

ДІАГНОСТИКА ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОГО УШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ В НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ

Т.К. Знаменська, Л.Г. Кирилова, В.Б. Швейкіна

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

Мета: на основі комплексного міждисциплінарного підходу удосконалити критерії ранньої діагностики, диференційної діагностики гіпоксично-ішемічного ушкодження (ГІУ) головного мозку (ГМ) в недоношених новонароджених (НН) у гострому періоді.

Пацієнти та методи. У результаті комплексного клінічного, інструментального, імуноферментного дослідження вивчено динаміку змін кількісного рівня мозкового нейротрофічного фактора (BDNF) у сироватці крові в НН, залежно від функціональних і структурних змін ішемічного або геморагічного характеру (набряк головного мозку, перивентрикулярна лейкомаляція, внутрішньошлунчковий крововилив) та без них, при ГІУ ГМ, а також у морфофункціонально незрілих дітей.

Результати. НН, які перенесли ГІУ ГМ, зазвичай менші за всіма антропометричними показниками (гестаційний вік, зріст, маса, об'єм голови, грудей), ніж морфофункціонально незрілі. У НН з ГІУ ЦНС в гострому періоді провідним неврологічним синдромом є синдром церебрального пригнічення. Сироваткова концентрація BDNF в пуповинній крові (1-й забір — пологовий зал) вірогідно вища ($p < 0,01$) у НН з ГІУ центральної нервової системи (ЦНС) порівняно з НН без ГІУ ГМ (морфофункціонально незрілі). Рівень сироваткової концентрації BDNF з високим ступенем вірогідності ($p < 0,01$) вищий у підгрупах дітей з ГІУ ЦНС та не сягає рівня значень, як у НН без ГІУ ЦНС. При порівнянні з кількісним рівнем сироваткової концентрації між підгрупами дітей з ГІУ ЦНС середнє значення BDNF у підгрупі дітей з ВШК є найвищим. У НН з тяжким функціональним і структурним ГІУ ГМ (у вигляді набряку головного мозку з формуванням у подальшому перивентрикулярної лейкомаляції) середнє значення BDNF наприкінці першого місяця життя (26–28-а доба) є найнижчим, що з високою вірогідністю ($p < 0,01$) відрізняє їх від НН з ГІУ ГМ, але без структурних змін ($p < 0,05$).

Висновки. Таким чином, існують кореляційні зв'язки між антропометричними показниками, оцінкою за шкалою Апгар, неврологічними синдромами гострого періоду та показниками рівня BDNF.

Ключові слова: мозковий нейротрофічний фактор (BDNF), гіпоксично-ішемічне ушкодження центральної нервової системи, перивентрикулярна лейкомаляція, внутрішньошлунчковий крововилив, набряк головного мозку, недоношені новонароджені.

Вступ

Протягом багатьох десятиліть у центрі уваги дослідників є гіпоксія та її вплив на незрілий головний мозок (ГМ). Гіпоксичне ушкодження ГМ посідає провідне місце в структурі перинатальної патології нервової системи у новонароджених дітей [1, 6, 15].

Пре- і перинатальне гіпоксично-ішемічне ушкодження (ГІУ) центральної нервової системи (ЦНС) — одна з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасної неонатології та неврології. Це зумовлено як високим рівнем смертності немовлят з ГІУ ЦНС, так і значною питомою вагою цієї патології в структурі дитячої інвалідності [3, 4, 7, 11, 13, 14, 16].

Тому сьогодні актуальною залишається розробка алгоритму ранніх діагностичних критеріїв та заходів комплексного лікування при різних за характером і ступенем тяжкості ушкодженнях ГМ у недоношених новонароджених (НН), що дає змогу своєчасно прогнозувати та лікувати несприятливі наслідки зазначеної патології.

Потребують подальшого дослідження патофізіологічні механізми ГІУ ГМ у НН, а також визначення ролі нейротрофічних факторів у патогенезі формування мозкових уражень, зокрема, у новонароджених дітей різного гестаційного віку (ГВ).

Однак встановити диференційний діагноз між органічним ушкодженням ЦНС і морфофункціонально незрілістю у дітей з надзвичайно та дуже малою масою тіла при народженні важко. Немає чітких критеріїв ранньої діагностики та диференційної діагностики різного за характером і ступенем тяжкості ГІУ ЦНС. Слід зазначити, що прогноз якості життя НН багато в чому залежить від терміну виникнення, тривалості та інтенсивності гіпоксії. Своєю чергою, ступінь функціональної зрілості ГМ та його пластичність визначають наслідки ГІУ в дітей раннього віку, які перенесли перинатальне ураження ЦНС.

Сьогодні науково-практичний інтерес становить вивчення компенсаторних механізмів, які впливають на

перебіг і результат ГІУ мозку в дітей, зокрема, дослідження стану системи трофічного захисту мозку при ГІУ в неонатальному періоді за допомогою імуноферментного методу. Це обумовлено тим, що феноменом самозахисту ГМ є відповідний баланс проапоптотичних і протиапоптотичних процесів, коливання якого супроводжуються відповідними змінами вмісту нейротрофічних білків, як у вогнищі ГІУ, так і в сироватці крові. За даними іноземної літератури, дія факторів росту, зокрема, нервової тканини, спрямована на зменшення вогнища ГІУ та регуляцію мозкового кровообігу. Ці феномени оцінюють як феномени самозахисту [27, 30, 31].

