

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616–053.2

**Ю.Ю. Попова, В.А. Желев, Е.В. Михалев,
Г.П. Филиппов, С.В. Барановская,
С.П. Ермоленко**

E-mail: Julka123@mail2000.ru

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ГОУ ВПО Сибирский государственный
медицинский университет Росздрава, г. Томск

В настоящее время успехи неонатологии значительно повысили возможности выхаживания глубоко недоношенных детей и сократили уровень летальности, в то же время проблема ранней диагностики и определения прогноза состояния у детей группы риска по развитию тяжелых гипоксических поражений ЦНС приобрела еще большую актуальность [2, 3, 4, 5, 7]. Неврологическая картина у новорожденных детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС во многом зависит от степени зрелости мозга, тяжести его повреждения, сопутствующих заболеваний [1, 4, 9]. При этом клиническая картина не всегда отражает истинную тяжесть состояния и степень поражения ЦНС, поэтому остается актуальной проблема поиска маркеров поражения нервной ткани для оценки степени тяжести поражения ЦНС [1, 2, 5, 6].

Одним из перспективных в этом направлении методов является определение нейроспецифических белков (НСБ). Нейроспецифические белки – это белки, которые являются тканеспецифическими для нервной системы и гистогенетически относятся к нейроэпителиальной ткани, т.е. нейронам и глиальным компонентам нервной системы [1, 5, 14]. По данным литературы, увеличение концентрации нейронспецифической енолазы (НСЕ) в сыворотке крови может служить маркером повреждения клеточных мембран нейронов головного мозга [1, 2, 7].

НСЕ является маркером цитоплазмы и дендритов нейронов, участвует в процессах гликолиза и считается одним из наиболее специфичных показателей их повреждения. В норме в сыворотке крови присутствует в незначительных количествах – от 2 до 5 нг/мл. [5] Установлено, что изоферменты енолазы представляют собой димеры и существуют в 5 молекулярных формах: $\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\alpha\gamma$, $\gamma\gamma$. Изофермент $\alpha\alpha$ обнаружен в больших количествах в печени, $\beta\beta$ – в скелетных мышцах, $\gamma\gamma$ -енолаза или НСЕ – в нейронах, нейроэндокринных клетках [2, 5, 12, 15]. При неврологических заболеваниях отмечается выход нейроспецифических изоферментов из поврежденных клеток мозга в ликвор, что позволяет при повышении в нем содержания НСЕ выяснить глубину и интенсивность структурно-функциональных и деструктивных нарушений цитомембран в ЦНС [2, 5, 6, 15].

Есть мнение, что при тяжелых гипоксически-ишемических поражениях ЦНС развивается некроз клеток, при поражениях меньшей тяжести смерть клеток происходит по типу апоптоза [7]. К наименее изученным вопросам, несмотря на их актуальность, относится роль нейротрофических и ростковых факторов в нарушении функций ЦНС. Ростковые факторы относятся к наиболее серьезным физиологическим ингибиторам запрограммированной гибели клеток. Они снижают концентрацию эффекторов апоптоза или их активность до безопасного уровня, активируют антиапоптотические факторы (например, такие, как ген Bcl-2 и др.) [7, 10, 11, 13].

Особый интерес представляет взаимосвязь между содержанием НСБ и уровнем нейротрофического обеспечения. По литературным данным, именно оно будет определять альтернативный выбор между генетическими программами апоптоза и апоптозной защиты [12]. В основном с уменьшением апоптоза связывают нейропротективное действие фактора роста нервов (ФРН), фактора роста, выделенного из мозга (BDNF), инсулиноподобных факторов роста [9].

В литературе отсутствуют сведения об уровне нейротрофической обеспеченности у недоношенных детей с гипоксическим поражением ЦНС, а также не определена степень его влияния на динамику показателей НСБ. Полученные данные могли бы быть использованы как показатели тяжести повреждения ЦНС.

Целью работы было изучение сывороточной концентрации нейронспецифической енолазы (НСЕ) и нейротропного фактора роста нервов (BDNF) у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 102 недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС с 2004 по 2006 гг. Гестационный возраст детей составлял от 27 до 37 недель, масса тела при рождении

колебалась в пределах 890–2820 г, из них 32 новорожденных III–IV степени недоношенности (**основная группа**), 48 детей со II степенью недоношенности (**I группа сравнения**) и 22 ребенка с I степенью недоношенности (**II группа сравнения**).

