

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС У ПОДРОСТКОВ

И. Ю. Серикова^{1,2}, Е. Н. Воробьева¹, Г. И. Шумахер¹

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России
(г. Барнаул)

²КГБУЗ «Детская городская больница № 5» (г. Барнаул)

Целью работы являлось выявление лабораторных маркеров отдаленных последствий перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) у подростков. В работе представлены результаты обследования 120-ти подростков в возрасте 11–16 лет с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС. Изучены жалобы, анамнез, неврологический статус пациентов, содержание в сыворотке крови белка S100 и нейронспецифической енолазы — маркеров повреждения мозговой ткани. Обнаружено достоверное повышение содержания белка S100 у лиц с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС.

Ключевые слова: подростки, белок S100, нейронспецифическая енолаза, нейроспецифические белки, перинатальное поражение ЦНС.

Серикова Ирина Юрьевна — аспирант кафедры нервных болезней с курсом неврологии и рефлексотерапии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», заведующая дневным стационаром для детей с заболеваниями нервной системы КГБУЗ «Детская городская больница № 5», г. Барнаул, e-mail: serikowairina@mail.ru

Воробьева Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», e-mail: elenavorobyova@yandex.ru

Шумахер Григорий Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с курсом неврологии и рефлексотерапии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», e-mail: prof064@mail.ru

Введение. Перинатальные поражения головного мозга составляют 60–80 % в структуре заболеваний нервной системы в детском возрасте, 40–50 % среди всех этиологических факторов — гипоксия-ишемия мозга [1, 6]. Перинатальная гипоксия, оказывая дестабилизирующее влияние на высшие вегетативные центры, приводит к различным

вегетативным дисфункциям. Ведущую роль в дальнейшей дезадаптации и инвалидизации детей оказывают церебральные поражения, берущие начало в перинатальном периоде [1].

Перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) могут протекать волнообразно, манифестируя часто в критические периоды постнатального развития [6]. Первый год жизни ребенка и подростковый период занимают одно из первых мест по напряженности происходящих в организме морфофункциональных перестроек [8]. Клиническая картина отдаленных последствий перинатального поражения ЦНС у подростков чрезвычайно вариабельна, она проявляется неврозоподобными состояниями (цефалгии, энурез, заикание, тики), вегетативными расстройствами и нарушением поведения на фоне микроочаговой неврологической симптоматики [9].

Для нервно-психических расстройств, возникающих под влиянием перинатальных факторов, характерно отсутствие прогрессирования и регрессиентность течения при нетяжелых повреждениях мозга [3]. Этому способствуют явления репарации, компенсации, которые свойственны детскому организму. Однако легкие резидуально-органические расстройства могут переходить в состояния резидуально-органической недостаточности, приводящих к развитию ряда заболеваний.

Клиническая картина и данные традиционных методов исследования не всегда отражают истинную тяжесть состояния, степень поражения ЦНС и дальнейший прогноз развития заболевания. Это обосновывает потребность в поиске лабораторных маркеров отдаленных последствий перинатального поражения ЦНС у подростков с целью своевременного вмешательства в патологический процесс, восстановления нормальной деятельности нервной системы и снижения инвалидизирующих последствий. В последнее время все больше внимания привлекает лабораторная диагностика, включающая определение нейронспецифических белков (НСБ) — биологически активных молекул, специфичных для нервных тканей и выполняющих функции, характерные для нервной системы [2]. Проведенные исследования позволили установить увеличение концентраций НСБ в сыворотке крови и ликворе в результате повреждений ЦНС различного генеза: травмы, ишемии, гипоксии, а также при дегенеративных процессах [2, 4, 5, 9, 10]. Результаты исследований свидетельствуют, что иммуноферментный скрининг НСБ позволяет оценить степень повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и глубину патологических изменений, происходящих в нервной системе.

Основным маркером повреждения нервной ткани является нейронспецифическая енолаза (NSE), внутриклеточный фермент ЦНС, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения (в нейронах головного мозга и периферической нервной ткани) и единственный известный в настоящее время общий маркер всех дифференцированных нейронов. При заболеваниях, сопряженных с непосредственным вовлечением нервной ткани в патологический процесс, качественные и количественные определения этого белка в спинномозговой жидкости или сыворотке крови дают ценную информацию о степени выраженности повреждений нейронов и нарушениях общей целостности гематоэнцефалического барьера, постишемического повреждения мозга [2, 5, 9, 10].

Нейроглиальный белок S100 — кальций-связывающий протеин, специфичный для нервной ткани, впервые описанный Б. В. Моором в 1965 году, вырабатывается и выделяется глиальными и шванновскими клетками ЦНС [2, 4, 10]. Белок S100, характерный для астроцитарной глии, способен связывать кальций и оставаться в растворенном состоянии в насыщенном растворе сульфата аммония. Является ранним НСБ в формирующемся мозге и отражает степень его повреждения.

