

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) в ранней диагностике внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных детей

Г.С.Голосная¹, А.С.Петрухин¹, А.А.Терентьев¹, А.Б.Дуленков²

¹Российский государственный медицинский университет, Москва;

²Городская клиническая больница №7, Москва

Изучались изменения концентрации нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) у 75 новорожденных с гестационным возрастом от 25 до 42 нед, перенесших тяжелую внутриутробную гипоксию и асфиксию в родах. Все дети были рождены женщинами с неблагоприятным соматическим, гинекологическим и акушерским анамнезом. Пациенты были разделены на четыре группы, соответственно с изменениями, обнаруженными при нейросонографии: I – новорожденные с повышением перивентрикулярной эхогенности; II – новорожденные с перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ); III – новорожденные с внутрижелудочковым кровоизлиянием (ВЖК); IV – новорожденные с сочетанным поражением (ВЖК + ПВЛ). Контрольную группу составили здоровые доношенные ($n = 10$) и недоношенные ($n = 10$) новорожденные без поражения ЦНС. Концентрацию BDNF определяли в первые 48 ч и на 3–5-е сут жизни, методом иммуноферментного анализа. Выявлено, что у детей I-й группы содержание BDNF по сравнению с контрольной группой в первые сут увеличивалось в 1,5–2 раза, затем несколько снижалось. У новорожденных с внутрижелудочковым кровоизлиянием (III группа) отмечалось резкое увеличение значений первой пробы на BDNF (в среднем, до 4 раз), затем ее снижение. Наиболее низкие значения сывороточной концентрации BDNF, отмечавшиеся у новорожденных детей с ишемическими и сочетанными поражениями, к 3–5 сут увеличивались по сравнению с исходными данными в 3–4 раза. Таким образом, низкие и крайне высокие значения уровня BDNF являются прогностически неблагоприятными для формирования структурных поражений головного мозга у новорожденных группы риска.

Ключевые слова: внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, недоношенность, асфиксия, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF)

The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in early diagnostics of intraventricular hemorrhages and periventricular leukomalacia in neonates

G.S.Golosnaya¹, A.S.Petrukhin¹, A.A.Terentyev¹, A.B.Dulenkova²

¹Russian State Medical University, Moscow;

²Municipal Clinical Hospital No 7, Moscow

The authors studied changes of the concentration of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in 75 neonates of a gestational age from 25 to 42 weeks, with a history of heavy intrauterine hypoxia and intranatal asphyxia. All infants were born by women with unfavorable somatic, gynecological and obstetric anamnesis. The patients were divided into four groups according to the changes revealed by neurosonography: I – neonates with increased periventricular echogenicity; II – neonates with periventricular leukomalacia (PVL); III – neonates with intraventricular hemorrhage (IVH); IV – neonates with the combined affection (IVH + PVL). The control group comprised healthy full-term ($n = 10$) and preterm ($n = 10$) neonates without CNS affections. The BDNF concentration was detected during the first 48 hrs and on the 3 to 5th day of life using the ELISA method. It was found that in infants from group I the BDNF content increased 1.5–2-fold during the first day, then slightly decreased in comparison with the control group. In neonates with intraventricular hemorrhage (group III), a sharp increase of the values of the first BDNF test (up to 4-fold, on the average), then its decrease was detected. The lowest values of the serum concentration of BDNF, observed in neonates with ischemic and combined affections, increased 3–4-fold by the 3 to 5th day as compared with the initial values. Therefore, the lowest and extremely highest values of the BDNF level are prognostically unfavorable and indicative of the formation of structural cerebral affections in neonates from the risk group.

Key words: intraventricular hemorrhages, periventricular leukomalacia, prematurity, asphyxia, brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

Структурные повреждения головного мозга у новорожденных детей, к которым относятся перивентрикулярная лейкомаляция и внутрижелудочковые кровоизлияния, остаются ведущими причинами перинатальной смертности и тяжелого неврологического дефицита у выживших. Частота этих нарушений и их медицинская и социальная значимость обуславливают пристальное внимание специалистов к данной проблеме [1–4].

Частота пери-интравентрикулярных кровоизлияний колеблется от 31 до 55% в зависимости от гестационного возраста ребенка, но в случаях тяжелой асфиксии в родах и, особенно, в сочетании с проведением искусственной вентиляции легких возрастает до 70% [5, 6].

