

ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРА РОСТА ГОЛОВНОГО МОЗГА (BDNF) И ФАКТОРА РОСТА НЕРВА (NGF) У ПОДРОСТКОВ С РЕЗИДУАЛЬНО- ОРГАНИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ ЦНС ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Соколова Мария Георгиевна
канд. мед. наук, Северо-Западного Медицинского Университета им.
И.И. Мечникова, РФ, г. Санкт-Петербург
E-mail: sokolova.m08@mail.ru

VALUE OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) AND NERVE GROWTH FACTOR (NGF) WITH ADOLESCENTS HAVING RESIDUAL ORGANIC DISORDERS OF CNS OF PERINATAL GENESIS

Maria Sokolova
candidate of Medical Science, North-Western State Medical University named after
I.I. Mechnikov, Russia, Saint Petersburg

АННОТАЦИЯ

Важность перинатального периода в развитие ребенка переоценить невозможно. Даже невыраженное воздействие патологических факторов на плод во время перинатального периода может приводить к структурным и функциональным нарушениям в ЦНС подростка [5, с. 16]. Возможно, нарушается и нейротрофическая регуляция нервной системы. В статье представлены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 60 подростков. Выявлено, что уровень фактора роста нерва (NGF) в сыворотке крови выше у подростков с судорожным синдромом на фоне резидуально-органического поражения ЦНС перинатального генеза.

ABSTRACT

Importance of perinatal period in the development of a child is impossible to overestimate. Even ulterior influence of pathological factors on fetus at perinatal period may lead to structural and functional deficiencies of adolescent's CNS [5, p. 16]. It might be possible that neurotrophic regulation of nervous system is suffering too. The article presents results of the complete clinical laboratory examination of 60 adolescents. It is found that the nerve growth factor (NGF) in blood serum is higher with adolescents having convulsive disorder in the face of residual organic damage of CNS of perinatal genesis.

Ключевые слова: подростки; резидуально-органическая патология; фактор роста головного мозга; фактор роста нерва; иммуноферментный метод.

Keywords: adolescents; residual organic pathology; brain-derived neurotrophic factor (BDNF); nerve growth factor (NGF); immunoenzyme method.

ВВЕДЕНИЕ

Обеспечение нормального развития нервной системы ребенка составляет важнейший раздел в проблеме охраны здоровья подрастающего поколения [6, с. 115]. По данным ВОЗ, около 10 % детей страдают нервно-психическими расстройствами, обусловленными в 80 % случаев перинатальной патологией ЦНС. По данным Минздрава РФ (2000—2012 гг.) неврологические симптомы имели место у каждого десятого новорожденного [2, с. 35]. Это позволяет определить перинатальную патологию головного мозга как актуальную медико-социальную проблему, требующую пристального внимания клиницистов различного профиля. Нейротрофическая регуляция у подростков с резидуально-органической патологией ЦНС перинатального периода изучена недостаточно. Изучение процессов, обеспечивающих жизнеспособность нейрона, напрямую связано с исследованием роли нейротрофических факторов (НТФ) в функционировании центральной и периферической нервной системы. НТФ — это полипептидные соединения, которые синтезируются нейронами и клетками глии и участвуют в регуляции процессов роста, дифференцировки и обеспечения жизнеспособности нервной ткани [7, с. 1134]. Подобно другим нейротрофинам, BDNF участвует в развитии и сохранении нейронов мозга, включая сенсорные нейроны, допаминергические нейроны черной субстанции, холинергические нейроны переднего мозга, гиппокампа, ганглиев сетчатки. BDNF координирует развитие дорзальных и вентральных участков нейрональной структуры. В период развития нервной системы он вовлечен в процесс формирования синапсов, процессы дифференцировки, созревания и выживания нейронов. Во взрослом организме одна из наиболее значимых ролей

BDNF — нейротрофический фактор, возможно, защита нейронов головного мозга от ишемических атак и мотонейронов от гибели, индуцируемой аксотомией [9, с. 24]. В организме NGF синтезируются клеткой-мишенью, диффундируют по направлению к нейрону, связываются с молекулами рецепторов на его поверхности, что приводит к активному росту аксона (спрутингу) и ветвлению дендритов (арборизации) [8, с. 70].

