

БИОХИМИЯ

© Ю. В. КОРЕНОВСКИЙ, С. А. ЕЛЬЧАНИНОВА, 2012

УДК 616.831-008.922.1-008.64-053.31-074

Ю. В. Кореновский, С. А. Ельчанинова

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГИПОКСИЧЕСКИХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

В обзоре рассмотрена клиническая информативность новых биохимических маркеров перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы у новорожденных – ксантина, гипоксантина, адrenomедуллина, белка S100B, активина А и нейронспецифической енолазы.

Ключевые слова: биохимические маркеры, гипоксия, новорожденные, центральная нервная система

Yu. V. Korenovsky, S.A. Yeltchaninova

THE BIOCHEMICAL MARKERS OF HYPOXIC PERINATAL AFFECTIONS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN NEWBORNS

The review analyses the clinical informativity of new biochemical markers of perinatal hypoxic affection of central nervous system in newborns - xanthine, hypoxanthine, adrenomedullin, protein S100B, activin A and neuron specific enolase.

Key words: biochemical markers, hypoxemia, newborn, central nervous system

Введение. Несмотря на внедрение новых технологий, улучшающих исход у новорожденных с высоким перинатальным риском, частота перинатальных неврологических осложнений в развитых странах в настоящее время не снижается [6], при этом около 40% подобных нарушений приходится на долю недоношенных новорожденных. Перинатальные гипоксические поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных, факторами риска которых являются внутриутробная гипоксия плода, асфиксия при рождении и постнатальные экстрацеребральные причины, составляют значительную часть в структуре перинатальных церебральных поражений и в значительной мере влияют на раннюю детскую заболеваемость, инвалидизацию и смертность [54]. Так, перинатальная асфиксия встречается у 0,2–0,4% доношенных новорожденных. У 15–20% новорожденных с этой патологией развиваются такие ее церебральные осложнения, как внутримозговые кровоизлияния, церебральная ишемия (гипоксически-ишемическая энцефалопатия) и нейропсихологические нарушения [28].

Современные методы лечения позволяют минимизировать повреждения ЦНС и ускорить процесс выздоровления новорожденных с перинатальным поражением ЦНС. Однако сложности диагностики затрудняют своевременное применение этих методов и снижают их эффективность [16].

Диагностика гипоксических поражений ЦНС у новорожденных основана на клинических признаках, данных непрерывной электроэнцефалографии, ультра-

звукового исследования мозга и доплерометрии мозгового кровотока, компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии мозга, а также на результатах общего клинического анализа спинномозговой жидкости (СМЖ). Эти диагностические методы полезны для выявления, определения локализации, степени тяжести повреждения мозга и прогноза. Недостатками этих методов являются короткий временной диагностический интервал (для клинического обследования, электроэнцефалографии и доплерометрии), инвазивность исследования, ограниченная возможность повторного исследования (анализ СМЖ) и/или высокая стоимость (различные варианты томографии мозга) [27, 44, 45, 49]. В связи с этим ультразвуковое исследование представляет собой метод выбора, но и этот метод можно применять не ранее чем через 6–12 ч после родов, что ограничивает возможность раннего терапевтического вмешательства.

За последние 20 лет для диагностики гипоксического перинатального поражения ЦНС разными исследователями предложено множество новых лабораторных маркеров: содержание гипоксантина в околоплодных водах, эритропозетина, гидроперекисей липидов и лактата в пуповинной крови и др. [29, 34, 47]. Однако сравнительный анализ клинической информативности этих маркеров не проводился, что в значительной степени затрудняет их внедрение в практику. В обзоре рассмотрены диагностическая ценность циркулирующих биохимических маркеров перинатального гипоксического поражения ЦНС у новорожденных – ксантина, гипоксантина, адrenomедуллина, белка S100B, активина А и нейронспецифической енолазы (НСЕ), для которых опубликованы сведения о диагностическом пороге, чувствительности, специфичности теста и данные ROC-анализа (receiver operating characteristic). Отметим, что ROC-анализ с построением характеристических кривых и вычислением

Для корреспонденции:

Кореновский Юрий Владимирович, канд. мед. наук, ассистент каф. биохимии и клин. лаб. диагн.