Критериями для включения детей в обследуемые группы являлось: отсутствие во время беременности клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о течении инфекционного процесса; отсутствие генетической патологии; отсутствие врожденных пороков развития по данным клинического осмотра и инструментальных методов обследования; отсутствие клинических и лабораторных признаков TORCH-синдрома у новорожденных; отрицательные показатели неспецифических признаков воспаления в общем анализе крови и биохимических показателях; отсутствие клинических признаков местной гнойно-воспалительной патологии. В **группу контроля** вошли 20 доношенных новорожденных, имевших I-IIa группу здоровья. Взятие проб крови у детей контрольной группы осуществляли при проведении необходимых анализов в стационаре по показаниям (общий анализ крови, биохимический анализ крови).

Всем новорожденным проводилось общеклиническое обследование, нейросонография (НСГ), рентгенография головы и шейного отдела позвоночника. Кроме того, всем пациентам проводили биохимический анализ крови с определением содержания НСЕ и фактора роста нервов (BDNF) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на 5-е-7-е сутки жизни и в 1 месяц. Забор крови производился из локтевой вены в объеме 2 мл.

По степени тяжести поражения ЦНС новорожденные распределились следующим образом: **основная группа** – 28 новорожденных с тяжелым поражением ЦНС, 4 детей со средней степенью поражения; **I группа сравнения** – 33 ребенка с тяжелым поражением ЦНС, 15 недоношенных новорожденных со средней степенью поражения ЦНС, **II группа сравнения** – 10 детей с тяжелым поражением ЦНС, 12 недоношенных новорожденных со средней степенью поражения ЦНС. В дальнейшем в процессе нашего исследования дети были разделены на 2 группы по степени тяжести поражения ЦНС. В первую группу вошли недоношенные дети с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС (71 ребенок). Вторую группу составили новорожденные с гипоксическим поражением ЦНС средней степени тяжести (31 ребенок).

Средний возраст матерей во всех обследованных группах статистически значимо не различался и составил $27,2 \pm 1,4$ лет с индивидуальными колебаниями от 17 до 39 лет. При этом в группе глубоко недоношенных новорожденных статистически значимо чаще встречались матери старше 30 лет (25%, $p < 0,05$). Во всех группах наблюдения у матерей отмечался высокий удельный вес соматических заболеваний, осложненное течение беременности и родов. Среди причин, осложнивших течение беременности, наиболее часто

регистрировались гестоз второй половины и угроза прерывания как на ранних, так и на поздних сроках беременности.

Клинический диагноз всем детям был выставлен на основании данных анамнеза, динамической оценки неврологического и соматического статусов, нейросонографических данных и показателей люмбальной пункции. Тяжесть состояния недоношенных новорожденных была обусловлена неврологической симптоматикой.

В клинической картине гипоксических поражений ЦНС у глубоко недоношенных новорожденных основной группы одним из ведущих синдромов являлся синдром угнетения, который составил 100%. Новорожденные этой группы были адинамичны, физиологические рефлексы у них резко угнетены, отмечались тремор, клonusы стоп. Судорожный синдром отмечался у 4 (14,2%) детей, внутричерепная гипертензия – у 2 (7,1%), повышенная нервно-рефлекторная возбудимость – у 4 (14,2%) новорожденных. У детей этой группы наиболее частыми (71,5%) были внутричерепные кровоизлияния в полости желудочков и паренхиму мозга.

В неврологическом статусе детей I группы сравнения при рождении и в 1-ю неделю жизни тяжесть состояния определялась выраженным угнетением 30 (90,9%) безусловных рефлексов, снижением спонтанной двигательной активности, общей мышечной гипотонией. У 15,1% ведущими были признаки повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, судорожный синдром наблюдался у 6 (12,5%).

Неврологические нарушения у детей II группы сравнения в остром периоде проявлялись клиническими синдромами: повышенной нервно-рефлекторной возбудимости – у 5 (22,7%), общего угнетения – у 14 (63%), внутричерепной гипертензии – у 6 (27,2%), судорожным – у 1 (4,5%) и синдромом вегетовисцеральных дисфункций – у 17 (77,2%).