Целью настоящей работы явилось определение уровня фактора роста головного мозга (BDNF) и фактора роста нерва (NGF) у подростков с резидуально-органической патологией ЦНС перинатального периода, сопоставление данных иммуноферментного анализа с данными клинико-неврологического осмотра и нейрофизиологического обследования.

Материалы и методы

Было обследовано 60 пациентов в возрасте 15—17 лет. Анамнестические данные обследуемых подростков документально подтверждались выпиской из роддома. Анализ показателей постнатального развития (от рождения до 14 лет) производился на основании специальной анкеты и данных амбулаторных карт. В качестве контрольной группы использовались результаты клинико-анамнестического и электроэнцефалографического обследования 30 подростков того же пола и возраста, которые при рождении не имели перинатальной патологии и оценивались по шкале Апгар 8—9 баллов. Всем подросткам основной и контрольной группы проводилось клинико-неврологическое обследование, которое включало изучение жалоб, анамнеза жизни и заболевания.

Анализ неврологического статуса дополнялся изучением биоэлектрической активности головного мозга путем регистрации ЭЭГ на компьютерном энцефалографе. Наложение электродов осуществлялось по международной схеме “10×20”, монополярно с референтным электродом. Помимо визуального анализа ЭЭГ проводили спектральный и когерентный анализ потенциалов мозга. Анализировали показатели спектральной плотности мощности (СПМ) ЭЭГ в целом и в отдельных частотных диапазонах с

традиционным делением волн: дельта — (0,5—4 Гц), тета — (4—7 Гц), альфа — (7—13 Гц), бета 1 — (14—20 Гц) и бета 2 — (20—25 Гц). Картировали мощность каждого ритма в условных единицах (мкВ²). Уровень и степень ирритации стволовых структур оценивался по характеристике предложенной В.Б. Поляковой (1997) [4, с. 9]. Определение уровня (BDNF) и (NGF) проводили иммуноферментным методом в образцах сыворотке крови с использованием коммерческих иммуноферментных наборов (Human Beta-NGF ELISA Kit) и (Human BDNF ELISA Kit) фирмы RayBiotech, Inc в соответствии с инструкциями производителя. Пороговые величины определения BDNF и NGF были 20 пг/мл и 14 пг/мл соответственно. Статистическая обработка данных проводилась методами вариационной статистики с использованием программы SPSS 17.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение акушерского анамнеза подростков выявило, что у матерей этих подростков в 100 % случаев отмечались нарушения течения беременности или родов, при этом антенатальная патология была выявлена у (55 %), интранатальная у (18 %) и сочетанная анте-и интранатальная патология у (27 %).

Все обследованные были рождены доношенными, но имели различную перинатальную патологию и по шкале Апгар имели оценку 7-8 баллов. У матерей подростков во время беременности имели место гестозы, сердечно-сосудистые и легочные заболевания, изоиммунизация при резус (-) и АВО-несовместимости крови матери и плода, различного рода интоксикации, нарушения обмена веществ, иммунопатологические состояния, пограничный возраст матери, инфекционные болезни. Так же отмечалась акушерская патология: узкий таз матери, затяжные роды или стремительные роды, преждевременное отхождение вод и длительный безводный период, короткая пуповина, обвитие плода пуповиной, предлежание или преждевременная отслойка плаценты, многоплодие, неправильное положение плода.

На первом году жизни все дети наблюдались неврологом с диагнозом «перинатальная энцефалопатия». Структура неврологического синдрома была полиморфна: синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (37 %). Проявлялся в беспокойстве ребенка, треморе подбородка и конечностей, нарушении цикла «сон-бодрствование», оживлении рефлексов, вздрагивании при длительном громком плаче. Умеренная задержка психомоторного развития (22 %) выражалась нарушением статико-моторных функций: ребенок позднее сроков удерживал головку, сидел, ползал и начинал ходить. Отмечалось нарушение психических функций ребенка: слабый монотонный крик, бедность мимики, позднюю улыбку, позднее фиксировал взгляд и брал игрушку в руки. Гипертензионно-гидроцефальный синдром был диагностирован у 5 % детей первого года жизни: при вертикальном положении ребенка большой родничок был напряжен или даже выбухал, были расширены подкожные вены головы, повышение мышечного тонуса, спонтанный рефлекс Моро, тремор подбородка и рук, симптом Грефе.

