

Д. С. Додхоев, И. И. Евсюкова,
Ж. Н. Тумасова,
А. В. Арутюнян

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

АКТИВНОСТЬ МОЗГОВОГО ИЗОФЕРМЕНТА КРЕАТИНКИНАЗЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

■ Изучена активность мозгового изофермента креатинкиназы (СК-ВВ) у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). Установлено, что активность СК-ВВ повышена у детей с симметричной формой ЗВУР вследствие хронической плацентарной недостаточности инфекционного генеза.

■ **Ключевые слова:** новорожденный, задержка внутриутробного развития (ЗВУР), мозговой изофермент креатинкиназы (СК-ВВ), центральная нервная система (ЦНС)

В последнее время наблюдается значительный рост частоты рождения детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), у которых в дальнейшем отмечается отставание психомоторного развития [4, 5]. Поэтому разработка методов оценки тяжести поражения ЦНС для своевременной коррекции и контроля за эффективностью терапии является актуальной задачей. Известно, что при тяжелом повреждении клеток мозга вследствие хронической гипоксии в ликворе и в плазме повышается уровень активности мозговой фракции креатинкиназы (СК-ВВ) [1, 8], являющейся внутриклеточным ферментом, находящимся в нейронах и астроцитах [11].

Поэтому в настоящей работе мы поставили цель — изучить активность мозгового изофермента креатинкиназы у новорожденных детей с признаками задержки внутриутробного развития в сопоставлении с их клиническим состоянием в раннем неонатальном периоде.

Материалы и методы

Обследовано 36 новорожденных детей, среди которых 28 имели задержку внутриутробного развития и составили основную группу. 22 ребенка были доношенными, 6 родились на 36 неделе беременности.

В зависимости от формы ЗВУР новорожденные были разделены на две подгруппы. В первую вошли 13 детей с асимметричной формой ЗВУР, средняя масса тела $2492,2 \pm 45,6$ г, рост $48,4 \pm 0,4$ см, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов у 11 детей, 6 баллов — у 2.

Вторую группу составили 15 новорожденных с симметричной формой ЗВУР, средний показатель массы $2165,3 \pm 72,0$ г, рост — $45,4 \pm 0,6$ см, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов у 14 детей, 6 баллов — у 1.

Контрольную группу составили 8 доношенных новорожденных, у которых средняя масса составила $3633,8 \pm 111,4$ г, рост — $51,8 \pm 0,3$ см, оценка по шкале Апгар 8 баллов. Внутриутробное развитие, рождение детей и ранний неонатальный период протекали без осложнений.

Клиническое состояние новорожденных оценивали в динамике в сопоставлении с результатами лабораторных исследований (клинический анализ крови, показатели кислотно-основного состояния, показатели антирадикальной активности и общей антиокислительной активности и т. п.). Учитывали результаты НСГ, ЭКГ, Эхо-КГ и рентгенографических исследований, а также микробиологических и вирусологических обследований, включавших выявление грамотрицательной и грамположительной флоры, микоплазм, хламидий, вирусов простого герпеса, цитомегалии. Тяжесть нарушений функций ЦНС оценивали по табл. 1.

Для оценки соответствия гестационному возрасту постурального, пассивного и активного тонуса, а также рефлекторных ре-

Таблица 1

Шкала оценки неврологического статуса новорожденного ребенка

Признаки \ Баллы	0	1	2
Сон	N	Беспокойный (но в терапии не нуждается)	Необходимо введение лекарств
Сосательный рефлекс	N	Сосет (но норму не высасывает)	Не сосет (вскармливание через зонд)
Тонус	N	Умеренно снижен или повышен	Скованность или атония
Тремор	Нет	Легкий тремор (рук)	Резкий тремор (рук, бодборода, ног)
Спонтанная двигательная активность	N	Снижена или повышена	Отсутствует
Срыгивания	Нет	Умеренно	Значительно

Таблица 2

Показатели активности общей креатинкиназы, ее сердечного и мозгового изоферментов у новорожденных детей с различными формами ЗВУР

Группы детей \ Показатели		Общая СК (Ед/л)	СК-МВ (Ед/л)	СК-ВВ (Ед/л)
Основная группа	1 подгруппа	709,6 ± 196,4	142,3 ± 50,8	12,1 ± 2,8
	2 подгруппа	669,9 ± 205,9	81,4 ± 15,3	11,2 ± 3,3
Контрольная группа		480,3 ± 77,7	77,5 ± 15,2	8,2 ± 0,7

Примечание: достоверность различий между показателями у детей основной и контрольной групп $p > 0,05$.

акций использовали таблицы С. Amiel-Tisson (1974) и S.A. Dargassies (1974).