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.6.0). Проверка нормальности распределения выборок проводилась с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Статистическая значимость различия для зависимых и независимых выборок между двумя средними оценивалась по t-критерию Стьюдента. Анализ зависимости признаков проводился с помощью расчета и оценки значимости непараметрического коэффициента корреляции Спирмана. Различия между средними величинами в сравниваемых группах считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении динамики концентрации НСЕ, BDNF в сыворотке крови у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС нами были получены следующие результаты.

Таблица 1

Показатели нейронспецифической енолазы и фактора роста нервов в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС в неонатальный период (M±m)

Показатели	Контрольная группа n=20	Основная группа n=32	Первая группа сравнения, n=48	Вторая группа сравнения, n=22
5-е – 7-е сутки жизни				
НСЕ мкг/л	0,089±0,02	0,698±0,07***	0,575±,31***	0,317±0,07*
BDNF мкг/л	24,06±2,06	34,57±4,61	31,86±3,71	31,35±4,16
Один месяц				
НСЕ мкг/л	0,061±0,01	0,872±0,24***	0,363±0,18**	0,170±0,07
BDNF мкг/л	11,16±1,57	24,16±3,87*	31,37±3,57**	32,36±2,06**

Примечание: различия с контролем статистически значимы: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,01$; основная группа – недоношенные III-IV степени, первая группа сравнения – недоношенные II степени, вторая группа сравнения – недоношенные I степени, НСЕ – нейронспецифическая енолаза, BDNF – нейротропный фактор роста

Наиболее высокие показатели НСЕ и BDNF на пятый день жизни наблюдались в группе детей с III-IV степенью недоношенности (табл. 1). Содержание НСЕ и BDNF в сыворотке крови у детей основной группы составляло соответственно $0,698\pm0,07$ и $34,57\pm4,61$ мкг/л и в 7,8 и 1,4 раза превышало значения контрольной группы ($p<0,001$). В возрасте одного месяца у новорожденных этой группы отмечалось увеличение концентрации НСЕ в среднем до $0,872\pm0,24$ мкг/л, и выявлялось снижение BDNF в 1,2 раза по сравнению с 5-м-7-м днями жизни.

В I и II группах сравнения у недоношенных новорожденных регистрировались более высокие концентрации НСЕ по сравнению с контрольной группой, но ниже, чем в основной группе детей в 1,2 и 2,2 раза соответственно. В группе глубоконедоношенных новорожденных на 5-е-7-е сутки жизни отмечались более высокие показатели BDNF по сравнению с детьми в группах сравнения, но статистически значимых различий между группами не отмечалось. В возрасте одного месяца в группах сравнения у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС регистрировалось снижение значений НСЕ в 1,8 раза. При этом содержание BDNF сохранялось на высоком уровне и было статистически значимо выше, чем у детей контрольной группы ($p<0,01$). Снижение содержания НСЕ с сохранением высокого уровня BDNF у большинства детей совпадало с улучшением у них неврологического статуса.

Высокие показатели BDNF у детей контрольной группы в ранний неонатальный период обусловлены, по-видимому, реакцией головного мозга на окислительный стресс при рождении. В возрасте одного месяца у здоровых новорожденных отмечалось снижение показателей НСЕ и BDNF в 1,4 и 2,2 раза соответственно ($p<0,001$).

Таким образом, у глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС отме-

чались наиболее высокие показатели НСЕ на 5-е-7-е сутки жизни и в 1 месяц и наиболее низкие показатели BDNF в возрасте одного месяца.

Нами проведено изучение динамики НСЕ и BDNF в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести поражения ЦНС у глубоконедоношенных новорожденных на 5-е-7-е сутки жизни и в один месяц (табл. 2).

Было выявлено, что наиболее высокие показатели НСЕ и BDNF в сыворотке крови определялись у новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС. На 5-е-7-е сутки жизни содержание НСЕ и BDNF в сыворотке крови у новорожденных этой группы составило $0,797\pm0,056$ и $33,57\pm3,06$ мкг/л соответственно, что в 8,9 и 1,4 раза превышало значения группы контроля. В возрасте одного месяца содержание НСЕ и BDNF в сыворотке крови снизилось в 1,5 и 1,4 раза соответственно по сравнению с предыдущим периодом, но данные показатели статистически значимо превышали аналогичные данные группы контроля ($p<0,001$).