У зв'язку з вищевказаним інтенсивно досліджується роль нейротрофічних факторів у процесах дозрівання, диференціювання і підтримання життєдіяльності нейронів ГМ у нормальних умовах і при ГІУ [17, 23, 24].

Мета роботи — на основі комплексного міждисциплінарного підходу удосконалити критерії ранньої, диференційної діагностики ГІУ ГМ у НН у гострому періоді.

Матеріал і методи дослідження

Нами протягом 2009–2012 рр. проведено суцільне комплексне клінічне міждисциплінарне дослідження НН на базах пологового будинку № 6 (м. Київ), Національної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ» (м. Київ), дитячої клінічної лікарні № 2 (м. Київ).

Критеріями включення НН у дослідження були: гестаційний вік 26–36 тижнів, гіпоксія в анамнезі матері, реєстрація функціональних і структурних змін, різних за характером і ступенем ГІУ ГМ за даними нейровізуалізації (нейросонографія — НСГ).

Обстежені діти були стратифіковані на групи за характером структурних змін (ішемічні, геморагічні), ступенем ГІУ ГМ (за даними НСГ).

Основну групу (ОГ) становили НН з ГІУ ЦНС. У межах цієї групи до підгрупи ІА увійшло 15 НН з тяж-

Таблиця 1

Антропометричні показники недоношених новонароджених у підгрупах основної групи залежно від характеру і тяжкості ушкодження центральної нервової системи за даними нейросонографії та в групі порівняння (M±m)

| Антропометричні показники | Основна група (I) | | | | Група порівняння (II) (n=8) |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | IA Підгрупа (n=15) | IB підгрупа (n=18) | IV Підгрупа (n=19) | ІД підгрупа (n=21) | |
| Гестаційний вік, тижні | 31,33±0,62 ^{3,4} | 30,00±0,52 ^{3,5,7} | 32,26±0,51 ³ | 33,19±0,50 ² | 35,38±0,18 |
| Маса тіла, г | 1848,33±135,53 ^{3,5} | 1444,17±91,76 ^{3,5,6} | 1776,58±94,12 ³ | 1965,95±96,93 ³ | 2602,50±81,17 |
| Довжина тіла, см | 41,40±0,80 ² | 39,44±0,67 ^{3,5} | 41,53±0,76 ² | 42,52±0,55 ¹ | 44,88±0,58 |
| Обвід голови, см | 29,30±0,60 ³ | 28,56±0,63 ^{3,4,6} | 30,55±0,56 ² | 30,67±0,50 ² | 33,13±0,44 |
| Обвід грудей, см | 27,27±0,75 ³ | 26,22±0,70 ^{3,4,6} | 28,42±0,64 ³ | 28,81±0,69 ² | 32,13±0,44 |

Примітки. Достовірні розбіжності при зіставленні: з ГП: 1) – на рівні (p<0,05); 2) – на рівні (p<0,01); 3) – на рівні (p<0,001); з підгрупою ІД (БСЗ) основної групи: 4) – на рівні (p<0,05); 5) – на рівні (p<0,01); з підгрупою ІВ (ПВГ) основної групи: 6) – на рівні (p<0,05); 7) – на рівні (p<0,01); з підгрупою ІБ (ВШК I–IV) основної групи: 8) – на рівні (p<0,05).

ким ГІУ ГМ (набряком головного мозку (НГМ) у подальшому з формуванням перивентрикулярної лейкомаляції (ПВЛ)); до ІБ – 18 НН з геморагічним ГІУ ГМ (внутрішньоплунковим крововиливом (ВШК) I–IV ступенів); до ІВ – 19 НН з ГІУ ГМ (транзиторною перивентрикулярною гіперехогенністю (ПВГ)); до ІД – 21 НН без структурних змін (БСЗ) ГМ (за даними НСГ). Групу порівняння (ГП) склали НН без ГІУ ЦНС (морфологічно незрілі).

У роботі проведено загальноклінічний огляд (оцінку гестаційного та фізичного розвитку дитини відповідно до терміну гестації за шкалою Баллард відповідно до наказу МОЗ України від 29.08.2006 р. № 584), неврологічний (оцінку крику, рухової активності, м'язового тону, сухожилкових рефлексів, рефлексів періоду новонародження (орального, спинального автоматизму), функціонування вегетативної нервової системи, наявності судом). Для визначення рівня свідомості використано шкалу J.J. Volpe [33]. Наведено результати лабораторного (імуноферментний) та інструментального (НСГ) обстежень.

Для об'єктивної оцінки стану ЦНС, поряд з традиційною НСГ, визначено сироваткову концентрацію нейроспецифічного білка (НСБ), а саме, мозкового нейротрофічного фактора (Brain-Derived Neurotrophic Factor – BDNF). Цей метод вважається одним з найбільш чутливих серед методів ранньої діагностики ГІУ ГМ, оскільки сучасні методи імунологічної діагностики базуються на використанні високоспецифічних моноклональних антитіл і дають змогу визначати дуже малу кількість НСБ, яку вимірюють у нанограмах. Поява в сироватці крові цих білків, специфічних для різних внутрішньоклітинних структур нервової клітини, є маркером їх ушкодження [2, 5, 12, 20, 22, 25, 28].

Для визначення в сироватці крові рівня BDNF застосовано твердофазний імуноферментний (лабораторний) метод з використанням реактивів фірми R&D (Велика Британія). Методика базується на принципі кількісного імуноферментного аналізу «сандвичового» типу (ELISA-Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay).

