

формуються під їх впливом та потребують диференційного підходу к призначенню комплексної терапії з урахуванням психосоматичних розладів.

**Ключові слова:** нейроциркуляторна дистонія, ендотеліальна дисфункція, психосоматичні розлади, ендотелін-1, оксид азоту.

form under its influence and need differential way in usage of complex treatment in accordance to the psychosomatic disfunction.

**Key words:** neurocirculatory distonia, endothelial disfunction, psychosomatic disturbances, endothelin-1, nitric oxid.

УДК: 616-053.31:616.8-0018

### КЛІНІЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ НЕЙРОН-СПЕЦИФІЧНОЇ ЕНОЛАЗИ ЯК МАРКЕРА ГЛИБИНИ ГІПОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ЦНС У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ПЕРИНАТАЛЬНОЮ АСФІКСІЄЮ

В.І.Покилько  
Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

*Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України «Розробити технології підвищення ефективності діагностики, профілактики та лікування ЦМВ інфекції та герпесу II типу у новонароджених від інфікованих матерів» (державний реєстраційний №V 01.05.У000308)*

Ураження нервової системи (НС) займають вагому частину в структурі дитячої інвалідності, при цьому захворювання НС, які призводять до інвалідизації та дезадаптації дітей, у 70-80% випадків обумовлені перинатальними факторами. Таким чином, 35-40% дітей - це інваліди внаслідок перинатальних уражень НС [1]. Разом із тим, деякі захворювання, які не призводять до інвалідизації дитини, але значною мірою визначають його біологічну та соціальну дезадаптацію, також можуть бути асоційовані з перинатальними ураженнями ЦНС. Діагностувати патологію в новонароджених нерідко важко внаслідок не завжди чіткої картини, надзвичайно швидкої динаміки гематоліквородинамічних показників і неврологічних симптомів, особливо в перші години і дні життя. Відомо, що зміни, які наступають у мозку в результаті перенесеної гіпоксії, можуть мати не тільки різну локалізацію, але і різний ступінь тяжкості (від ішемічних вогнищ до крововиливів у шлуночки та речовину мозку) [2]. Особливої уваги, на думку дослідників, заслуговують відносно негрубі ушкодження, які в періоді новонародженості частіше за все себе не проявляють, однак при гістологічному вивченні мозку дітей, померлих від інших причин, мають яскраву патоморфологічну картину у вигляді білих та нерідко геморагічних інфарктів, некротичних змін нервових клітин, ранньої й активної кальцифікації артерій та анастомозних шляхів [3]. На базі цих мозкових порушень у новонароджених, які вижили, формуються ті чи інші порушення. В останні роки проведені цікаві різноманітні дослідження, які були присвячені визначенню так званих «біохімічних маркерів» уражень ЦНС при травматичних, гіпоксичних та ішемічних пошкодженнях, оцінці рівня їх у різних біологічних рідинах: крові, лікворі, сечі, пуповинній крові, плаценті. Однак прогностична цінність вище перерахованих методів досить варіабельна [4,5].

Згідно з сучасними даними вітчизняних та зарубіжних дослідників, найбільш раннім маркером ішемічно - гіпоксичного ураження нервової тканини є нейрон – специфічна енолаза (NSE), яка поряд із кретинінфосфокіназою відображає смерть астроцитів-клітин, формує перинейрональне оточення та є невід’ємним компонентом гематоенцефалічного бар’єру [6,7,8,9,10].

Нейрон-специфічна енолаза являє собою гліколітичний фермент із молекулярною масою 80000 Дальтон. Він визначається в нейроцитах, нейроендокринних клітинах нервової системи, в еритроцитах та тромбоцитах. Період біологічного життя НСЕ дорівнює двом дням [11].

**Метою** роботи був аналіз прогностичної цінності визначення рівня нейрон-специфічної енолази в сироватці крові, як раннього маркера ураження ЦНС, у доношених

новонароджених із перинатальною асфіксією шляхом розрахунку коефіцієнтів співвідношення шансів ризику розвитку атипових та субтипівих відповідей за шкалою NNNS (Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale) у зазначеного контингенту дітей .

**Матеріал та методи дослідження.** Зважаючи на специфіку обстеження новонароджених немовлят та малу кількість новонароджених дітей з асфіксією дослідженню підлягали усі діти, які відповідали критеріям включення та лікувались у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених Полтавської області впродовж 2006-2008 років. Розподіл немовлят з асфіксією на групи відбувався в кінці третьої доби після оцінки клінічних та параклінічних критеріїв і встановлення діагнозу. Таким чином, дослідну групу склали 54 новонароджених із помірною асфіксією та 24 немовляти із тяжкою асфіксією. У групу порівняння увійшли 40 здорових новонароджених дітей. Усі батьки немовлят дали згоду на проведення цього обстеження. Критерії включення у дослідну групу: гестаційний вік 37-41 тиждень, наявність помірної або тяжкої асфіксії. Критерії невключення до цієї групи: наявність вроджених вад розвитку, внутрішньоутробне інфікування, будь-які підвищення білірубіну в перші 24 години життя, гестаційний вік менше 37 тижнів, маса при народженні менше 2500 г.