Выделяли равномерное отставание формирования функций ЦНС и диссоциированную задержку, когда формирование рудиментарных безусловных рефлексов отстает в большей степени по сравнению с развитием познотонических реакций.

У всех новорожденных в первые 6–12 часов проводили забор венозной крови для определения общей активности креатинкиназы и ее сердечного изофермента (СК-МВ) в сыворотке с применением диагностических наборов «Konelab» (Финляндия). Метод идентификации изоферментов СК основан на определении В-субъединиц и использования поликлональных антител к М-СК мономеру фермента, которые полностью ингибируют активность мышечной (СК-ММ) изоформы и на половину активность сердечной (СК-МВ) изоформы фермента. Этот подход позволяет исследовать также активность мозгового (СК-ВВ) изофермента креатинкиназы [1, 12].

Полученные данные обрабатывали с использованием статистического пакета SPSS 8.0 на персональном компьютере Intel Celeron 850. Достоверность различий средних величин определяли с помощью непараметрического Т-критерия Вилкоксона.

Результаты исследований и обсуждение

Результаты исследований показали, что уровень активности общей креатинкиназы, ее сердечной и мозговой фракций в основной группе новорожденных с ЗВУР достоверно не отличался от таковых значений у детей контрольной группы. Можно лишь отметить значительный разброс индивидуальных значений показателей, особенно выраженный у детей с симметричной формой ЗВУР (табл. 2).

Столь большой диапазон значений активности СК-ВВ у детей основной группы был обусловлен различной перинатальной патологией, причиной которой являлись неблагоприятные условия внутриутробного развития в результате нарушения маточно-плацентарного кровотока и в ряде случаев внутриутробного инфицирования. Так, в 57,1% случаев имелась патологическая незрелость плаценты, в 71,4% — хроническая плацентарная недостаточность, причем в 35% случаев инфекционного генеза.

Среди детей основной группы у 11 диагностирована внутриутробная инфекция (ВУИ) различной этиологии, у 3 — нарушение мозгового кровообращения (НМК) различной степени тяжести. Даже у тех новорожденных, у которых не была выявлена ВУИ, и оценка по шкале Апгар

Таблица 3

Показатели активности общей креатинкиназы, ее сердечного и мозгового изоферментов у новорожденных детей с различной степенью задержки формирования познотонических и рефлекторных реакций

Группы детей		Показатели	Общая СК (Ед/л)	СК-МВ (Ед/л)	СК-ВВ (Ед/л)
Основная группа	нет задержки (n=9)		576,6 ± 143,7	57,9 ± 7,4	6,8 ± 1,4
	равномерная задержка (n=13)		834,1 ± 289,0	145,9 ± 52,0	14,6 ± 3,9
	диссоциированная задержка (n=6)		540,3 ± 108,3	108,7 ± 36,6	12,3 ± 5,1
Контрольная группа			480,3 ± 77,7	77,5 ± 15,2	8,2 ± 0,7

Примечание: достоверность различий между показателями у детей основной и контрольной групп $p > 0,05$.

Таблица 4

Показатели активности общей креатинкиназы, ее сердечного и мозгового изоферментов у новорожденных детей с внутриутробной инфекцией

Группы детей		Показатели	Общая СК (Ед/л)	СК-МВ (Ед/л)	СК-ВВ (Ед/л)
Основная группа	ВУИ (n=11)		741,1 ± 224,1	169,2 ± 61,7	15,8 ± 4,7
	без ВУИ (n=17)		654,2 ± 190,0	71,1 ± 9,6	8,8 ± 1,7
Контрольная группа			480,3 ± 77,7	77,5 ± 15,2	8,2 ± 0,7

Примечание: достоверность различий между показателями у детей основной и контрольной групп $p > 0,05$.

была более 7 баллов, наблюдалась неврологическая симптоматика различной степени тяжести по типу гипервозбудимости или угнетения функций ЦНС. По данным НСГ исследования, у всех детей отмечался перивентрикулярный отек различной степени выраженности; кровоизлияний не было. Наиболее выраженные изменения имелись у тех новорожденных, у которых задержка морфологического развития сочеталась с отставанием формирования функций ЦНС. Поэтому мы провели анализ активности СК-ВВ в зависимости от степени задержки формирования познотонических и рефлекторных реакций (табл. 3).

Из таблицы видно, что у детей с задержкой формирования функций ЦНС имелась тенденция к высоким значениям активности креатинкиназы и ее изоферментов.

Далее из основной группы мы выделили детей с внутриутробной инфекцией и установили, что при наличии больших индивидуальных колебаний показателей прослеживалась отчетливая тенденция к повышению почти в 2 раза показателей сердечной и мозговой фракций креатинкиназы (табл. 4).

Таким образом, анализ показал, что дети с задержкой формирования функций ЦНС и с наличием внутриутробной инфекции имеют более высокие значения активности СК-ВВ, чем здоровые дети.