Зразки крові ми відбирали з пупкової вени або периферійних катетерів усіх НН (пологовий зал, 3–5, 26–28-а доба життя) шляхом аспірації з центрального (пупкового, підключичного) або периферійного катетерів, обсягом 0,5–1,0 мл. Кров центрифугували протягом 5 хв. при 2000 г. Одержану сироватку аліквотували, заморожували та зберігали при температурі -20°C не більше 2 місяців.

Точність визначення вмісту BDNF усередині серії визначали шляхом 20-кратного тестування трьох зразків з

відомою концентрацією в одному мікропланшеті, а між серіями – трьох зразків з відомою концентрацією у сорока різних ставленнях.

Отримані результати внесено до комп'ютерної бази даних. Одержані дані опрацьовано методами математичної статистики (кореляційний, кластерний, дисперсійний, регресійний аналіз) з використанням програм SPSS та «Excel» з пакету «Microsoft Office 2003» [8].

Результати досліджень та їх обговорення

З метою оцінки дії вірогідних етіологічних факторів, а також встановлення ознак (маркерів), які супроводжують ГІУ ГМ у НН в гострому періоді, нами досліджено і проаналізовано стан здоров'я 81 дитини (41 дівчинка (50,61%) та 40 хлопчиків (49,38%)) терміном гестації 26–36 тижнів.

У таблиці 1 наведено середні величини антропометричних показників та ГВ в ОГ, (по підгрупах) та у групі порівняння (ГП). Встановлено достовірні розбіжності між дітьми ОГ (зокрема за підгрупами) та ГП за усіма вказаними ознаками. Так, в НН з ГІУ ГМ зареєстровано вірогідно менші значення таких показників (групи ранжировані у порядку зменшення Сер. ознак), як:

- гестаційний вік (у підгрупі ІБ він був меншим в 1,18 разу, p<0,001, ІА – в 1,13 разу, p<0,001, ІВ – в 1,1 разу, p<0,001, в підгрупі ІД – в 1,07 разу, p<0,01, ніж у ГП);
- маса тіла (в підгрупі ІБ – в 1,8 разу, p<0,001, ІВ – в 1,47 разу, p<0,001, ІА – в 1,41 разу, p<0,001, в підгрупі ІД – в 1,32 разу, p<0,01, ніж у ГП);
- зріст (у підгрупі ІБ – в 1,14 разу, p<0,001, ІА та ІВ – в 1,08 разу, p<0,01, ІД – в 1,06 разу, p<0,05, ніж у ГП);
- обвід голови (в підгрупі ІБ – в 1,16 разу, p<0,001, ІА – в 1,13 разу, p<0,001, ІВ та ІД – в 1,08 разу, p<0,01, ніж у ГП);
- обвід грудей (у підгрупі ІБ – в 1,23 разу, p<0,001, ІА – в 1,18 разу, p<0,001, ІВ – в 1,13 разу, p<0,001, в підгрупі ІД – в 1,12 разу, p<0,01 ніж у ГП);

Недоношені діти в підгрупах ОГ також достовірно відрізнялися між собою. Немовлята у підгрупі ІБ були вірогідно меншими за всіма антропометричними показниками (підгрупи ранжировані у порядку зменшення Сер. ознак), а саме, за:

- гестаційним віком (у підгрупі ІД він був меншим в 1,11 разу, p<0,01, ІВ – в 1,08 разу, p<0,01);
- масою тіла (в підгрупі ІД – в 1,36 разу, p<0,01, ІВ – в 1,23 разу, p<0,05);
- зростом (в підгрупі ІД – в 1,08 разу, p<0,01);

Таблиця 2

Неврологічні синдроми у недоношених дітей з різним за характером та ступенем важкості гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку на 3–5-у добу життя (абс., %)

| Неврологічні синдроми | Група спостереження | | | | | | | | Група порівняння (II) (n=8) | |
|--------------------------------|---------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|-----|
| | основна (I) | | | | | | | | | |
| | IA підгрупа (n=15) | | IB підгрупа (n=18) | | IV підгрупа (n=19) | | ID підгрупа (n=21) | | абс. | % |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | | | |
| Церебрального пригнічення | 15 | 100 ^{1,2} | 18 | 100 ^{1,2} | 18 | 94,74 ¹ | 15 | 71,43 ¹ | 0 | 0 |
| Нерво-рефлекторної збудливості | 0 | 0 ² | 0 | 0 ² | 1 | 5,26 | 6 | 28,57 | 0 | 0 |
| Гіпертензійний, гідроцефальний | 0 | 0 ⁶ | 6 | 33,33 ^{3,5} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Судомний | 4 | 26,67 ^{2,4} | 2 | 11,11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Веgetативний | 15 | 100 | 18 | 100 | 19 | 100 | 21 | 100 | 8 | 100 |

Примітки. Достовірні розбіжності при зіставленні: з ГП: 1) – на рівні (p<0,001); з підгрупою ID (БСЗ) основної групи: 2) – на рівні (p<0,05); 3) – на рівні (p<0,01); з підгрупою IB (ПВГ) основної групи: 4) – на рівні (p<0,05); 5) – на рівні (p<0,01); з підгрупою IB (ВШК I–IV) основної групи: 6) – на рівні (p<0,05).

