показатели НСЕ по сравнению с детьми, у которых по данным ультразвукового исследования отмечался перивентрикулярный отек (ПВО). Наиболее высокие показатели НСЕ были выявлены у детей с ВЖК, но статистически значимых различий между группами не отмечалось. В один месяц у детей с ВЖК III степени сохранялась тенденция к повышению концентрации НСЕ, которая была статистически значимо выше, чем у детей с перивентрикулярным отеком. У глубоко недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями отмечались более высокие показатели нейроспецифических белков (НСЕ) по сравнению с детьми, у которых был выявлен перивентрикулярный отек.

Aslihan Abbasoglu и его соавторы обследовали 40 недоношенных новорожденных и 40 доношенных детей. Результаты исследования выявили отрицательную корреляцию между уровнем NSE и степенью гипоксии с оценкой по шкале Апгар, обусловленную повышением NSE вследствие субклинической гипоксии. Гипоксия приводит к повреждению гематоэнцефалического барьера мозга и повышению NSE в сыворотке. Авторами были определены референсные значения содержания NSE у здоровых недоношенных в пределах 16.95-26,71 нг/мл и 13,94-22.19 нг/мл у здоровых доношенных детей.

X.H.Zhang et al. изучали динамику изменений уровня сериального TNF- α , HMCBI и NSE и ЭЭГ мониторинга при асфиксии новорожденных. Было выявлено, что чем серьезнее повреждение мозга, тем выше уровень NSE в сыворотке крови. По данным исследователей NSE имеет высокую степень чувствительности и специфичности для ранней диагностики повреждения ЦНС. ЭЭГ мониторинг выявил прерывистое нормальное напряжение, нарушение цикла сна и бодрствование, а также длительное восстановление волн. Авторы пришли к заключению, что сочетание динамических измерений уровня NSE и мониторинг ЭЭГ может быть надежным подходом ранней диагностики, оценки и прогноза новорожденных, родившихся в асфиксии и повреждением головного мозга.

Таким образом, изучение содержания нейроспецифических факторов в ранней диагностике органических поражений центральной нервной системы у глубоко недоношенных детей представляет несомненный научный интерес т.к. позволяет определять прогноз развития ребенка в последующие периоды жизни. Выраженность неврологического дефицита в зависимости от динамики параметров нейроспецифических факторов у недоношенных детей будут определять тактику лечебных и реабилитационных мероприятий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абдумавлянова Н.А., Самигова Д.А. Клинико-неврологические особенности у детей с посттравматической энцефалопатией с перинатальным поражением нервной системы // Неврология. – Ташкент, 2013. - №2. - С. 103.
2. Акрамова Х. А., Ахмедова Д.И. Содержание нейроспецифического белка у новорожденных // Неврология. - Ташкент, 2015. - Том 63. - N3N9015. - С. 20-21.
3. Ахмедова Д. И. Современные взгляды на гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы у новорожденных / Д. И. Ахмедова, Х. М. Шакирова // Педиатрия. - Ташкент, 2011. - N1-2. - С. 113-117.
4. Буров Борис Александрович. Клинико-диагностические особенности и лечение гипоксической энцефалопатии у недоношенных новорожденных : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Борис Александрович Буров ; /МЗ РУз, Ташк. педиатрич. мед. ин-т. - Т, 2009. - 20 с
5. Голосная Г. С., Яковлева [и др.] Диагностическое значение цилиарного нейротрофического фактора у новорожденных с гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС А. В. // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. - М., 2013. - Том 92 N2. - С. 63-67.
6. Красноруцкая О. Н., Балакирева Е.А., Зуййурва А.А., Добрынина И.С. Оценка степени участия биохимических маркеров пренатального поражения центральной нервной системы у детей : научное издание // Вестник новых медицинских технологий. - Тула, 2014. - Том 21 N2. - С. 26-29.
7. Мубаракшина А. Р., Тухбатуллин М.Г., Зайкрява Ф.М. Комплексная эхография головного мозга у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - М., 2014. - N3 Вып.105. - С. 110-111.
8. Насирова У. Ф. Постгипоксическая адаптация центральной нервной системы у новорожденных с задержкой внутриутробного развития : научное издание // Педиатрия. - Ташкент, 2012. - N1-2. - С. 16-19.
9. Насирова У. Ф. Состояние клеточного энергообмена у новорожденных с задержкой внутриутробного развития и перинатальным поражением ЦНС: научное издание / У. Ф. Насирова, М. К. Шарипова, В. Р. Абдурахманова // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. - М., 2014. - Том 93 N3. - С. 146-148.
10. Пальчик А.Б. Федорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей: руководство - М : МЕДпресс-информ, 2012. – 352с.
11. Попова Ю.Ю., Желев В.А., Михалев Е.В., Филиппо Г.П., Барановская С.В., Ермоленко С.П. Характеристика нейроспецифических маркеров у глубоко недоношенных новорожденных с токсическим поражением центральной нервной системы //Сибирский медицинский журнал.- Томск, 2007.-№ 4
12. Ремнева О. В., Фадеева Н.И. Прогнозирование и ранняя диагностика тяжелых церебральных расстройств у недоношенных новорожденных // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. - М., 2015. - Том 94 N1. - С. 13-18.
13. Халимбетов Г.С. Уровни белков нейрональной и глиальной природы в крови детей с перинатальными повреждениями ЦНС //Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2011№4.-С.108 – 110.