В связи с этим целью исследования явилось выявление лабораторных маркеров отдаленных последствий перинатального поражения ЦНС у подростков.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе неврологического отделения КГБУЗ «Городская детская клиническая больница № 5» г. Барнаула. Обследованы 120 подростков (62 девочки и 58 мальчиков) в возрасте 11–15 лет, которые были госпитализированы в городское детское неврологическое отделение. Наблюдение пациентов начиналось с подробного анализа перинатального анамнеза. Все обследованные были рождены доношенными и имели легкую анте- и/или интранатальную патологию, имели оценку по шкале Апгар в 6–9 баллов. Анамнестические данные обследуемых подростков документально подтверждались выпиской из роддома.

При отборе пациентов для исследования критериями исключения являлись возраст младше 11 и старше 16 лет; черепно-мозговая травма, нейроинфекции в анамнезе; инвалидизирующие последствия перинатальных поражений головного мозга, грубая соматическая патология. Контрольную группу составили 30 подростков. Критериями отбора детей в контрольные группы являлись отсутствие активных жалоб при целенаправленном опросе детей и (или) их родителей; при клинико-неврологическом исследовании у них не определялись признаки органического поражения нервной системы, данные медицинской документации не содержали информацию о патологии перинатального периода, воспалительных и травматических заболеваниях нервной системы. Исследование было одобрено Этическим комитетом, от каждого пациента получено информированное согласие. На 2-м этапе исследования подростков основной группы разделили на 2 подгруппы: 1-я подгруппа (55 человек) — подростки сотягощенным перинатальным анамнезом, имеющие оценку по шкале Апгар 8–9 баллов на первой минуте, 2-я подгруппа — (65) человек — дети, при рождении имеющие оценки по шкале Апгар 6–7 баллов на первой минуте.

Уровень NSE — высокоспецифичного маркера повреждения нейронов и нейроглиального белка S100 — определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи наборов соответственно: «Ником «CanAg NSE EIA» и «CanAg S-100 EIA» фирмы «CanAg Diagnostics» (Швеция) согласно инструкции производителя. Данный метод является твердофазным, неконкурентным, основанным на использовании двух видов мышинных моноклональных антител, специфически распознающих два разных эпитопа молекулы S100, без перекрестной реактивности с другими формами белка S100 и двух различных антигенных детерминант в молекуле НСЕ. Результаты ИФА учитывали фотометрически на фотометре «Stat Fax» 1904+ (США).

Результаты исследований. В качестве нормальных величин использовали данные, указанные фирмой-разработчиком, верхней границей нормальных величин считали концентрацию белка S100 — 90,0 нг/л, NSE — 13,0 мкг/л. У подростков контрольной группы уровень S100 ($96,05 \pm 8,3$ нг/л) и NSE ($9,1 \pm 0,9$ мкг/л) был в пределах нормальных величин. В основной группе отмечалось достоверное увеличение белка S100 ($150,4 \pm 8,1$ нг/л) при неизменном уровне NSE ($8,6 \pm 0,5$ мкг/л).

Следующим этапом исследования было изучение связи между уровнем НСБ у подростков и степенью гипоксии при рождении. Белок S100 в первой ($129,9 \pm 9,12$ нг/л) подгруппе достоверно ниже, чем белок S100 во второй ($159,8 \pm 11,8$ нг/л) подгруппе и достоверно выше, чем белок S100 в контрольной ($96,05 \pm 8,3$ нг/л) группе. Белок S100 во второй ($159,8 \pm 11,8$ нг/л) подгруппе достоверно выше, чем белок S100 в контрольной ($96,05 \pm 8,3$ нг/л) группе. Уровень NSE достоверно не различается между пациентами первой ($8,7 \pm$

0,9 мкг/л) и второй ($8,5 \pm 0,6$ мкг/л) подгрупп и контрольной ($9,1 \pm 0,9$ мкг/л) группы и не выходит за границы референтных значений.

Обсуждение результатов. Проведенное исследование показывает, что у подростков с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС имеется повышение уровня белка S100 — маркера повреждения шванновских и глиальных клеток. Концентрация белка S100 также выше в подгруппе подростков, которые имели при рождении более низкую оценку по шкале Апгар. Повышение уровня NSE-маркера повреждения нейронов не отмечается у данной категории подростков.

Выводы. Определение показателя уровня НСБ может быть использовано для ранней диагностики развития возможных осложнений, так как лабораторные показатели опережают изменения, определяемые инструментальными методами обследования. Кроме того, белок S100 позволяет проводить оценку прогноза течения и исхода заболевания, осуществить мониторинг лечения пациента.