Таблиця 3

Неврологічні синдроми в недоношених дітей з різним за характером і ступенем важкості гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку на 26–28-у добу життя (абс., %)

| Неврологічні синдроми | Група спостереження | | | | | | | | група порівняння (II) (n=8) | |
|--------------------------------|---------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|-------------------|-----------------------------|------|
| | основна (I) | | | | | | | | | |
| | IA підгрупа (n=15) | | IB підгрупа (n=18) | | IV підгрупа (n=19) | | ID підгрупа (n=21) | | абс. | % |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | | | |
| Церебрального пригнічення | 14 | 93,33 ^{2,5} | 14 | 77,78 ^{2,3} | 15 | 78,95 ^{2,4} | 8 | 38,1 ¹ | 0 | 0 |
| Нерво-рефлекторної збудливості | 2 | 16,67 ⁸ | 8 | 44,44 ^{1,3} | 6 | 31,58 | 3 | 14,29 | 0 | 0 |
| Гіпертензійний, гідроцефальний | 0 | 0 ⁸ | 6 | 33,33 ^{4,7} | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Судомний | 4 | 26,67 ^{3,6} | 2 | 11,11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Веgetативний | 15 | 100 ¹ | 17 | 94,44 | 18 | 94,74 | 16 | 76,19 | 5 | 62,5 |

Примітки. Достовірні розбіжності при зіставленні: з ГП: 1) – на рівні (p<0,05); 2) – на рівні (p<0,001); з підгрупою ID (БСЗ) основної групи: 3) – на рівні (p<0,05); 4) – на рівні (p<0,01); 5) – на рівні (p<0,001); з підгрупою IB (ПВГ) основної групи: 6) – на рівні (p<0,05); 7) – на рівні (p<0,01); з підгрупою IB (ВШК I–IV) основної групи: 8) – на рівні (p<0,05).

- обводом голови (в підгрупі ID – в 1,07 разу, p<0,05, IV – в 1,07 разу, p<0,05);
- обводом грудей (в підгрупі ID – в 1,1 разу, p<0,05, IV – в 1,08 разу, p<0,05);

Серед клінічних проявів пре- і перинатального ГІУ ЦНС у всіх НН у пологовому залі найчастіше встановлювався синдром пригнічення ЦНС, який проявлявся різким зниженням спонтанної рухової активності, в'ялою реакцією на зовнішні подразники, м'язовою гіпотонією, швидким виснаженням або відсутністю безумовних рефлексів. У подальшому цей синдром залишався у більшості НН ОГ і на 3–5-у добу життя, що достовірно відрізняло їх від немовлят ГП (p<0,001), (табл. 2).

Аналіз динаміки неврологічних змін у гострому періоді показав, що на 3–5-у добу життя (табл. 2) встановлено синдром церебрального пригнічення у підгрупах недоношених дітей з ГІУ ЦНС (ОГ), у всіх дітей із тяжким ушкодженням ЦНС: підгрупа IA – 15 (100%), підгрупа IB – 18 (100%). Частота даного синдрому була в 1,4 разу вищою, ніж у немовлят підгрупи ID (71,43%, p 0,05).

У подальшому у 28,57% дітей підгрупи ID ОГ зафіксовано клінічні прояви синдрому підвищеної нерво-рефлекторної збудливості: неспокій, тремор, спонтанний рефлекс Моро, підвищення м'язового тону та сухожилкових рефлексів, горизонтальний ністагм, низький поріг startle-реакцій, що достовірно (p 0,05) відрізняло їх від

немовлят підгрупи IA та IB ОГ, де все ще залишався синдром церебрального пригнічення (табл. 2).

У гострому періоді у третини НН (33,33%) підгрупи IB ОГ (ВШК – III, IV ступенів) на фоні синдрому церебрального пригнічення збільшувалися клінічні прояви синдрому внутрішньочерепної гіпертензії: розгинальна поза з перерозподілом м'язової гіпертонії в екстензорних групах м'язів кінцівок, тонічного напруження задньої групи м'язів шиї, підвищений з тонічним компонентом рефлекс Бабинського, напруження великого тім'ячка, гіперестезія, тремор, неспокій, східна косина, горизонтальний ністагм, симптом Грефе, в подальшому – розходження швів, динамічне збільшення голови з посиленням судинного малюнка на шкірі голови. Це достовірно (p 0,01) відрізняло НН підгрупи IB ОГ від немовлят підгрупи IV та ID ОГ в гострому періоді (табл. 2).

Практично у кожній четвертій (26,67%) дитині підгрупи IA ОГ у гострому періоді спостерігалися судоми у вигляді генералізованих тонічних або тоніко-клонічних припадків, яких не було у НН підгруп IV та ID ОГ (p 0,05), (табл. 2).

На 3–5-у добу життя у всіх НН діагностовано синдром вегетативних порушень у вигляді розладів терморегуляції, «мармурового малюнка» на шкірі, періорального ціанозу, періодичних нападів затримок дихання (табл. 2).