Адрес: 656038, Барнаул, пр. Ленина, 40

Телефон: +7(3852) 26-07-02

E-mail: timidin@gmail.ru

Клиническая значимость лабораторных маркеров перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы новорожденных

| Маркер | Биоматериал | Патологическое состояние | Порог (cut-off) | Чувствительность, % | Специфичность, % | Площадь под ROC-кривой | Авторы |
|-----------------------------|--|--------------------------|-------------------------|---------------------|------------------|------------------------|-------------------------------|
| Ксантин | Пуповинная кровь | ВЖК | 0,99 мг/л | 82 | 79 | 0,76 | Florio P. et al., 2006 [18] |
| Гипоксантин | То же | ВЖК | 0,8 мг/л | 73 | 79 | 0,78 | Florio P. et al., 2006 [18] |
| Оксифильные нормобласты | " " | ВЖК | 1529 кл/мм ³ | 73 | 83 | 0,78 | Florio P. et al., 2006 [18] |
| Активин А | " " | ВЖК | 0,8 мкг/л | 100 | 93 | 0,98 | Florio P. et al., 2006 [18] |
| | Моча | ГИЭ | 0,08 нг/л | 83 | 100 | 0,91 | Florio P. et al., 2007 [19] |
| Белок S100B | Периферическая кровь | ГИЭ | 8,5 мг/л | 71 | 90 | Нет данных | Nagdyman N. et al., 2001 [40] |
| | Моча | ГИЭ | 0,70 мг/л | 100 | 100 | То же | Gazzolo D. et al., 2001 [22] |
| | " | ГИЭ | 0,28 мг/л | 100 | 87 | " " | Gazzolo D. et al., 2003 [24] |
| Адреномедуллин | Периферическая кровь через 12 ч после рождения | ВЖК | 17,4 нг/л | 100 | 73 | 0,90 | Florio P. et al., 2008 [26] |
| Нейронспецифическая енолаза | Плазма крови | ГИЭ | 40,0 мкг/л | 79 | 70 | Нет данных | Cetlik C. et al., 2004 [11] |

Примечание. ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние, ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия (церебральная ишемия).

диагностического порога (cut-off), чувствительности и специфичности теста является стандартным инструментом оценки клинической информативности маркера [7]. С появлением компьютерных программ, позволяющих не только строить ROC-кривые, но и сравнивать их между собой [50], стала возможной объективная сравнительная оценка значимости разных лабораторных тестов.

Основные механизмы перинатальных гипоксических поражений ЦНС. Основными патогенетическими механизмами развития гипоксического перинатального поражения ЦНС являются нарушение мозгового кровообращения, ацидемия со снижением pH в пуповинной артерии менее 7,0 [42]. Снижение церебрального кровотока и доставки кислорода замедляет в ЦНС синтез АТФ в процессе тканевого дыхания, включает анаэробный метаболизм с накоплением лактата [57]. Дисфункция ионных насосов, к которой приводит дефицит АТФ, обуславливает накопление ионов Na⁺, Ca²⁺ и воды в клетке. Развивающаяся при этом деполяризация клеточной мембраны нейрона вызывает высвобождение возбуждающего нейротрансмиттера глутамата, который через NMDA- и AMPA-рецепторы стимулирует вход Ca²⁺ в постсинаптический нейрон (возбудительная токсичность) [10].

Повышение концентрации ионов кальция в нейроне активирует синтез оксида азота и активных форм кислорода через каскад p38 MAPK (митогенактивирующих протеинкиназ) [1]. Комплекс взаимосвязанных биохимических нарушений – дефицита энергии, ацидоза, высвобождения глутамата и накопления Ca²⁺, перекисного окисления липидов и гиперпродукции оксида – в конечном счете ведет к гибели нейронов [35].