14. Шамансуров Ш.Ш., Халимбетов Г.С. Динамика уровня нейроспецифических белков у детей с перинатальным поражением нервной системы: Материалы научно-практической конференции с Международным участием «Здоровый ребенок – будущее нации», посвященной проблемам инсудбтов у детей, 5 июня 2015 г. г. Ташкент //Неврология.-Ташкент, 2015.-Том 62№2Н9015.-С.19-22.
15. Abbasoglu A, Sarialioglu F, Yazici N, Bayraktar N, Haberal A, Erbay A. Serum neuron-specific enolase levels in preterm and term newborns and in infants 1-3 months of age. *Pediatr Neonatol.* 2015 Apr; 56(2):114-9. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.07.005.
16. Circulating biomarkers in extremely preterm infants associated with ultrasound indicators of brain damage. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018 May; 22(3):440-450. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.01.018.
17. Dhobale M, Mehendale S, Pisal H, D'Souza V, Joshi S. Association of brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor in pregnancy. *Neuroscience.* 2012 Aug 2;216:31-7. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.04.016.
18. Dhobale M, Mehendale S, Pisal H, Nimbargi V, Joshi S. Reduced maternal and cord nerve growth factor levels in preterm deliveries. *Int J Dev Neurosci.* 2012 Apr; 30(2):99-103. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2011.12.007
19. Diaz J, Abiola S, Kim N, Avaritt O, Flock D, Yu J, Northington FJ, Chavez-Valdez R. Therapeutic Hypothermia Provides Variable Protection against Behavioral Deficits after Neonatal Hypoxia-Ischemia: A Potential Role for Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Dev Neurosci.* 2017; 39(1-4):257-272. doi: 10.1159/000454949
20. Ghassabian A, Sundaram R, Chahal N, McLain AC, Bell E, Lawrence DA, Yeung EH. Determinants of neonatal brain-derived neurotrophic factor and association with child development. *Dev Psychopathol.* 2017 Oct; 29(4):1499-1511. doi: 10.1017/S0954579417000414.
21. Gilles F, Gressens P, Dammann O, Leviton A. Hypoxia-ischemia is not an antecedent of most preterm brain damage: the illusion of validity. *Dev Med Child Neurol.* 2018 Feb; 60(2):120-125. doi: 10.1111/dmcn.13483
22. Giuseppe D, Sergio C, Pasqua B, Giovanni LV, Salvatore C, Frigiola A, Petra H, Maurizio A. Perinatal asphyxia in preterm neonates leads to serum changes in protein S-100 and neuron specific enolase. *Curr Neurovasc Res.* 2009 May; 6(2):110-6. Griva M, Lagoudaki R, Touloumi O, Nousiopoulou E, Karalis F, Georgiou T, Kokaraki G, Simeonidou C, Tata DA, Spandou E. Long-term effects of enriched environment following neonatal hypoxia-ischemia on behavior, BDNF and synaptophysin levels in rat hippocampus: Effect of combined treatment with G-CSF. *Brain Res.* 2017 Jul 15;1667:55-67. doi: 10.1016/j.brainres.2017.05.004.
23. Leviton A, Allred EN, Yamamoto H, Fichorova RN, Kuban K, O'Shea TM, Dammann O; ELGAN Study Investigators. Antecedents and correlates of blood concentrations of neurotrophic growth factors in very preterm newborns. *Cytokine.* 2017 Jun; 94:21-28. doi: 10.1016/j.cyto.2017.03.012.
24. Lobner D., Golner S., Hjeltnes J. Neurotrophic factor effects on oxidative stress-induced neuronal death // *Neurochem. Res.* - 2003. - Vol. 28, № 5. - P. 749-756
25. Magalhães RC, Pimenta LP, Barbosa IG, Moreira JM, de Barros JLVM, Teixeira AL, Simões E Silva AC. Inflammatory molecules and neurotrophic factors as biomarkers of neuropsychomotor development in preterm neonates: A Systematic Review. // *Int J Dev Neurosci.* 2018 Apr; 65:29-37. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2017.10.006.
26. Okazaki K, Kusaka T, Kondo M, Kozawa K, Yoshizumi M, Kimura H. Temporal alteration of serum G-CSF and VEGF levels in perinatal asphyxia treated with head cooling. *Cytokine.* 2012 Dec; 60(3):812-4. doi: 10.1016/j.cyto.2012.08.001.
27. 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.
28. Rosenstein J.M., Krum J.M., Ruhrberg C. VEGF in the nervous system // *Organogenesis.* - 2010. - Vol. 6, № 2. -P. 107-114.
29. Sweetman DU, Onwuneme C, Watson WR, Murphy JF, Molloy EJ. Perinatal Asphyxia and Erythropoietin and VEGF: Serial Serum and Cerebrospinal Fluid Responses. *Neonatology.* 2017; 111(3):253-259. doi: 10.1159/000448702.
30. X.-H. ZHANG et. al. Clinical significance of dynamic measurements of seric TNF- α , HMGB1, and NSE levels and aEEG monitoring in neonatal asphyxia // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* // 2017; 21: 4333-4339

Поступила 15.05. 2019