У новорожденных со средней степенью поражения ЦНС на 5-е-7-е сутки жизни показатели НСЕ составили $0,459\pm0,09$ мкг/л и были статистически значимо выше контрольных значений ($p<0,05$), а концентрация BDNF статистически значимо не различалась с контрольной группой детей и составляла $30,38\pm1,02$ мкг/л. Показатели НСЕ к концу неонатального периода снизились в 2,5 раза по сравнению с 5-ми-7-ми сутками жизни ($0,180\pm0,044$ мкг/л) и статистически значимо не различались с аналогичными показателями детей группы контроля. Содержание BDNF в сыворотке крови у детей данной группы в один месяц сохранялось на высоком уровне и было статистически значимо выше по сравнению с контролем ($p<0,05$). Следует отметить, что высокие концентрации BDNF в сыворотке крови сопровождались положительной динамикой неврологического статуса.

Таким образом, результаты исследований показали, что у глубоко недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС отмечались наиболее высокие концентрации нейроспецифических белков на протяжении всего неонатального периода. При этом в группе глубоко недоношенных новорожденных концентрация НСЕ к одному месяцу жизни возрастала, а уровень BDNF снижался по сравнению с детьми в группах сравнения. У новорожденных групп сравнения показатели НСЕ снижаются к одному месяцу жизни, а концентрация BDNF сохраняется на высоком уровне, что сопровождается уменьшением клинических проявлений гипоксического поражения ЦНС, положительной динамикой неврологических симптомов. По-видимому, это связано с тем, что ростковые факторы оказывают наиболее сильное трофическое влияние на все основные процессы жизнедеятельности нейронов и относятся к физиологическим ингибиторам запрограммированной гибели клеток. Аналогичная динамика прослеживается у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС тяжелой и средней степени тяжести. У детей со средней тяжестью поражения ЦНС концентрация BDNF остается высокой, а показатели НСЕ снижаются, что может свидетельствовать о снижении деструктивных процессов нейронов и улучшению клинических проявлений в возрасте одного месяца. У новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС содержание BDNF в 1,2 раза ниже по сравнению с группой детей со средней тяжестью поражения ЦНС.

Проведенный корреляционный анализ показал, что содержание фактора роста нервов не зависело от срока гестации, массы и длины тела при рождении. Концентрация НСЕ в один месяц зависела от массы и длины тела при рождении, срока гестации, оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах ($r = -0,34$; $p < 0,01$, $r = -0,27$; $p < 0,01$, $r = -0,32$; $p < 0,01$, $r = -0,33$; $p < 0,01$ соответственно). Концентрация BDNF в сыворотке в один месяц прямо коррелировала с оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах ($r = 0,25$; $p < 0,05$) во всех группах

наблюдения: чем ниже была оценка по Апгар, тем ниже регистрировались показатели нейротрофина.

Выявлены выраженные положительные взаимосвязи между тяжестью перенесенной гипоксии и содержанием НСЕ в сыворотке крови. Так, наиболее высокие показатели НСЕ на 5-е-7-е сутки жизни и в 1 месяц были зарегистрированы у новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС. Следует отметить, что в группе глубоко недоношенных новорожденных (основная группа) на 5-е-7-е сутки жизни выявлена прямая корреляционная зависимость между хронической внутриутробной гипоксией плода (ХВГП) и концентрацией НСЕ в сыворотке крови ($r = 0,63$ $p < 0,01$). Это свидетельствует о том, что повышение НСЕ в сыворотке крови зависит перенесенной плодом гипоксии.

Выявлены корреляционные зависимости нейроспецифических маркеров с такими патологическими симптомами, как гиперестезия ($r = 0,28$; $p < 0,05$ – для НСЕ), снижение мышечного тонуса ($r = -0,36$, $p < 0,05$ для НСЕ и $r = 0,42$; $p < 0,001$ для BDNF) и спонтанной двигательной активности ($r = 0,33$, $p < 0,01$ для НСЕ), гипертензионно-гидроцефальным синдромом ($r = -0,32$, $p < 0,01$ для НСЕ и $r = 0,37$, $p < 0,01$ для BDNF), синдромом угнетения ($r = 0,31$, $p < 0,01$ для НСЕ), синдромом возбуждения ($r = 0,36$, $p < 0,01$ для BDNF), которые являются признаками поражения ЦНС и, по-видимому, являются наиболее диагностически значимыми в клинической диагностике гипоксических поражений центральной нервной системы.