Учитывая результаты индивидуального анализа мы выделили среди детей основной группы 12 новорожденных, у которых значения активности СК-ВВ превышали 9,6 Ед/л ($M+2m$ у детей

контрольной группы). Средний показатель активности СК-ВВ составил $20,9 \pm 3,6$ Ед/л против $8,2 \pm 0,7$ Ед/л в норме ($p=0,005$). Все дети имели симметричную форму ЗВУР, средняя масса — $2344,2 \pm 85,1$ г, рост — $47,3 \pm 0,6$ см. У матерей этих детей беременность протекала с многократно повторяющейся угрозой прерывания, у 5 из них она осложнилась гестозом. У всех осложнении беременности явилась хроническая субкомпенсированная или декомпенсированная плацентарная недостаточность. В трех случаях беременность закончилась операцией кесарева сечения. Только три ребенка родились в легкой асфиксии (оценка по Апгар 6 баллов), у остальных детей состояние было удовлетворительным (по Апгар — 7–8 баллов). Тем не менее у всех детей отмечалась задержка формирования познотонических и рефлекторных реакций (у 7 симметричная задержка и у 2 — диссоциированная), и длительно текущая неврологическая симптоматика по типу угнетения функций ЦНС. У всех детей по данным НСГ исследования длительно сохранялись (более 7 дней) очаги гиперэхогенности в перивентрикулярных областях. У 5 выявлена внутриутробная инфекция: в 2 случаях цитомегаловирусной, по одному случаю уреаплазменной, стрептококковой и неясной этиологии. У этих детей отмечалось повышенное количество тромбоцитов по сравнению с их уровнем у остальных детей основной группы — $370,7 \pm 35,7 \times 10^9/\text{л}$ против $254,1 \pm 22,1 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,014$.

Таким образом, результаты исследований показали, что активность СК-ВВ повышена у детей с симметричной формой ЗВУР вследствие

хронической плацентарной недостаточности и наличия внутриутробной инфекции.

Примером могут служить сведения о течении раннего неонатального периода у доношенного мальчика Х-д, который родился от 2-й беременности, 1-х родов. Масса тела ребенка 2840 г, рост ребенка 51 см, т.е. имеется резкий недостаток массы для данной длины тела — гипотрофия III степени. Во время беременности у матери были частые обострения хронического пиелонефрита и с 34 недель отмечено появление и нарастание признаков гестоза, лечение которого было неэффективным, в связи с чем при сроке 37/38 недель была произведена операция кесарева сечения.

Результаты исследования последа показали патологическую незрелость плаценты, значительные циркуляторные нарушения и инфаркты, воспалительные изменения (децидуит), признаки хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности.

Ребенок родился в состоянии легкой асфиксии (оценка по шкале Апгар 6 через 5 минут 7 баллов). Уже с первых часов отмечалась неврологическая симптоматика (синдром угнетения функций ЦНС), которая сохранялась вплоть до 15 дня жизни. Имелась диссоциированная задержка формирования познотонических и рефлекторных реакций. По данным НСГ были выявлены одиночные кисты и длительно (до 7 дня жизни) сохраняющийся отек перивентрикулярной области.

Наряду с этим у ребенка диагностирована внутриутробная пневмония, подтвержденная результатами рентгенологического обследования, и гастропатия. В крови ребенка до 4 дня жизни сохранялся лейкоцитоз (до $19,5 \times 10^9/\text{л}$) нейтрофильного характера, тромбоцитоз (до $556 \times 10^9/\text{л}$). На основании клинико-лабораторных данных был выставлен диагноз ВУИ, которая явилась причиной задержки внутриутробного развития.

Исследование активности общей креатинкиназы выявило ее снижение — 380,9 Ед/л (норма $480,3 \pm 77,7$ Ед/л), но увеличение активности сердечного — 280,6 Ед/л (норма $77,5 \pm 15,2$ Ед/л) и мозгового изоферментов — 36,8 Ед/л (норма $8,2 \pm 0,7$ Ед/л), что можно считать маркером поражения мозговой ткани вследствие инфекции и длительной гипоксии.

В литературе мы не встретили данных, касающихся исследований активности СК-ВВ у новорожденных детей с ЗВУР. Однако имеются указания на повышение этого показателя у новорожденных детей с поражением ЦНС, в связи с чем предлагается использовать его как маркер тяжести поражения ЦНС [6, 10]. Такой

же точки зрения придерживаются авторы, исследовавшие активность СК-ВВ у плодов с дисацетической фетопатией и с гемолитической болезнью [3]. Вместе с тем другие исследователи не выявили существенных изменений активности СК-ВВ у новорожденных с поражением ЦНС даже в тех случаях, когда было диагностировано внутрижелудочковое кровоизлияние [7, 9].