Наприкінці неонатального періоду синдром церебрального пригнічення спостерігався в більшості НН ОГ:

Таблиця 4

Середні значення мозкового нейротрофічного фактора (BDNF) залежно від характеру і тяжкості ушкодження за даними нейросонографічного дослідження в гострому періоді, нг/мл

| Показник | | Група спостереження | | | | порівняння (II), (n=8) |
|----------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| | | основна (I) | | | | |
| BDNF | час (доба) | IA підгрупа (n=15) | IB підгрупа (n=18) | IV підгрупа (n=19) | ID підгрупа (n=21) | |
| | I забір (пологовий зал) | 19,52±1,48 ¹ | 18,81±1,57 ¹ | 16,84±1,06 ¹ | 21,79±6,85 | 12,49±0,76 |
| | II забір (3–5-у добу) | 8,43±2,05 | 13,57±1,66 ² | 11,72±0,98 ² | 10,11±0,77 ¹ | 8,35±2,74 |
| | III забір (26–28-у добу) | 5,51±1,37 ^{3,4} | 10,67±0,92 | 9,50±0,84 | 10,61±0,74 | - |

Примітки. Достовірні розбіжності при зіставленні: з ГП: 1) – на рівні (p<0,01); 2) – на рівні (p<0,001); з підгрупою ID (БСЗ) основної групи: 3) – на рівні (p<0,01); з підгрупою IV (ПВГ) основної групи: 4) – на рівні (p<0,05).

підгрупа IA – 14 (93,33%), підгрупа IB – 14 (77,78%), підгрупа IV – 15 (78,95%). У 1/3 (33,33%) недоношених дітей підгрупи IB ОГ клінічні прояви гіпертензійного, гідроцефального, гіпертензійно-гідроцефального синдрому спостерігалися ізольовано або в поєднанні з синдромом нервово-рефлекторної збудливості, що з високою вірогідністю відрізняло їх від дітей підгруп IB та ID ОГ (p 0,001 та p<0,01 відповідно), (табл. 3).

Недоношені новонароджені з перинатальним ушкодженням ЦНС потребують комплексної оцінки стану нервової системи. Тому поряд із впровадженням у практику високоінформативних інструментальних методів діагностики мозкових порушень проводиться динамічне дослідження рівня BDNF у сироватці крові при різних за характером і ступенем тяжкості (за даними НСГ) ГУ ГМ протягом першого місяця життя.

За даними наукової літератури, перинатальна гіпоксія ініціює процеси, які приводять до збільшення проникності клітинних мембран, загибелі нейронів і гліальних клітин внаслідок некрозу та апоптозу, порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), потрапляння у системний кровообіг мозкових антигенів, що стимулює імунну систему на вироблення аутомозкових антитіл. Будь-який патологічний процес у ГМ призводить до структурних ушкоджень нервової тканини та порушень функціональної цілісності ГЕБ, що супроводжується виходом нейроспецифічних білків (НСБ) – в інтерстиціальний простір з наступним поширенням їх до току ліквору. В результаті процесів резорбції спинномозкової рідини частина НСБ потрапляє у венозну кров, що дає змогу проводити динамічне визначення їх рівня в сироватці крові та отримати інформацію про функціонування клітин мозку. Зміни концентрації НСБ у сироватці крові можна виявити раніше, ніж структурні зміни мозку за сучасними методами НСГ [2, 12, 20, 22, 28].

Гіпоксія є пусковим фактором каскаду патологічних реакцій, розвиток яких приводить до загибелі нервових клітин з формуванням ушкодження ГМ.

У НН після дії гіпоксії спостерігається загибель нейронів шляхом некрозу та апоптозу. Водночас, індукується вихід у позаклітинний простір нейротрофічних і ростових факторів, які пригнічують каскад апоптозних механізмів. Поява в сироватці крові BDNF свідчить про відновні механізми та, навпаки, низькі значення рівня BDNF в сироватці крові вказують на виснаження або гальмування репараційних можливостей мозку.

При дослідженні сироваткової концентрації BDNF у НН з перинатальним ушкодженням мозку, а також у дітей, які не мали ГУ ЦНС, нами отримано такі результати (табл. 4).

Сироваткова концентрація BDNF в пупковій крові (1-й забір) була вірогідно вищою (p<0,01) у всіх НН у під-

групах ОГ порівняно з ГП (особливо в підгрупах IA та IB більше ніж у 1,56 разу та в 1,51 разу відповідно).

На 3–5-у добу життя рівень сироваткової концентрації BDNF знизився в усіх НН в обох групах порівняно із вмістом BDNF у пупковій крові. При зіставленні рівня змін сироваткової концентрації BDNF на 3–5-у добу життя в підгрупах ОГ з ГП виявлено, що в підгрупах IB, IV та ID ОГ кількісний рівень цього білка з високою вірогідністю (p<0,01) був вищим – в 1,63, 1,4 та 1,21 разу відповідно. В підгрупі IB ОГ середнє значення BDNF було найвищим (табл. 4).

На наш погляд, найбільш вірогідними причинами зависоких первинних показників BDNF у сироватці крові (пуповинна кров) у НН обох груп була патологічна дія хронічної внутрішньоутробної та гострої інтранатальної гіпоксії, які підвищують проникність ГЕБ у НН у сполученні з надвисокою експресією BDNF у цей період, що підтверджено багатьма дослідженнями [9, 24, 25].

У зв'язку з цим будь-які ушкодження ГМ супроводжуються значним підвищенням концентрації BDNF у крові, що обумовлено не тільки деструкцією нейронів, а також підвищенням експресії BDNF завдяки підвищенню експресії TrkB-рецептора [19, 29].

Високий рівень сироваткової концентрації BDNF у НН в підгрупі IB ОГ (ВШК різних ступенів) вірогідно обумовлений тим, що BDNF є значно поширеним не тільки в нейронах, а також у глії головного та спинного мозку. Своєю чергою, клітини астроцитарної глії є одним з компонентів ГЕБ і взаємодіють з ендотеліоцитами церебральних капілярів та епендімальним епітелієм, який вимощує шлуночкову систему. Тому будь-які ушкодження судин ГМ супроводжуються значним підвищенням концентрації BDNF у крові, що обумовлено деструкцією нейронів і клітин астроцитарної глії [18, 21, 26, 32].