Нами выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи в возрасте одного месяца между концентрацией BDNF и гипертензионно-гидроцефальным синдромом ($r = -0,61$, $p < 0,05$) у недоношенных I степени. Таким образом, чем ниже уровень BDNF, тем более выражен гипертензионно-гидроцефальный синдром.

Установлено, что высоким концентрациям НСЕ в сыворотке крови на 5-е-7-е сутки жизни соответствовало высокое содержание НСЕ в возрасте одного

Таблица 2

Показатели нейронспецифической енолазы и фактора роста нервов в сыворотке крови у недоношенных новорожденных в зависимости от степени тяжести ГИЭ в неонатальный период (M±m)

Показатели	Контрольная группа n=20	Тяжелое поражение ЦНС n=71	Поражение ЦНС средней степени тяжести, n=31
5-е-7-е сутки жизни			
НСЕ мкг/л	0,089±0,02	0,797±0,056***	0,459±0,092*
BDNF мкг/л	24,06±2,06	33,5±3,06	30,38±1,02
Один месяц			
НСЕ мкг/л	0,061±0,01	0,519±0,084***	0,180±0,044
BDNF мкг/л	11,16±1,57	24,38±1,08*	28,2±2,06*

Примечание: по сравнению с группой контроля * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$, НСЕ – нейронспецифическая енолаза, BDNF – нейротропный фактор роста; ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия

месяца ($r=0,50$; $p<0,01$). Это свидетельствует о том, что чем тяжелее гипоксическое поражение ЦНС, тем выше будет уровень НСЕ в сыворотке крови. Во всех группах наблюдения отмечалась прямая корреляционная зависимость между показателями НСЕ на 5-е-7-е сутки жизни и содержанием BDNF в возрасте одного месяца ($r=0,25$; $p<0,5$). В данном случае повышение BDNF является благоприятным прогностическим признаком, так как он снижает концентрацию эффекторов апоптоза и их активность до безопасного уровня.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о прогностической значимости клинических характеристик при рождении (срок гестации, ХВГП, оценки по шкале Апгар) и биохимических показателей в сыворотке крови (концентрации НСЕ, BDNF) в оценке степени поражения ЦНС.

Несомненный интерес представляет изучение взаимосвязи нейроспецифических белков в сыворотке крови в зависимости от характера морфологических изменений головного мозга, и, следовательно, степени тяжести его поражения. Нами были проанализированы корреляционные взаимосвязи между содержанием НСЕ в сыворотке крови и данными НСГ в возрасте одного месяца. Полученные результаты показали, что во всех группах недоношенных новорожденных концентрация НСЕ имеет прямую зависимость с наличием внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ), ($r=0,33$, $p<0,01$, $r=0,27$, $p<0,05$ соответственно). В группе глубоконедоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями с 5-го-7-го дней жизни отмечались более высокие показатели НСЕ по сравнению с детьми, у которых по данным ультразвукового исследования отмечался перивентрикулярный отек (ПВО). Наиболее высокие показатели НСЕ были выявлены у детей с ВЖК, но статистически значимых различий между группами не отмечалось. В один месяц у детей с ВЖК III степени сохранялась тенденция к повышению концентрации НСЕ, которая была статистически значимо выше, чем у детей с перивентрикулярным отеком ($p<0,01$).

Таким образом, у глубоконедоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями отмечались более высокие показатели нейроспецифических белков (НСЕ) по сравнению с детьми, у которых был выявлен перивентрикулярный отек. Эти данные позволяют рекомендовать показатели НСЕ в качестве дополнительного критерия оценки степени тяжести поражения ЦНС.

Выявлена отрицательная корреляционная зависимость в группе глубоконедоношенных между концентрацией BDNF и наличием ВЖК и ПВЛ ($r=-0,48$, $p<0,01$, $r=-0,49$, $p<0,05$ соответственно), то есть, чем ниже уровень нейротрофина, тем большая вероятность тяжелого поражения головного мозга. Наиболее низкие показатели BDNF были выявлены у

детей с ВЖК и ПВЛ, но статистически значимых различий между группами не отмечалось. В один месяц у детей с ВЖК III степени сохранялась тенденция к снижению концентрации BDNF, но статистически значимых различий с детьми, у которых отмечались перивентрикулярный отек, не было выявлено.