У новонароджених дослідної та контрольної груп на першу та третю добу життя визначали концентрацію нейроспецифічної енолази (NSE). Вимірювання концентрації NSE проводили методом імуноаналізу для кількісного визначення *in vitro* NSE людської сироватки. Електрохемилюмінесцентний імуноаналіз «ECLIA» проводили на аналізаторі Елексис 2010 фірми «Хоффманн-Ла Рош».

Для оцінки величини гіпоксичного впливу на ЦНС на ранніх етапах відновлювального періоду й оцінки динамічних та якісних змін у стані нервової системи дитини ми застосували модель оцінки неврологічного статусу з використанням NNNS шкали (Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale (NNNS) (нейро-поведінкового розвитку немовлят, які отримували інтенсивну терапію), котра надає можливість відтворювати її різними лікарями, нівелюючи суб'єктивний фактор, не потребує дорогого обладнання [12]. У новонароджених на першу, шосту добу та в місячному віці було проведено дослідження неврологічного стану за неврологічною, поведінковою та стресовою складовими шкали NNNS. Оцінювали наступні паттерни: звикання (3 критерії), феномен зосередження (7 критеріїв), заспокоєння (1 критерій), реакції на огляд (7 критеріїв), регуляцію функцій та пристосування до зміни навколишнього середовища (14 критеріїв), якість рухів (6 критеріїв), рефлексії (13 критеріїв), активний тонус (8 критеріїв), пасивний тонус (5 критеріїв), виявляли асиметрію, гіпертонус, гіпотонус.

Для оцінки прогностичної цінності NSE як маркера величини гіпоксичного впливу та розрахунку КСШ новонароджені були розподілені на дві групи залежно від рівня NSE на третю добу. Критерієм розподілу було обрано максимальну цифру 95% довірчого інтервалу показника NSE здорових новонароджених на третю добу, що у нашому випадку склало 40,96. Таким чином, I підгрупу склали діти (n=44), які мали NSE менше 40,9. У II підгрупу увійшли 71 новонароджена дитина, які мали показник NSE рівний або більше 40,9 на третю добу. Розраховували КСШ щодо ризику розвитку атипових та субтипівих відповідей за усіма паттернами шкали NNNS. Результати представлені середнім значенням, стандартним відхиленням та довірчими інтервалами. Крім того розраховували коефіцієнт співвідношення шансів між кількістю NSE та кількістю атипових і субтипівих відповідей по різних паттернам шкали нейроповедінкового моніторингу. Достовірність змін у різних групах визначали за допомогою Т-тесту.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз вмісту NSE у сироватці свідчить, що у дітей основної групи з помірною або тяжкою асфіксією на перший день життя не спостерігається достовірно більшого рівня NSE порівняно з дітьми контрольної групи. Так, у немовлят, які перенесли помірну асфіксію, рівень NSE склав 49,48 (95% ДІ 45,67-53,30) нг/мл, тяжку асфіксію - 48,71 (ДІ 42,92-54,51) нг/мл та у дітей контрольної групи цей показник становив 48,14 (ДІ 43,83-52,45) нг/мл,  $p \leq 0,05$ . Однорідність отриманих результатів у обстежених групах свідчить, напевно, про те, що в першу добу адаптація дитини із зовнішнім середовищем іде з однаковим навантаженням як у дітей з асфіксією, так і без неї, а компенсаторні механізми знаходяться в стані однакового напруження.

У динаміці (на третю добу від народження) неонатального періоду у здорових дітей рівень НСЕ порівняно з першою добою достовірно знизився і склав 37,32 нг/мл (95% ДІ 33,67-40,96,  $p \leq 0,05$ ).

У той же час у дітей, які мали помірну асфіксію, рівень НСЕ залишається на тому ж рівні, що і в першу добу (48,41 (95%ДІ 45,22-51,6) нг/мл,  $p \leq 0,05$ ), але достовірно вище, ніж у немовлят здорової групи на третю добу, ( $p \leq 0,05$ ).

У новонароджених із тяжкою асфіксією рівень НСЕ на третю добу достовірно збільшився і склав 68,51 (95% ДІ 55,53-81,49) нг/мл,  $p \leq 0,05$ . Згідно з отриманими даними, підвищення рівня НСЕ на третю добу життя дає підстави припустити, що саме в цей період відбуваються органічні зміни в клітинах нейроцитів, обумовлені перенесеною асфіксією, порушується енергообмін мітохондрій, який ми спостерігали в експериментальних тварин за умови дії гіпоксії [13].