Наприкінці гострого періоду (26–28-а доба) рівень сироваткової концентрації BDNF знизився у всіх обстежених НН у підгрупах ОГ, порівняно з першим і другим забором, але вже не так швидко, як у перший тиждень життя. Найбільш стрімке зниження сироваткової концентрації BDNF спостерігалось до кінця першого місяця життя в підгрупі IA ОГ (в 1,53 разу) порівняно з 3–5-ю добою життя.

На наш погляд, ці зміни можна пояснити, з одного боку, подовженням ушкодження нейронів – відстроченим та особливо інтенсивним у підгрупі IA ОГ, внаслідок складного комплексу патоморфологічних змін через первинне ушкодження клітин завдяки дії гіпоксемії та ішемії. З іншого боку, менш інтенсивне зниження кількісного рівня BDNF на 2-у тиждні життя може свідчити про відстрочене ушкодження або «другу хвилю» гальмування нейронів. Головним механізмом загибелі клітин у цей час є апоптоз [11, 33].

У НН з тяжким функціональним і структурним ГІУ ГМ (у вигляді НГМ і формуванням у подальшому ПВЛ) середнє значення BDNF в 3-у заборі крові (26–28-а доба життя) було найнижчим, що у 1,93 разу ($p < 0,01$) менше, ніж у НН, які перенесли ГІУ ЦНС та не мали структурних змін (підгрупа ІД ОГ), та в 1,72 разу ($p < 0,05$) нижче, ніж у НН з ГІУ ГМ, які мали ПВГ — підгрупа ІВ ОГ (табл. 4), що, на нашу думку, може свідчити про виснаження або гальмування репараційних можливостей ГМ.

Висновки

1. Недоношені новонароджені, які перенесли ГІУ, є меншими за всіма антропометричними показниками (гестаційний вік, зріст, маса, обвід голови, грудей), ніж морфофункціонально незрілі, причому в межах когорти НН з мозковою ішемією діти з ВШК різних ступенів також менші за всіма антропометричними показниками.

2. У НН з ГІУ ЦНС у гострому періоді провідним неврологічним синдромом є синдром церебрального пригнічення. При цьому в НН, які перенесли тяжку ГІУ ГМ і зазвичай мали структурні ушкодження ГМ, переважає синдром церебрального пригнічення, ніж у НН без структурних змін ($p < 0,05$).

3. Динаміка змін кількісного рівня BDNF у сироватці крові вказує на ушкодження головного мозку відповідно до характеру та ступеня тяжкості ГІУ ЦНС у гострому періоді.

4. Сироваткова концентрація BDNF в пупковій крові (1-й забір — пологовий зал) вірогідно вища ($p < 0,01$) у НН з ГІУ ЦНС порівняно з НН без ГІУ ГМ (морфофункціонально незрілі).

5. Рівень сироваткової концентрації BDNF на 3–5-у добу життя знижується в усіх НН порівняно з концентрацією BDNF у пупковій крові (пологовий зал — безпосередня дія гіпоксії, ішемії). При зіставленні рівня змін сироваткової концентрації BDNF у підгрупах НН, які перенесли ГІУ ГМ, з групою морфофункціонально незрілих виявлено, що кількісний рівень цього білка з високим ступенем вірогідності ($p < 0,01$) вищий у підгрупах дітей з ГІУ ЦНС та не досягає рівня значень, як у НН без ГІУ ЦНС.

6. У НН з геморагічним ушкодженням головного мозку (ВШК різних ступенів) на 3–5-у добу життя спостерігається вірогідно вищий рівень сироваткової концентрації BDNF ($p < 0,01$), ніж у НН без ГІУ ЦНС. При зіставленні з кількісним рівнем сироваткової концентрації між підгрупами ОГ середнє значення BDNF у підгрупі дітей з ВШК є найвищим.

7. У НН з тяжким функціональним і структурним ГІУ ГМ (у вигляді НГМ з формуванням у подальшому ПВЛ) середнє значення BDNF наприкінці першого місяця життя (26–28-а доба) найнижче, що з високим рівнем вірогідності ($p < 0,01$) відрізняє їх від НН з ГІУ ГМ, але без структурних змін ($p < 0,05$).