Таким образом, у глубоконедоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями и перивентрикулярной лейкомаляцией отмечается снижение нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови по сравнению с детьми в группах сравнения, что свидетельствует о более тяжелом поражении тканей головного мозга в данной группе детей. Эти данные позволяют рекомендовать показатели BDNF в качестве дополнительного критерия оценки степени тяжести поражения ЦНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные показали, что комплексное определение уровня НСЕ и BDNF в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с гипоксическими поражениями ЦНС может быть использовано в клинической неонатологии в качестве информативного для диагностики тяжести поражения и ближайшего прогноза заболевания, а также отдаленного прогноза развития у детей органических форм поражения ЦНС. Внедрение результатов таких исследований в практику должно способствовать построению наиболее адекватной патогенетической терапии неврологических нарушений у детей и предупреждению их осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баканов М.И. Креатинкиназа-BB и нейронспецифическая енолаза в церебральной жидкости у новорожденных детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы / Баканов М.И., Алатырцев В.В., Подкопаев В.Н. // Педиатрия. - 1999. - № 2. - С. 4-8.
2. Баканов М.И. Клинико-диагностическое значение енолазы и основного белка миелина у новорожденных с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС / Баканов М.И., Алатырцев В.В., Гончарова О.В., Дидманидзе Т.Д. и др. // Российский педиатрический журнал. - 2003. - № 4. - С. 19-23.
3. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология / Барашнев Ю.И. - М.: Трида-Х, - 2001. - 640 с.
4. Барашнев Ю.И. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства / Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Панов В.О., Волобуев В.С. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - № 4. - С. 41-46.
5. Володин Н.Н. Изменение содержания нейроспецифических белков нейронспецифической енолазы, лейцин-аминопептидазы и цитокина фактора некроза опухолей α у детей с перинатальным поражением ЦНС / Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Хачатрян А.В., Хохлов А.П., Навасардянц Д.Г. // Педиатрия. - 1998. - № 5. - С. 15-19.
6. Володин Н.Н. Перинатальная медицина: проблемы, пути и условия их решения // Педиатрия. - 2004. - № 5. - С. 18-23.

7. Голосная Г.С. Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании исходов перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных / Голосная Г.С. // Педиатрия.- 2005. – № 3. – С. 30-35.
9. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы / Крыжановский Г.Н. Руководство. – М. – Медицина. – 1997. – 352 с.
10. Сергеев П.В. Молекулярные механизмы реализации начальных этапов глюкокортикоид-индуцированного апоптоза тимоцитов / Сергеев П.В., Духанин А.С., Патрашев Д.В., Никитин В.Б. // Иммунология. – 2000. – №3. – С. 18 – 21.
11. Шерстнев В.В. Нейротрофические факторы и аутоантитела к ним как молекулярные префакторы нарушений функции мозга. /В.В. Шерстнев, М.А. Грудень, В.И. Скворцова, В.А. Таболин // Акушерство и гинекология.- 2002. – №2. – С. 48-51.
12. Evans E., Skalak R. Mechanics and thermodynamics of biomembrane. / Boca Raton: CRC Press. – 1980. -241 p.
13. Ellis R.E. Yuan J.Y., Horvitz H.R. Mechanisms and function of cell death / Ann. Rev.cell.Biol. – 2001. –V.7 – P. 663-667.
14. Hack. Fanoroff A. Outcomes of children of extremely low birth weight and gestational age in the 1990s. // Seminars in neonatology. - №5. - 2000. – P. 89-106.
15. Hill A., Volpe J.J. Perinatal asphyxia: clinical aspects / Clin. Perinatol. – 1989. – V.16, № 2. – P. 435-457.

CHARACTERISTICS OF NEUROSPECIFIC MARKERS IN PREMATURE NEWBORNS HAVING HYPOXIC INJURY OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

**Yu.Yu. Popova, V.A. Zhelev, Ye.V. Mikhalev,
G.P. Filippov, S.V. Baranovskaya, S.P. Yermolenko**

SUMMARY

Dynamic clinical-biochemical study of content of neuron-specific enolase and apoptosis inhibitor – brain-derived neurotrophic factor (BDNF) – in blood serum of 102 premature neonates with different gestational age and various severity of hypoxic lesion of CNS was performed using method of immune-enzyme analysis. It was determined that these indices may be used as additional criteria of early diagnosis and an estimation of perinatal lesions of CNS severity. Dynamics of content of neuron-specific enolase and brain-derived neurotrophic factor depends on severity of perinatal hypoxia.