Застосування шкали нейроповедінкового моніторингу дозволило нам оцінити відповідь дитини на стресові ситуації, виявити функціональні вади на ранніх стадіях та конкретизувати сферу порушень із подальшим розробленням індивідуально-реабілітаційних заходів. Найбільші асоціації між рівнем НСЕ та паттернами шкали нейроповедінкового моніторингу наведені в (табл.1).

Таблиця 1

**Коефіцієнти співвідношення шансів розвитку атипичних та субтипичних відповідей за шкалою NNNS у дітей обстежених груп у різні періоди життя**

Назва паттерну	Шоста доба	Кінець першого місяця життя	Кінець третього місяця життя
Загальна кількість:			
- атипичних відповідей	1,96	0,63	1,89
- субтипичних відповідей	1,52	0,55	0,92
Звикання:			
- атипичні відповіді	3,92	0,14	0,61
- субтипичні відповіді	2,5	0,87	0,6
Феномен зосередження:			
- атипичні відповіді	1,63	0,92	1,24
- субтипичні відповіді	0,37	0,55	1,89
Заспокоєння:			
- атипичні відповіді	2,29	0,61	0,61
- субтипичні відповіді	2,682,5	2,5	0,61
Свідомість:			
- атипичні відповіді	3,06	0,92	1,24
- субтипичні відповіді	2,02	0,87	0,92
Регуляція та пристосування:			
- атипичні відповіді	3,9	1,96	0,61
- субтипичні відповіді	0,79	0,55	1,25
Якість рухів:			
- атипичні відповіді	2,86	0,92	0,92
- субтипичні відповіді	1,71	1,01	0,92
Рефлекси:			
- атипичні відповіді	2,76	0,81	0,6
- субтипичні відповіді	2,64	0,66	0,92
Активний тонус:			
- атипичні відповіді	3,05	0,92	
- субтипичні відповіді	0,27	0,77	0,92
Пасивний тонус			
- атипичні відповіді	2,5	1,25	
- субтипичні відповіді	2,64	0,91	0,92
Реакція на стрес	1,8	0,49	1,89

Як свідчить неврологічний моніторинг, на шосту добу життя атипичні та субтипичні відповіді показують усі обстежені діти.

Але здорові новонароджені діти показують на шосту добу лише 8,5% (95%ДІ 7,61:9,38) атипичних відповідей із загальної кількості. В той час, як новонароджені з

помірною асфіксією показують 25,41% (95% ДІ 22,37: 28,45) атипівих відповідей, а новонароджені з тяжкою асфіксією - 38,69% (95% ДІ 30,39:46,99,  $p \leq 0,05$ ).

Розрахунок КСШ показав, що високі цифри (більше 40,9) НСЕ у сироватці крові новонароджених на третю добу життя асоціюється з більшою кількістю атипівих та субтипівих відповідей, які показує дитина на шосту добу життя з наступних паттернів: заспокоєння, свідомість, регуляція та пристосування, якість рухів, рефлексі, активний та пасивний тонус, реакція на стрес. При обстеженні в кінці першого місяця життя нами отримані помірні асоціації між рівнем НСЕ та субтипівими відповідями феномену заспокоєння, атипівими відповідями регуляції й пристосування та атипівими відповідями при дослідженні пасивного тонусу.

При обстеженні дитини в кінці третього місяця нами отримані високі КСШ щодо розвитку загальної кількості атипівих відповідей (КСШ 1,89), атипівими (КСШ 1,24) та субтипівими відповідями (КСШ 1,89) феномену зосередження, атипівими відповідями паттерну свідомість (КСШ 1,24) та реакції на стрес (КСШ 1,89).

Таким чином, визначення НСЕ має високу прогностичну цінність щодо розвитку атипівих відповідей у новонароджених з асфіксією в ранньому відновлювальному періоді і в той же час помірну прогностичну цінність у більш віддалені періоди. На нашу думку, це скоріше за все обумовлено низьким періодом біологічного життя цього ферменту.

#### Висновки

1. Застосування шкали нейроповедінкового моніторингу дозволило нам оцінити відповідь дитини на стресові ситуації, виявити функціональні вади на ранніх стадіях та конкретизувати сферу порушень.

2. Визначення ферменту НСЕ надає можливість з одного боку підтвердити діагноз «перинатального ушкодження ЦНС», з іншого - установити ступінь тяжкості ушкодження, тобто, чим більша концентрація НСЕ, тим більш тяжке ураження ЦНС.