Список литературы

1. Барашнев Ю. И. Ключевые проблемы перинатальной неврологии / Ю. И. Барашнев // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С. 51–54.
2. Березин В. А. Специфические белки нервной ткани / В. А. Березин, Я. В. Белик. — Киев : Наукова думка, 1990. — С. 264.
3. Булахова Л. А. Детская психоневрология / Л. А. Булахова, С. Н. Зинченко, О. М. Саган. — Киев, 2001. — С. 496.
4. Изменение уровня белка S-100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС / Г. С. Голосная, А. С. Петрухин, К. А. Маркевич, О. Е. Трифонова // Педиатрия. — 2004. — № 1.
5. Карякина Г. М. Нейронспецифическая енолаза как индикатор поражения мозговой ткани при ишемических инсультах / Г. М. Карякина, М. В. Надеждина, М. А. Хинко // Неврол. вестн. — 2007. — Т. 39, № 1. — С. 41–44.
6. Пальчик А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. — СПб. : Питер, 2001. — С. 224.
7. Скворцов И. А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии / И. А. Скворцов, Н. А. Ермоленко. — М. : МЕД-пресс-информ, 2003. — С. 368.
8. Халецкая О. В. Минимальные дисфункции мозга в детском возрасте : методическое пособие для студентов и врачей / О. В. Халецкая, В. М. Трошин. — Н. Новгород, 1995. — С. 36.
9. Иммуноферментный анализ нейронспецифической енолазы на основе моноклональных антител в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при нервно-психических заболеваниях / В. П. Чехонин, О. И. Гурина, И. А. Рябухин [и др.] // Рос. психиатр. журн. — 2000. — № 4. — С. 15–19.
10. Protein S100, neu-ron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients / K. J. Lamers, P. Vos, M. M. Verbeek [et al.] // Brain Res. Bull. — 2003. — Vol. 15. — P. 261–264.

LABORATORY MARKERS OF REMOTE CONSEQUENCES OF CNS PERINATAL AFFECTION AT TEENAGERS

I. Y. Serikova^{1,2}, E. N. Vorobyova¹, G. I. Shumakher¹

¹*SBEI HPE «Altai State Medical University of Ministry of Health» (Barnaul c.)*

²*RSBHE «Children municipal hospital № 5» (Barnaul c.)*

The purpose of the research was identification of laboratory markers of the remote consequences of perinatal affection of central nervous system (CNS) at teenagers. The results of inspection of 120 teenagers at the age of 11–16 years with the remote consequences of CNS perinatal affection are presented in the work. Complaints, anamnesis, neurologic status of patients, S100 protein and neurospecific enolase — markers of cerebral tissue damage — content in blood serum are studied. Reliable rising of S100 protein content at persons with remote consequences of CNS perinatal affection is revealed.

Keywords: teenagers, S100 protein, neurospecific enolase, neurospecific proteins, CNS perinatal affection.

About authors:

Serikova Irina Yurevna — post-graduate student of nervous illnesses chair with course of neurology and reflexotherapy of FAT & PDD at SBEI HPE «Altai State Medical University of Ministry of Health», head of day hospital for children with diseases of nervous system at RSBHE «Children municipal hospital № 5», e-mail: serikowairina@mail.ru

Vorobyova Elena Nikolaevna — doctor of medical sciences, professor of biochemistry and CLD chair at SBEI HPE «Altai State Medical University of Ministry of Health», e-mail: elenavorobova@yandex.ru

Schumacher Grigory Iosifovich — doctor of medical sciences, professor, head of of nervous illnesses chair with course of neurology and reflexotherapy of FAT & PDD at SBEI HPE «Altai State Medical University of Ministry of Health», e-mail: prof064@mail.ru

List of the Literature:

1. Barashnev Y. I. Key problems of perinatal neurology / Y. I. Barashnev // Obstetrics and gynecology. — 2007. — № 5. — P. 51-54.
2. Berezin V. A. Specific proteins nervous tissue / V. A. Berezin, Y. V. Byelik. — Kiev: Naukova dumka, 1990. — P. 264.
3. Bulakhova L. A. Children's psychoneurology / L. A. Bulakhova, S. N. Zinchenko, O. M. Sagan. — Kiev, 2001. — P. 496.
4. Change of S-100 protein level at newborns with CNS perinatal hypoxemic affection / G. S. Golosnaya, A. S. Petrukhin, K. A. Markevich, O. E. Trifonova // Pediatrics. — 2004. — № 1.

5. Karyakina G. M. Neurospecific enolase as the indicator of affection of cerebral tissue at ischemic strokes / G. M. Karyakina, M. V. Nadezhdina, M. A. Hinko // *Nevrol. bulletin.* — 2007 . — V. 39, № 1. — P. 41-44.
6. Palchik A. B. Anoxic — ischemic encephalopathy of newborns / A. B. Palchik, N. P. Shabalov. — SPb. : St. Petersburg, 2001. — P. 224.
7. Skvortsov I. A. Progress of nervous system at children in norm and at pathology / I. A. Skvortsov, N. A. Ermolenko. — M: MED — press inform, 2003. — P. 368.
8. Khaletskaya O. V. The minimum dysfunctions of brain at children's age: methodical guidance for students and doctors / O. V. Khaletskaya, V. M. Troshin. — N. Novgorod, 1995. — P. 36.
9. The enzyme immunoassay of neurospecific enolase on the basis of monoclonal antibodies at psychological diseases in assessment of permeability of hematoencephalic barrier / V. P. Chekhonin, O. I. Gurin, I. A. Ryabukhin [etc.] // *Rus. psychiatrist. журн.* — 2000 . — № 4. — P. 15-19.
10. Protein S100, neu-ron-specific enolase (NCE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAR) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients / K. J. Lamers, P. Vos, M. M. Verbeek [et al.] // *Brain Res. Bull.* — 2003. — Vol. 15. — P. 261–264.