После успешно проведенных реанимационных мероприятий оксигенация и перфузия мозга новорожденного восстанавливаются. Вследствие этого в клетках мозга восстанавливается продукция АТФ и нормализуется значение pH. Однако в период между 6-м и 48-м часом после рождения наблюдается вторая фаза перинатального повреждения мозга, так называемое вторичное (задержанное) поражение ЦНС, которое протекает без изменения внутриклеточного значения pH на фоне стабильной работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем [36,

57]. Развитие вторичного дефицита энергии в клетках ЦНС в этой фазе связывают с реоксигенацией, которая вызывает нарушения тех же биохимических процессов, что и ишемия, – дисфункцию митохондрий вследствие входа Ca²⁺, возбудительную токсичность, усиленную генерацию активных форм кислорода и оксида азота [26].

Кандидаты в лабораторные маркеры перинатальных гипоксических повреждений центральной нервной системы. *Ксантин и гипоксантин.* При гипоксии, усилении распада АТФ и повышении концентрации ионов кальция в клетках активируется фермент ксантинооксидаза, участвующий в процессе катаболизма пуриновых азотистых оснований. Ксантинооксидаза катализирует превращение ксантина в гипоксантин и затем в мочевую кислоту с продукцией супероксидного радикала, выполняющего роль промежуточного продукта [14]. Высокая активность ксантинооксидазы, особенно при гипоксии, обнаружена в эндотелии микрососудов головного мозга, поэтому усиленная продукция супероксидного радикала и образующихся из него других активных форм кислорода является одним из факторов, ведущих к повреждению гематоэнцефалического барьера [21]. В связи с этим полагают, что накопление гипоксантина и ксантина в крови может служить лабораторным признаком гипоксии и, возможно, перинатального повреждения ЦНС у новорожденных [9].

Показано, что уровни ксантина значимо выше у новорожденных с гипоксией, чем у здоровых новорожденных (соответственно 3,9 ± 2,5 и 1,6 ± 1,4 мкг/мл; *p* = 0,001) [8]. Исследована диагностическая ценность определения концентрации ксантина и гипоксантина в плазме пуповинной крови новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, развившимися вследствие асфиксии [20]. При диагностическом пороге для концентрации ксантина, равном 0,99 мг/л, чувствительность этого исследования как показателя внутрижелудочковых кровоизлияний составила 82%, специфичность – 79%. Сопоставимые характеристики получены для концентрации гипоксантина при диагностическом пороге 0,8 мг/л (см. таблицу).

В этом же исследовании проведен анализ диагно-

стической значимости содержания ядродержащих эритроидных клеток (оксифильных нормобластов) в периферической крови в качестве лабораторного маркера перинатального внутрижелудочкового кровоизлияния. Характеристики этого теста были сопоставимы с характеристиками определения ксантина и гипоксантина (см. таблицу).

Активин А. Гликопротеин активин А состоит из двух субъединиц (β A) и принадлежит к суперсемейству трансформирующего фактора роста (TGF- β) [37]. Активин А и его рецепторы экспрессируются в тканях головного мозга как в процессе развития, так и в зрелом мозге [19]. Продукция активина А стимулируется активными формами кислорода и повышением внутриклеточной концентрации ионов кальция в нейронах [51].

Были измерены концентрации активина А в СМЖ у здоровых и доношенных новорожденных с асфиксией, осложнившейся гипоксически-ишемической энцефалопатией в течение 1-й недели жизни [17]. Уровни активина А в СМЖ у новорожденных с асфиксией были существенно выше, чем у здоровых. Более того, самый высокий уровень активина А был обнаружен у новорожденных с развивающейся тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией, что, по мнению исследователей, указывает на усиление синтеза активина А в ЦНС при гипоксии. Повышенный уровень активина А в этой группе новорожденных был выявлен до появления других признаков гипоксического повреждения ЦНС, поэтому он может служить предиктором этого состояния.