При неврологическом обследовании у подростков основными жалобами были — головные боли (75 %), повышенная утомляемость (53 %), головокружение (33 %), снижение памяти (21 %), нарушение сна (18 %), боли в шейном отделе позвоночника (17 %), тошнота (13 %), приступы потери сознания (8 %), тики (7 %), энурез (5 %).

Выявленные неврологические симптомы и синдромы у подростков были разнообразны. Наиболее часто имели место симптомы вегетативно сосудистой дистонии (58 %). Синдром вегетативно сосудистой дистонии сочетался с нарушениями в эмоционально-волевой сфере в 37 % случаях. Это позволило трактовать эти нарушения как церебральный синдром у 58 % подростков, степень выраженности которого была различной.

Второе место по частоте занимали двигательные расстройства (49 %) в виде синдрома пирамидной недостаточности (34 %) и амиотрофического синдрома (25 %). Координаторные расстройства в виде нарушения тонкой

моторики и динамической атаксии сочетались с вестибулопатией, и были выделены в вестибуло-мозжечковый синдром (33 %).

Гидроцефально-гипертензионный синдром был диагностирован у (13 %) обследуемых. Повышение внутричерепного давления подтверждалось Эхоэнцефалографическим исследованием. Доброкачественное течение гидроцефального синдрома проявлялось отсутствием застойных изменений на глазном дне. Диспластические симптомы встречались у подростков в (36 %). Выявленные неврологические синдромы не были моносиндромами, а встречались в различных комбинациях: синдром вегетативно-сосудистой дистонии был облигатным и сопутствовал каждому неврологическому синдрому. Наиболее часто были диагностированы: пирамидно-вестибуломозжечковый, пирамидно-гидроцефальный и пирамидно-церебрастенический синдромы.

Характер биоэлектрической активности головного мозга подростков свидетельствовал о нарушениях функционального состояния, которые проявлялись диффузными изменениями потенциалов ЭЭГ и дисфункцией стволовых структур мозга различной степени выраженности: раздражением гипоталамических (69 %) и дизэнцефальных (20 %) образований. Регистрация на ЭЭГ высокоамплитудных заостренных волн, острых волн в сочетании с медленными волнами и проявления выраженной функциональной неустойчивости стволовых структур свидетельствовали о снижении порога судорожной готовности. Эти данные позволили выделить группу подростков с судорожным синдромом, который был подтвержден электроэнцефалографическим исследованием в 16 % случаев.

На основании данных топографического картирования СП ЭЭГ был рассчитан процентный вклад каждого ритма из общей составляющей ЭЭГ, что позволило определить и сравнить соотношение ритмов коры головного мозга у подростков основной и контрольной группы. Известно что, нормальная ЭЭГ не должна содержать δ - и θ - волны, у подростков контрольной группы волны δ - и θ - диапазона составляли 7 %, а у подростков с резидуально-органическими

расстройствами 38 %. Это может свидетельствовать, о еще не завершенном процессе созревания ЦНС у подростков с перинатальной энцефалопатией. У детей в норме волны этих диапазонов по мере взросления исчезают [3, с. 385].

При проведении иммуноферментного анализа сыворотки крови выявлено, что уровень BDNF у подростков с резидуально-органическим расстройством ЦНС не имеет достоверных различий в сравнение с контрольной группой. Также не выявлено и достоверных различий при сопоставлении данных спектров мощностей основных ритмов и данных уровня BDNF между основной и контрольной группой ($p > 0,5$). Можно говорить о том, что процессы созревания ЦНС, которые в данной работе оцениваются, исследуя биоэлектрическую активность головного мозга, нельзя рассматривать, опираясь только на определение содержания BDNF в сыворотке крови. Скорее всего, это связано с тем, что нейротрофическую регуляцию осуществляет группа нейротрофинов, каждый из которых вносит свой вклад в сложный процесс нейрональной интеграции.