ЛІТЕРАТУРА

- Антипкін Ю.Г. Репродуктивне здоров'я жінок як важлива складова покращання демографічної ситуації на Україні / Ю.Г. Антипкін // Журн. акад. мед. наук України. — 2007. — Вип. 13, № 3. — С. 476–485.
- Блинов Д.В. Иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС: автореф. дис. ... к. мед. н. / Д.В. Блинов. — 2004.
- Володин Н.Н. Новые технологии в решении проблем перинатальной медицины / Н.Н. Володин // Педиатрия. — 2004. — № 3. — С. 56–60.
- Голосная Г.С. Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании последствий перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных / Г.С. Голосная // Педиатрия. — 2005. — № 3. — С. 30–36.
- Гурина О.И. «Моноклональные антитела к нейроспецифическим антигенам». Получение, иммунохимический анализ, исследование проницаемости гематоэнцефалического барьера: дис. ... д.мед.н. / О.И. Гурина. — М., 2005.
- Знаменская Т.К. Влияние гипоксии на развитие плода и новорожденного / Т.К. Знаменская, Л.И. Шевченко, Е.В. Розова // Перинатология и педиатрия. — 2006. — № 2. — С. 105–108.
- Коррекция метаболических нарушений при патологических состояниях / Ю.Г. Резниченко, Г.И. Резниченко, Л.И. Литвин, Н.Ю. Резниченко. — К., 2009. — 96 с.
- Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — К.: Моріон, 2000. — 320 с.
- Нейротрансплантация / В.В. Семченко, С.И. Ерепьев, С.С. Степанов [и др.]. — Омск, 2004. — 308 с.
- Одинак М.М. Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе / М.М. Одинак, Н.В. Цыган. — СПб.: Наука, 2005. — 157 с.
- Пальчик А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 253 с.
- Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных / В.П. Чехонин, Д.В. Блинов, С.В. Лебедев [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — № 2. — С. 50–61.
- Проблема оптимізації ранньої медичної реабілітації хворих з пре-і перинатальною патологією ЦНС / Л.Г. Кирилова, М.О. Василенко, Л.І. Ткачук [та ін.] // Соціальна педіатрія і реабілітологія. — К., 2007. — С. 148–152.
- Сучасні технології в діагностиці, лікуванні та реабілітації новонароджених та дітей раннього віку з ушкодженнями нервової системи / В.Ю. Мартинюк, Л.О. Панасюк, Р.В. Богуш [та ін.] // Современная педиатрия. — 2006. — № 3 (12). — С. 208–211.
- Терапія розвитку дитини (стандарти медико-соціальної реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи) / Р.О. Моїсеєнко, В.Б. Педан, В.В. Березний [та ін.] // Соціальна педіатрія і реабілітологія. — 2007. — Вип. I (IV). — С. 14–21.
- Шуцько Є.Є. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія: фактори ризику, клінічний перебіг, діагностика / Є.Є. Шуцько, Т.В. Кончаковська // Сучасні тенденції в неонатології: проблеми та перспективи: укр.—амер. навч. семінар: матеріали семінару. — Львів, 2003. — С. 12–19.
- Adult neurogenesis in the hedgehog (Erinaceus concolor) and mole (Talpa europaea) / K. Bartkowski, K. Furiejski, M. Grabiec [et al.] // Brain Behav Evol. — 2010. — Vol. 76 (2). — P. 128–143.
- An immunohistochemical study of the distribution of brain — derived neurotrophic factor in the adult human brain, with particular reference to Alzheimer's disease / M.G. Murer, F. Boissiere, Q. Yan [et al.] // Neuroscience. — 1999. — Vol. 88, № 4. — P. 1015–1032.
- BDNF promotes the regenerative sprouting, but not survival, of injured serotonergic axons in the adult rat brain / L.A. Mamounas, C.A. Altar, M.E. Blue [et al.] // J. Neurosci. — 2000. — Vol. 20, № 2. — P. 771–782.
- Brain-specific protein in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants / M. Blennow, K. Savman, P. Ilves // Acta Paediatr. — 2001. — Vol. 90. — P. 1171–1175.
- Early Biochemical indicators of hypoxic — ischemic encephalopathy after birth asphyxia / N. Nagdyman, W. Komen, H. Ko [et al.] // Pediatr. Res. — 2001. — Vol. 49. — P. 502–506.
- Early immunohistochemical detection of axonal damage and glial activation in extremely immature brains with periventricular leucomalacia / A. Hirayama, Y. Okoshi, Y. Hachiya [et al.] // Clin. Neuropathol. — 2001. — Vol. 20. — P. 87–91.
- Erythropoietin receptor expression in normal end neoplastik choroid plexus / R. Beschorner, T. Psaras, R. Meyermann [et al.] // Clin. Neuropathae. — 2011. — Vol. 30. — P. 41–42.

24. Friedman W.J. Proneurotrophic seizures, and neuronal apoptosis / W.J. Friedman // *Neuroscientist*. — 2010. — Vol. 16 (3). — P. 244—252.
25. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury / P.E. Vos, K.J. Lamers, J.C. Hendriks [et al.] // *Neurology*. — 2004. — Apr. 27, Vol. 62 (8). — P. 1303—1310.
26. Molecular cloning of rat trkB and distribution of cells expressing messenger RNAs for members of the trk family in the rat central nervous system / J.P. Merlio, P. Ernfors, M. Jaber [et al.] // *Neuroscience*. — 1992. — Vol. 51, № 3. — P. 513—532.
27. Neuroglobin attenuates Alzheimer — like tau hyperphosphorylation by activating Akt signaling / Li-Ming Chen, Yan-Si Xiong, Fan-Li-Kong [et al.] // *J. Neurochem*. — 2012. — Vol. 120. — P. 157—164.
28. Neuron specific enolase levels and neuroimaging asphyxied preterm end term newborns / F.S. Ezgu, Y. Atalay, K. Gucuyener [et al.] // *Anca- ra, Turkey. Child-Neurol*. — 2002. — Nov., vol. 17 (11). — P. 824—829.
29. Regulation neurotrophin and trkA, trkB and trkC tyrosine kinase receptor messenger RNA expression in kindling / J. Bengzon, Z. Kokaia, P. Ernfors [et al.] // *Neuroscience*. — 1993. — Vol. 53, № 2. — P. 433—446.
30. Tan M. Improving head growth in preterm infants — a randomised controlled trial II: MRI and developmental outcomes in the first year / M. Tan, L. Abernethy, R. Cooke // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal*. Ed. — 2008. — № 93. — P. 342—346.
31. Vascular Endothelial Growth Factor as Marker for Tissue Hypoxia and Transfusion Need in Anemic Infants: A Prospective Clinical Study / E. Tschirc, B. Weber, P. Koehne et al. // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 123, № 3. — P. 784—790.
32. Verkhatsky A. Glial neurobiology: a textbook / A. Verkhatsky, A. Butt // John Wiley&Sons Ltd. — England, 2007. — P. 209.
33. Volpe J.J. Neurology of the Newborn / J.J. Volpe. — Philadelphia: Saunders, 2001.