По данным той же группы исследователей [18], повышенный уровень активина А в пуповинной крови является предиктором развития перинатального внутрижелудочкового кровоизлияния у недоношенных новорожденных с чувствительностью и специфичностью 100 и 93% соответственно (см. таблицу).

Уровень активина А, измеренный в моче сразу после рождения, был выше у доношенных новорожденных с асфиксией и развившейся в последующем умеренной и тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией, чем у доношенных новорожденных без асфиксии. При концентрации активина А более 0,08 нг/л чувствительность и специфичность этого показателя для предиктора развития умеренной и тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии составили 83,3 и 100% соответственно [19].

Белок S100B. Протеин глии S100 относится к семейству кальцийсвязывающих белков, представленных гомо- и гетеродимерами субъединиц α и β : α - α , α - β , β - β . Высокоспецифичный для нервной ткани белок S100B представляет собой димеры α - β и β - β . В нервной ткани в наибольшем количестве этот белок содержится в клетках глии и некоторых субпопуляциях нейронов [46, 59]. Было показано, что повышение концентрации ионизированного кальция в нейроне в течение возбудительной токсичности индуцирует синтез и секрецию белка S100B [15]. Поэтому была высказана гипотеза о том, что белок S100B может быть полезен в качестве маркера гипоксического повреждения мозга [38].

Установлена положительная корреляция концентрации белка S100B в СМЖ с обширностью повреждения мозга, долговременным прогнозом в отношении неврологических нарушений или смертью новорожденного на первом году жизни [4, 48, 56].

Во время острого повреждения мозга некоторое количество белка S100B высвобождается из поврежденных тканей мозга и попадает в системный кровоток

[43]. В перинатальный период повышенные концентрации этого белка в крови обнаруживаются за 48–72 ч до появления клинических, лабораторных или ультразвуковых признаков внутрижелудочкового кровоизлияния у недоношенных новорожденных и гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных [23, 25, 40].

Мониторинг концентрации белка S100B в периферической крови новорожденных показал наличие пика на 6-м часу после рождения с прогрессивным снижением концентрации в последующие 24 ч. Положительная прогностическая значимость уровня белка S100B в отношении гипоксически-ишемической энцефалопатии при пороге уровне 8,5 мг/л через 2 ч после рождения составила 71%, отрицательная прогностическая значимость – 90%, чувствительность – 71% и специфичность – 90% [40]. Концентрация белка S100B в крови положительно коррелирует с характером нарушений церебральной гемодинамики (повышение резистентности) и распространением церебральных кровоизлияний как у недоношенных, так и у доношенных новорожденных с асфиксией [23, 25]. У доношенных новорожденных раннее повышение концентрации белка S100B в крови является предиктором гипоксически-ишемической энцефалопатии и последующих неврологических нарушений [40].

Концентрация белка S100B в моче здоровых недоношенных и доношенных новорожденных коррелирует с гестационным возрастом [22]. Уровень этого белка в моче существенно выше у недоношенных новорожденных с развивающимся внутрижелудочковым кровоизлиянием и/или другим повреждением мозга в том периоде развития этих патологий, когда они еще не обнаруживаются клиническими, лабораторными или ультразвуковыми методами обследования. Мониторинг концентрации белка S100B в моче показал прогрессивное ее повышение с пиком на 72-м часу после рождения. Положительная прогностическая значимость этого показателя в отношении внутрижелудочковых кровоизлияний составила 80,5%, отрицательная прогностическая значимость – 100%, чувствительность – 100% и специфичность – 100% (cut-off 0,70 мг/л для 2-го часа после рождения) [22].

Уровень белка S100B в моче оценивали в качестве раннего индикатора риска смерти новорожденного в исследовании с наблюдением 165 недоношенных новорожденных, из которых 11 умерли в течение 1-й недели жизни, а у 33 развивались церебральная гипоксия и внутрижелудочковое кровоизлияние [24]. Концентрации белка S100B в моче были существенно выше у новорожденных, умерших в 1-ю неделю жизни. При диагностическом пороге, равном 12,93 МОМ при первом заборе мочи, чувствительность и специфичность этого показателя в отношении угрожающего исхода составили 100 и 97,8% соответственно [24].