Мы полагаем, что повышение активности СК-ВВ имеет место только в тех случаях, когда ребенок страдает с ранних сроков внутриутробного развития при плацентарной недостаточности, причиной которой является нарушение формирования нейроэндокринной и иммунной систем последа. Судя по результатам нашей работы, это может наблюдаться при наличии у беременной хронической персистирующей инфекции, являющейся в ряде случаев источником инфекции у плода. Кроме того, внутриутробное развитие в условиях хронической гипоксии ведет к изменению свойств и структуры клеточных мембран. Так, наши исследования показали, что у детей с ЗВУР, перенесших хроническую гипоксию и внутриутробную инфекцию, резко снижена проницаемость эритроцитарных мембран и их сорбционная способность, что свидетельствует о нарушении функции рецепторного аппарата клеток и мембраносвязанных компонентов. В условиях реоксигенации после рождения это способствует быстрому развитию апоптоза клеток и увеличению активности мозгового изофермента креатинкиназы [2].

Таким образом, полученные данные дают основания предлагать оценку активности СК-ВВ в качестве дополнительного критерия тяжести поражения мозга ребенка и эффективности проводимого лечения.

Литература

1. Арутюнян А.В., Павлова Н.Г., Константинова Н.Н. и др. Биохимические маркеры нарушения развития мозга // Нейрохимия. — 1996. — Т. 13, № 3. — С. 187–193.
2. Доджов Д.С., Евсюкова И.И., Байбородов Б.Д. Проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов у новорожденных, перенесших гипоксию // Педиатрия. — 2000. — № 1. — С. 101–102.
3. Русина Е.И. Функциональные и биохимические нарушения развития ЦНС плода при сахарном диабете I типа у матери и Rh-сенсibilизации: Дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1997. — 138 с.
4. Самсыгина Г.А., Дементьева Г.М., Талалаев А.Г. Зрелость плода и новорожденного: современное состояние и прогноз // Педиатрия. — 1999. — № 5. — С. 4.
5. Ширяева Т.Ю., Логачев М.Ф., Розанова Г.Н. Современные представления о задержке внутриутробного развития / Лекции по актуальным проблемам педиатрии. (Под редакцией Демина В.Ф., Ключникова С.О.): — М.: РГМУ. — 2000. — С. 167.
6. Amato M., Huppi P., Gambon R. Serum creatine-kinase-BB concentration in very low birth weight babies with

- posthemorrhagic ventricular dilatation // *Brain Dev.* — 1992. — Vol. 14, № 4. — P. 226–229.
7. *Lavoigne A., Jeannot E., Claeysens S., Fessard C., Matray F.* Creatine kinase and isoenzymes in full-term newborn and premature infants // *Ann. Biol. Clin.* — 1985. — Vol. 43, N 6. — P. 875–877.
 8. *Pavlova N.G., Konstantinova N.N., Arutjunyan A.V.* Functional and Biochemical criteria for investigation of Brain Development Disorders // *Int. J. Devel. Neuroscience.* — 1999. — Vol. 17, N 8. — P. 839–848.
 9. *Sweet D.G., Bell A.H., McClure G., Wallace I.J., Shields M.D.* Comparison between creatine kinase brain isoenzyme (CKBB) activity and Sarnat score for prediction of adverse outcome following perinatal asphyxia // *J. Perinat. Med.* — 1999. — Vol. 27, N 6. — P. 478–483.
 10. *Ulrich S., Weiss E., Berle P., Picard-Maureeau A.* Brain-specific creatine kinase (CKBB) in umbilical cord blood. A prognostic parameter in chronic intrauterine hypoxia? // *Z. Geburtshilfe Perinatol.* — 1992. — Vol. 196, № 6. — P. 261–265.
 11. *Worley G., Lipman B., Gewolb I.H. and other.* Creatine kinase brain isoenzyme: relationship of cerebrospinal fluid concentration to the neurologic condition of newborns and cellular localization in the human brain // *Pediatrics* — 1985. — Vol. 76, N 1. — P. 15–21.
 12. *Wu A.H.B. et al.* Evaluation and comparison of immunoinhibition and immunoprecipitation methods for differentiating MB and BB macroforms of creatine kinase isoenzymes in patients and healthy individuals // *Clin. Chem.* — 1982. — Vol. 29. — P. 2017–2023.
- **The summary:** The CK-BB activity in neonates with intrauterine growth retardation (IUGR) was investigated and the results were compared to their clinical condition in early neonatal period. The results of the study have shown that the CK-BB activity was increased in neonates with symmetric IUGR and in the presence of chronic placental insufficiency of infectious genesis.
- **Key words:** newborn (or neonates), intrauterine growth retardation (IUGR), brain band of creatine kinase (CK-BB), central nervous system (CNS)