Уровень NGF отличался от такового у подростков контрольной группы в группе подростков с судорожным синдромом. Так, у подростков с судорожным синдромом фактор роста нерва был достоверно выше ($1309,34 \pm 230,41$ нг/мл) по сравнению с показателем подростков контрольной группы ($874,12 \pm 221,62$ нг/мл), ($p < 0,05$). Стоит заметить, что эти данные подтверждаются работами Акоева Г.Н. и др. (1995) которые проводили исследования на органотипической культуре нервной ткани 10-суточных куриных эмбрионов и выявили, что у детей с эпилепсией цереброспинальная жидкость имеет более выраженный нейрит-стимулирующий эффект [1, с. 156]. Повышение нейрит-стимулирующей активности цереброспинальной жидкости больных эпилепсией авторы связывали с повышением уровня НТФ в ЦНС при эпилептической активности, уточняя, что значительную часть НТФ в цереброспинальной жидкости при эпилепсии может составлять NGF. Исследования последних лет показали, что при эпилептической активности уровень НТФ и экспрессия рецепторов к ним повышается. В очаге

эпилептической активности часть нейронов на фоне развивающихся изменений подвергается деструкции. Повышенное содержание НТФ при эпилепсии можно рассматривать, как компенсаторный механизм, который включается в нервной ткани, для поддержания жизнеспособности сохранившихся нейронов. Исследование проведенное, у подростков с резидуально-органической патологией перинатального генеза подтвердило данное положение и выявило, что из двух нейротрофических факторов BDNF и NGF, именно уровень NGF в сыворотке крови достоверно выше у подростков с судорожным синдромом.

Заключение

Таким образом, результаты исследования выявили изменения нейротрофической регуляции у подростков с судорожным синдромом на фоне резидуально-органических расстройств ЦНС перинатального генеза в виде увеличения уровня в сыворотке крови NGF. С позиции полученных данных можно рассматривать резидуально-органическую патологию ЦНС перинатального генеза у подростков с судорожным синдромом как динамический процесс, который требует наблюдения и медикаментозной коррекции. Успехи нейроиммунологии открывают клиницистам новые перспективы в изучение нейротрофической регуляции нервной системы, которые в дальнейшем, возможно, войдут в повседневную практику и будут использоваться для диагностики и составления индивидуальных программ лечения больных.

Список литературы:

1. Акоев Г.Н., Чалисова Н.И., Яцук С.Л., Людино М.И. Стимулирующее влияние цереброспинальной жидкости больных эпилепсией на рост нейритов чувствительных нейронов в культуре ткани // Физиология человека — 1995. — Т. 21, — № 4. — С. 156—158.
2. Заболеваемость детей в возрасте 0—14 лет по основным классам болезней в 2000—2012 гг. (зарегистрировано больных с диагнозом, установленным впервые в жизни) данные Минздрава России, расчет Росстата

[Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat/html>.

3. Петрухин А.С. Неврология детского возраста. М.: Медицина, 2004. — 784 с.
4. Полякова В.Б. Роль состояния ствола головного мозга при определении степени компенсации механизмов регуляции вегетативных функций // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1999. — Т. 90, — № 8. — С. 9—11.
5. Соколова М.Г., Жулев Н.М., Полякова Л.А. Клинико-физиологические и нейровизуализационные аспекты диагностики резидуально-органических расстройств ЦНС перинатального генеза у подростков // Вестник СПбМАПО. — 2010. — Т. 2, — № 3. — С. 16—20.
6. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://base.garant.ru/12191967/>.
7. Davies A.M. The role of neurotrophins in the developing nervous system / A.M. Davies [et al.] // J. Neurobiol. — 1994. — V. 25, — № 11. — P. 1134—1148.
8. Forgie A. In vivo survival requirement of a subset of nodose ganglion neurons for nerve growth factor / A. Forgie [et al.] // J. Neurosci. — 2000. — № 12. — P. 70—76.
9. Slotkin T.A. Targeting of neurotrophic factors, their receptors, and signaling pathways in the developmental neurotoxicity of organophosphates in vivo and in vitro / T.A. Slotkin [et al.] // Brain Res Bull. — 2008. — Vol. 76, — № 4. — P. 24—38.