Концентрации белка S100B в моче были выше у доношенных новорожденных с асфиксией и неврологическими нарушениями, чем у здоровых новорожденных [24]. Для прогнозирования развития неврологических нарушений по первому мочеиспусканию для концентрации этого белка выявлена чувствительность, равная 100%, и специфичность 87,3% (при диагностическом пороге 0,28 мг/л). Чувствительность и специфичность повышенного уровня белка S100B в моче между 12-м и 72-м часом после рождения достигали 100 и 98,2% соответственно [24].

Адреномедуллин. Адреномедуллин – С-амидированный пептид семейства кальцитонин-генподобного пеп-

тида (Hinson J. P., 2000). Адренемедуллин дает множественные эффекты, показана его активность как вазодилатора, нейромодулятора и ингибитора апоптоза [3, 32, 33, 41]. Экспрессия гена адренемедулина регулируется гипоксией и воспалительными цитокинами [39, 55].

Уровень адренемедулина в крови из пуповинной артерии и вен новорожденных при вагинальном родоразрешении был выше, чем при кесаревом сечении [5]. Обнаружена корреляция между значением рН и концентрацией адренемедулина. Поэтому полагают, что адренемедуллин выполняет адаптивную роль после рождения: родовой стресс активирует секрецию адренемедулина, который вызывает усиление кровотока в легких новорожденных [12].

Предполагают также, что адренемедуллин обеспечивает адаптацию сердечно-сосудистой системы плода при задержке внутриутробного развития [2, 58]. Повышенный уровень мРНК адренемедулина обнаруживали в тканях новорожденных с асфиксией при тяжелой, но не при умеренной гипоксически-ишемической энцефалопатии [53].

Через 12 ч после рождения концентрация адренемедулина в крови была существенно выше у новорожденных с развивающимися мозговыми кровоизлияниями по сравнению со здоровыми новорожденными [13]. При этом чувствительность определения адренемедулина в качестве маркера неврологических нарушений составляла 100%, а специфичность – 73% [20].

Нейронспецифическая енолаза. Нейронспецифическая енолаза (78 кД) – фермент гликолиза. Для нейронов характерна $\gamma\gamma$ -енолаза. В биологических жидкостях период полужизни НСЕ составляет 24 ч. В ЦНС этот фермент локализуется в цитоплазме зрелых нейронов и соседних клеток [30]. В биологических жидкостях НСЕ появляется вследствие высвобождения из нейронов при их гибели [26, 31].

Уровни НСЕ в СМЖ существенно выше у новорожденных с развивающейся гипоксически-ишемической энцефалопатией по сравнению со здоровыми новорожденными и при измерении их сразу после асфиксии у доношенных новорожденных коррелируют со степенью повреждения ЦНС [52]. При этом повышенные уровни НСЕ в СМЖ определяются параллельно появлению признаков повреждения ЦНС по результатам ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии и электроэнцефалографии.

Показана высокая клиническая ценность исследования НСЕ в плазме крови в период между 4-м и 48-м часом и на 5–7-е сутки после рождения в отношении прогноза церебральных осложнений асфиксии (см. таблицу), их тяжести и исходов у доношенных новорожденных [11]. Следует отметить, что в ряде исследований не выявлена корреляция между уровнями НСЕ в плазме крови и степенью тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии [40].

Заключение. В таблице суммированы сведения о чувствительности и специфичности лабораторных показателей, предложенных в последнее десятилетие в качестве новых маркеров перинатальных гипоксических поражений ЦНС у новорожденных. Очевидно, что эти характеристики, определенные в отдельных исследованиях с наблюдением относительно немногочисленных групп новорожденных, требуют уточнения.