ДИАГНОСТИКА ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

Т.К. Знаменская, Л.Г. Кирилова, В.Б. Швейкина

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

Цель: на основе комплексного междисциплинарного подхода усовершенствовать критерии ранней, дифференциальной диагностики гипоксически-ишемического повреждения (ГИП) головного мозга (ГМ) у недоношенных новорожденных (НН) в остром периоде.

Пациенты и методы. В результате комплексного клинического, инструментального, иммуноферментного исследования изучена динамика изменений количественного уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови в НН, зависимо от функциональных и структурных изменений ишемического или геморрагического характера (отек головного мозга, перивентрикулярная лейкомаляция, внутрижелудочковое кровоизлияние) и без них, при ГИП ГМ, а также у морфофункционально незрелых детей.

Результаты. НН, которые перенесли ГИП ГМ, обычно меньше по всем антропометрическим показателям (гестационный возраст, рост, масса, окружность головы, груди), чем морфофункционально незрелые. У НН с ГИП ЦНС в остром периоде главным неврологическим синдромом является синдром церебрального угнетения. Сывороточная концентрация BDNF в пуповинной крови (1-й забор — родовой зал) вероятно выше ($p < 0,01$) у НН с ГИП центральной нервной системы (ЦНС) по сравнению с НН без ГИП ГМ (морфофункционально незрелые). Уровень сывороточной концентрации BDNF с высокой степенью вероятности ($p < 0,01$) выше в подгруппах детей с ГИП ЦНС и не достигает уровня значений, как у НН без ГИП ЦНС. При сравнении с количественным уровнем сывороточной концентрации между подгруппами детей с ГИП ЦНС среднее значение BDNF в подгруппе детей с ВШК является самым высоким. У НН с тяжелым функциональным и структурным ГИП ГМ (в виде отека головного мозга с формированием в дальнейшем перивентрикулярной лейкомаляции) среднее значение BDNF в конце первого месяца жизни (26–28-е сутки) самое низкое, что с высокой вероятностью ($p < 0,01$) их отличало от НН с ГИП ГМ, но без структурных изменений ($p < 0,05$).

Выводы. Таким образом, существуют корреляционные связи между антропометрическими показателями, оценкой по шкале Апгар, неврологическими синдромами острого периода и показателями уровня BDNF.

Ключевые слова: мозговой нейротрофический фактор (BDNF), гипоксически-ишемическое повреждение центральной нервной системы, перивентрикулярная лейкомаляция, внутрижелудочковое кровоизлияние, отек головного мозга, недоношенные новорожденные.

DIAGNOSIS OF HYPOXIC-ISCHEMIC BRAIN LESIONS IN PRETERM INFANTS IN THE ACUTE PERIOD

T.K. Znamenskaya, L.G. Kirilova, V.B. Shveikina

State University «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine

Objective: based on the complex multi-disciplinary approach to improve the criteria of early, differential diagnosis of hypoxic-ischemic lesions (HIL) of brain in preterm infants (PI) in the acute period.

Patients and methods. In the result of complex clinical, instrumental, immunoenzyme study was studied the dynamics of changes in the quantitative level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the blood serum in infants, regardless of the functional and structural changes of ischemic or hemorrhagic nature (swelling of the brain, periventricular leukomalacia, intraventricular hemorrhage) and without this changes, during the hypoxic-ischemic lesions of brain and also in morphofunctionally immature children.

Results. Infants, who had undergone hypoxic-ischemic lesions of brain, are smaller as usual by all anthropometric indicators (gestational age, height, weight, head circumference and chest) than morphofunctionally immature children. The main neurological syndrome in infants with the hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system is the syndrome of cerebral oppression. Serum concentration of BDNF in umbilical cord blood (1st fence — the ancestral hall) is probably higher ($p < 0,01$) in infants with the hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system in comparison with the infants without hypoxic-ischemic lesions of brain (morphofunctionally immature). The level of serum concentrations of BDNF with a great probability ($p < 0,01$) higher in the subgroup of children with hypoxic-ischemic lesions of central nervous system and not reaches the level of values as in infants without hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system. By comparison with the quantitative level of serum concentrations between subgroups of children with hypoxic-ischemic lesions of central nervous system the average value of BDNF in the subgroup of children with intraventricular hemorrhage is the highest. In infants with severe functional and structural hypoxic-ischemic lesions of brain (in case of brain edema with the further formation of periventricular leukomalacia) average mean value of BDNF for the end of first month of life (26–28th day), the lowest, that with high probability ($p < 0,01$) distinguish them from infants with hypoxic-ischemic lesions of brain but without structural changes ($p < 0,05$).

Conclusions. Thus, there are correlation relationship between anthropometric measurements, Apgar scores, neurological syndromes of acute period and indicators of the level of BDNF.

Key words: brain-derived neurotrophic factor (BDNF), hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system, periventricular leukomalacia, intraventricular hemorrhage, cerebral edema, premature newborns.