3. Визначення вмісту ферменту на третю добу життя у дитини з перинатальною асфіксією має високу прогностичну цінність щодо перебігу раннього відновлювального періоду та помірну щодо розвитку дитини в наступні три місяці життя.

#### Література

1. Володин Н.Н., Рогаткин С.О., Турина О.И. Перспективы иммунологического определения нейроспецифических белков для диагностики перинатальных поражений ЦНС у новорожденных. Педиатрия 2001; (4): 35-43.
2. Барашнев Ю.И. Прогресс перинатальной неврологии и пути снижения детской инвалидности. Педиатрия 1994; (5): 91-108
3. Володин Н.Н., Рогаткин С.О., Медведев М.Н. Актуальные проблемы перинатальной неврологии на современном этапе. Неврологии и психиатрии 2001; 101(7): 4-9.
4. Исаков В.А., Сологуб Т.В., Коваленко А.Л., Романцов М.Г. Реамберин в терапии критических состояний СПб., 2002; 10.
5. Реамберин в терапии критических состояний. Сборник статей. Под ред. М.Г.Романцова. СПб., 2002; 9.
6. Рогаткин С.О., Блинов Д.В., Володин Н.Н. и соавт. «Перспективы применения иммуноферментного анализа нейроспецифических антигенов в перинатальной неврологии». Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2003; 2(4): 8-13.
7. Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. М.: Медицина, 2000; 415.
8. Donna M., Feriero M. Medical progress. Neonatal Brain Injury. N Eng J Med 2004; 351:1985-95.
9. Kermer P., Klocker N., Bahr M. Neuronal death after brain injury (models, mechanisms, and therapeutic strategies in vivo). Cell Tissue Res 1999; 298: 383-95.
10. Volpe J.J. Neurology of the Newborn. – 4-rd ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 2000.
11. Bonner J.A., Sloan J.W., Mailliard J.A. et al. Significance of neuron-specific enolase levels before and during therapy for small cell // Clin. Cancer Res. - 2000.-Vol. 6, № 2.- P. 597 – 601
12. Zachariah Boukydis. C.F., Rosemarie Bigsby, Barry M. Lester. Clinical Use of the Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale //PEDIATRICS. - 2004. - Vol. 113, N 3. - P. 679-689.
13. Знаменська Т.К., Похилько В.І., Розова К.В. Ковальова О.М. Морфо-функціональні зміни мітохондрій нейроцитів стовбура мозку щурів в умовах експериментальної моделі гіпоксії та її корекції цереброкуріном і Ліпіном //Перинатология и педиатрия. -2006.-№4(28). –С. 83-86.

Реферати

**КЛИНИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ  
ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ НЕЙРОН-  
СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЕНОЛАЗЫ КАК МАРКЕРА  
ГЛУБИНЫ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС  
У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С  
ПЕРИНАТАЛЬНОЙ АСФИКСИЕЙ**

**Похилько В.И.**

Проанализирована прогностическая ценность определения уровня нейроспецифической енолазы (НСЕ) в сыворотке крови у доношенных новорожденных с перинатальной асфиксией, путем расчета коэффициентов соотношения шансов (КСШ), риска развития атипичных и субтипичных ответов по шкале NNNS (Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale). Использование шкалы NNNS позволило оценить ответ ребенка на стрессовые ситуации, выявить функциональные нарушения на ранних стадиях и конкретизировать сферу нарушений. Определение уровня НСЕ на третьи сутки жизни у детей с перинатальной асфиксией имеет высокую прогностическую ценность по отношению к раннему восстановительному периоду и умеренную к отношению развития ребенка в следующие три месяца жизни.

**Ключевые слова:** асфиксия, новорожденный, нейрон-специфическая енолаза.

**CLINICAL AND PROGNOSTICAL VALUE OF  
DETERMINATION OF LEVEL OF NEURON-  
SPECIFIC ENOLASE AS A MARKER OF  
DEPTH OF HYPOXIC DEFEAT OF CNS AT  
WORN NEW-BORN WITH A PERYNATAL  
ASPHYXIA**

**Pokhil'ko V.I.**

The prognostical value of determination of level of neuron-specific enolase (NSE) is analysed in the whey of blood at worn new-born with a perynatal asphyxia, by the calculation of coefficients of correlation of chances (KSSH), risk of development of untypical and subtypical answers on the scale of NNNS (Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale). The use of scale of NNNS allowed to estimate the answer of child for stress situations, to expose functional violations on the early stages and specify the sphere of violations. Determination of level of NSE on the third days of life for children with a perynatal asphyxia has a high prognostical value in relation to the early period of rehabilitation and moderate to the relation of development of child in next three months of life.

**Keywords:** asphyxia, new-born, neuron-specific enolase.