Важными в аспекте практического применения представляются также воспроизводимость измерений и сопоставимость результатов исследований предлагаемых в качестве маркеров белков и пептидов разными им-

мунохимическими методами. Предстоит определить временные диапазоны диагностической информативности предлагаемых лабораторных тестов, рациональную кратность их назначения, а также биоматериал, использование которого наиболее эффективно.

Следует учитывать, что с клинической точки зрения желательно, чтобы обсуждаемые биохимические маркеры удовлетворяли нескольким условиям: надежно свидетельствовали о повреждении ЦНС в период отсутствия соответствующих признаков по результатам нейровизуализирующих исследований или электроэнцефалографии, обеспечивали количественную характеристику распространения и степени тяжести повреждения мозга, были полезным для оценки эффективности лечения и прогноза ближайших и отдаленных исходов. Возможно, для решения этих задач потребуются сочетание биохимических маркеров (мультимаркер). Теоретически представляется перспективным лабораторное выявление высокого риска перинатальных гипоксических поражений ЦНС у новорожденных, поскольку отдельные белки – кандидаты в лабораторные маркеры вовлечены в развитие адаптации к гипоксии-ишемии мозга, их продукция стимулируется гипоксией, а следовательно, возможно выявление повышения их уровня в биологических жидкостях до развития клинико-морфологических нарушений в нервной системе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adami C., Bianchi R., Pula G., Donato R. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2004. – Vol. 1742. – P. 169–177.
2. Akturk A., Onal E. E., Atalay Y. et al. // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2007. – Vol. 20, N 7. – P. 521–525.
3. Allen M. A., Ferguson A. V. // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 270. – P. R920–R925.
4. Blennow M., Savman K., Ilves P. et al. // *Acta Paediatr.* – 2001. – Vol. 90, N 10. – P. 1171–1175.
5. Boldt T., Luukkainen P., Fyhrquist F. et al. // *Acta Paediatr.* – 1998. – Vol. 87, N 1. – P. 93–94.
6. Botero D., Lifshitz F. // *Curr. Opin. Pediatr.* – 1999. – Vol. 11, N 4. – P. 340–347.
7. Bruns D. E., Huth E. J., Magid E., Young D. S. // *Clin. Chem.* – 2000. – Vol. 46, N 7. – P. 893–895.
8. Buonocore G., Perrone S., Longini M. et al. // *Pediatr. Res.* – 2002. – Vol. 52. – P. 46–49.
9. Buonocore G., Perrone S. // *Clin. Perinatol.* – 2004. – Vol. 31, N 1. – P. 107–116.
10. Castillo J., Rodriguez I. // *Cerebrovasc. Dis.* – 2004. – Vol. 17 (suppl. 1). – P. 7–18.
11. Celtik C., Acunas B., Oner N., Pala O. // *Brain Dev.* – 2004. – Vol. 26. – P. 398–402.
12. de Vroomen M., Takahashi Y., Gournay V. et al. // *Pediatr. Res.* – 1997. – Vol. 41. – P. 493–497.
13. di Iorio R., Marinoni E., Lituania M. et al. // *Clin. Biochem.* – 2004. – Vol. 37. – P. 1112–1116.
14. Dröoge W. // *Physiol. Rev.* – 2002. – Vol. 82. – P. 47–95.
15. Ellis E. F., Willoughby K. A., Sparks S. A., Chen T. // *J. Neurochem.* – 2007. – Vol. 101. – P. 1463–1470.
16. Ferreiro D. M. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1985–1995.
17. Florio P., Luisi S., Bruschetti M. et al. // *Clin. Chem.* – 2004. – Vol. 50. – P. 2386–2389.
18. Florio P., Perrone S., Luisi S. et al. // *Clin. Chem.* – 2006. – Vol. 52. – P. 1516–1521.
19. Florio P., Luisi S., Moataza B. et al. // *Clin. Chem.* – 2007. – Vol. 53. – P. 520–522.
20. Florio P., Abella R., Marinoni E. et al. // *Clin. Chem.* – 2008. – Vol. 54. – P. 202–206.
21. Friedl H. P., Till G. O., Ryan U. S., Ward P. A. // *FASEB J.* – 1989. – Vol. 3. – P. 2512–2518.
22. Gazzolo D., Bruschetti M., Lituania M. et al. // *Clin. Chem.* – 2001. – Vol. 47. – P. 1132–1133.

23. Gazzolo D., di Iorio R., Marinoni E. et al. // Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 30. – P. 1356–1360.
24. Gazzolo D., Marinoni E., di Iorio R. et al. // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2003. – Vol. 157. – P. 1163–1168.
25. Gazzolo D., Vinesi P., Bartocci M. et al. // J. Neurol. Sci. – 1999. – Vol. 170. – P. 32–35.
26. Grow J., Barks J. D. // Clin. Perinatol. – 2002. – Vol. 29. – P. 585–602.
27. Ilves P., Talvik R., Talvik T. // Acta Paediatr. – 1998. – Vol. 87. – P. 680–684.
28. Inder T. E., Volpe J. J. // Semin. Neonatol. – 2000. – Vol. 5. – P. 3–16.
29. Issel E. P., Lun A., Pohle R., Gross J. // J. Perinat. Med. – 1982. – Vol. 10, N 5. – P. 221–225.
30. Iwanaga T., Takahashi Y., Fujita T. // Arch. Histol. Cytol. – 1989. – Vol. 52 (suppl.). – P. 13–24.
31. Jauch E. C., Lindsell C., Broderick J. et al. // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 2508–2513.
32. Kato H., Shichiri M., Marumo F., Hirata Y. // Endocrinology. – 1997. – Vol. 138. – P. 2615–2620.
33. Kitamura K., Kangawa K., Kawamoto M. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1993. – Vol. 192. – P. 553–560.
34. Kruger K., Kublikas M., Westgren M. // Obstet. and Gynecol. – 1998. – Vol. 92. – P. 918–922.
35. Lipton P. // Physiol. Rev. – 1999. – Vol. 79. – P. 1431–1568.
36. Lorek A., Takei Y., Cady E. B. et al. // Pediatr. Res. – 1994. – Vol. 36. – P. 699–706.
37. Luisi S., Florio P., Reis F. M., Petraglia F. // Eur. J. Endocrinol. – 2001. – Vol. 145. – P. 225–236.
38. Michetti F., Gazzolo D. // Clin. Chim. Acta. – 2003. – Vol. 335. – P. 1–7.
39. Nagata D., Hirata Y., Suzuki E. et al. // Kidney Int. – 1999. – Vol. 55. – P. 1259–1267.
40. Nagdyman N., Komen W., Ko H. K. et al. // Pediatr. Res. – 2001. – Vol. 49. – P. 502–506.
41. Oehler M. K., Norbury C., Hague S. et al. // Oncogene. – 2001. – Vol. 20. – P. 2937–2945.
42. Perlman J. M. // Pediatrics. – 1997. – Vol. 99. – P. 851–859.
43. Persson L., Hardemark H. G., Gustafsson J. et al. // Stroke. – 1987. – Vol. 18. – P. 911–918.
44. Pezzani C., Radvanyi M. F., Relier J. P., Monod N. // Neuropediatrics. – 1986. – Vol. 17. – P. 11–18.
45. Rennie J. M., South M., Morely C. J. // Arch. Dis. Child. – 1987. – Vol. 62. – P. 1247–1251.
46. Rickmann M., Wolff J. R. // Neuroscience. – 1995. – Vol. 67. – P. 977–991.
47. Rogers M. S., Wang W., Mongelli M. et al. // Gynecol. Obstet. Invest. – 1997. – Vol. 44, N 4. – P. 229–233.
48. Sellman M., Ivert T., Ronquist G. et al. // Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1992. – Vol. 26. – P. 39–45.
49. Shortland D. B., Gibson N. A., Levene M. I. et al. // Dev. Med. Child Neurol. – 1990. – Vol. 32. – P. 386–393.
50. Stephan C., Wesseling S., Schink T., Jung K. // Clin. Chem. – 2003. – Vol. 49. – P. 433–439.
51. Tasaka K., Kasahara K., Masumoto N. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1992. – Vol. 185. – P. 974–980.
52. Thornberg E., Thiringer K., Hagberg H., Kjellmer I. // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 1995. – Vol. 72. – P. F39–F42.
53. Trollmann R., Schoof E., Beinder E. et al. // Eur. J. Endocrinol. – 2002. – Vol. 147. – P. 711–716.
54. Visser G. H. // J. Perinat. Med. – 1994. – Vol. 22 (suppl. 1). – P. 28–34.
55. Wang X., Yue T. L., Barone F. C. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1995. – Vol. 92. – P. 11480–11481.
56. Whitelaw A., Rosengren L., Blennow M. // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2001. – Vol. 84. – P. F90–F91.
57. Wyatt J. S., Edwards A. D., Azzopardi D., Reynolds E. O. // Arch. Dis. Child. – 1989. – Vol. 64. – P. 953–963.
58. Yamashiro C., Hayashi K., Yanagihara T., Hata T. // J. Perinat. Med. – 2001. – Vol. 29. – P. 513–518.
59. Yang Q., Hamberger A., Hyden H. et al. // Brain Res. – 1995. – Vol. 69. – P. 49–61.

Поступила 02.12.10

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616-078.33:681.31

Т. А. Старовойтова, Н. А. Стериополо, В. В. Зайко, Ю. Ю. Венгеров

ЛАТЕКСНАЯ АГГЛУТИНАЦИЯ С ВИДЕОЦИФРОВОЙ РЕГИСТРАЦИЕЙ: ПОВЫШЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ТРАДИЦИОННОГО МЕТОДА

Институт биохимии им. А. Н. Баха РАН, Москва

Быстрые полуколичественные латекс-тесты благодаря своим аналитическим характеристикам и удобству использования получили широкое распространение в практике лабораторной диагностики. Но, несмотря на высокую чувствительность и специфичность, их диагностическая эффективность меньше, чем могла бы быть, во многом из-за невозможности документировать результаты латекс-агглютинационных реакций, вести объективный контроль качества. Применение систем видеоцифровой регистрации позволяет повысить клиническую значимость этих исследований. При помощи сканерных систем (аппаратно-программный комплекс "Эксперт-Лаб") получают изображение аналитических объектов с результатами реакции латексной агглютинации. Использование программных методов (программы "Эксперт-Лаб"–Агглютинация" и "Эксперт-Лаб–Агглютинация–Микро") для обработки полученных данных позволяет получить точные количественные характеристики протекающих реакций, обеспечивает автоматическую интерпретацию результатов, дает возможность проводить объективный внутрилабораторный контроль качества. Сохранение изображения аналитического объекта после проведения реакции в памяти компьютера способствует формированию баз данных, проведению ретроспективной оценки получаемых результатов, дополнительных консультаций в сомнительных случаях, в том числе и on-line. С использованием комплекса "Эксперт-Лаб" были разработаны миниатюризированные матричные системы, позволяющие более чем в 10 раз снизить расход латексных реагентов, увеличить производительность аналитического этапа работы с сохранением всех аналитических характеристик метода.

Ключевые слова: видеоцифровая регистрация, латексная агглютинация, микрометод, клиническая лабораторная диагностика

Т.А. Starovoytova, N.A. Steriopolu, V.V. Zayko, Yu.Yu. Vengerov

THE LATEX AGGLUTINATION WITH VIDEO DIGITAL REGISTRATION: THE ENHANCEMENT OF DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CONVENTIONAL TECHNIQUE

The rapid semiquantitative latex-tests, because of their analytic characteristics and convenient application, became widespread in the practice of laboratory diagnostics. Though, in spite of high sensitivity and specificity, their diagnostic effectiveness is lower than