Перивентрикулярная лейкомаляция встречается в среднем у 9,2% новорожденных с гестационным возрастом менее 32 нед, однако при аутопсии обнаруживается в 25–75% случаев. В 50–70% случаев она сочетается с пери-интравентрикулярным кровоизлиянием. Эти повреждения мозга могут быть выявлены и независимо друг от друга [7, 8].

Основным рутинным методом диагностики поражения мозга у новорожденных и детей раннего возраста, как известно, является нейросонография (НСГ). Но нейровизуализация гипоксически-ишемических поражений в ранние сроки не всегда дает возможность прогнозировать их дальнейшее развитие. У недоношенных новорожденных при исследовании часто выявляется повышенная эхогенность перивентрикулярных областей. Изучение нейроспецифических белков, как высокочувствительных маркеров повреждения мозговой ткани, дает дополнительные возможности для диагностики постгипоксических изменений головного мозга, а также для прогноза раннего и отдаленного развития детей, отбора групп риска по возникновению неврологических нарушений впоследствии и контроля за проводимой терапией. Важным преимуществом иммунохимического определения уровня нейроспецифических белков в биологических жидкостях (плазма крови, цереброспинальная жидкость) по сравнению с другими методами диагностики являются: высокая чувствительность, точность и малые количества (0,2–0,5 мл) материала, необходимого для исследования. Диагностически значимые изменения уровня этих белков в ликворе и сыворотке крови появляются значительно раньше, чем те повреждения, которые можно выявить любыми другими доступными методами инструментального обследования [9–12]. В перинатальной неврологии еще мало изучены процессы, происходящие в клетках нервной ткани под влиянием гипоксии, не рассмотрена полностью роль структурных и нейротрофических факторов.

Нейротрофины – это регуляторные белки нервной ткани, которые синтезируются в ее клетках, оказывая наиболее сильный трофический эффект на все основные процессы их жизнедеятельности. Они действуют локально в месте высвобождения и особенно интенсивно индуцируют ветвление

дендритов (арборизацию) и рост аксонов (спрутинг) в направлении клеток-мишеней. Синаптический спрутинг, обеспечивающий «реусиление» существующих нейрональных токов и образование новых полисинаптических связей, обуславливает пластичность нейрональной ткани и формирует механизмы, участвующие в восстановлении нарушенных неврологических функций [13, 14]. Главное предназначение нейротропных факторов – защита нейронов от апоптоза. Факторы роста поддерживают жизнь нейронов, которые в их отсутствие не могут существовать [15, 16]. Фактор роста, выделенный из головного мозга – BDNF (нейротрофический фактор головного мозга), имеет следующие основные мишени: холинергические нейроны лобной доли, гипоталамус, нейроны коры головного мозга, система механорецепторов, мотонейроны, нейроны вестибулярных и слуховых ядер, а также реснитчатого ганглия. Показано, что этот фактор воздействует на рост, метаболизм и внутреннюю структуру этих клеток.

Целью нашей работы было изучение динамики изменения сывороточной концентрации нейроспецифического белка BDNF, у новорожденных различного гестационного возраста, перенесших тяжелую гипоксию-ишемию мозга и угрожаемых по развитию перивентрикулярной лейкомаляции и пери-интравентрикулярных кровоизлияний

Пациенты и методы

Под нашим наблюдением находилось 75 детей в гестационном возрасте от 25 до 42 нед и массой тела при рождении от 890 до 4630 г. Мальчиков было 44, девочек – 31. Дети были разделены на 4 группы в соответствии с изменениями, обнаруженными при нейросонографии:

- I – новорожденные, у которых на НСГ отмечалось повышение перивентрикулярной эхогенности, от умеренной до выраженной, обозначаемой в протоколах знаками (++) и (+++) соответственно ($n = 30$);
- II – новорожденные с перивентрикулярной лейкомаляцией ($n = 15$);
- III – новорожденные с внутрижелудочковыми кровоизлияниями ($n = 15$);
- IV – новорожденные с сочетанием внутрижелудочкового кровоизлияния и перивентрикулярной лейкомаляции ($n = 15$).

Контрольная группа (20 новорожденных) была представлена доношенными ($n = 10$) и недоношенными ($n = 10$) детьми без поражения ЦНС. Дети контрольной группы наблюдались в стационаре по поводу транзиторных метаболических расстройств и соматической патологии. Взятие проб крови у этих детей осуществлялось при проведении необходимых анализов по показаниям (биохимические и клинические анализы крови).

Все дети I–IV групп родились у матерей с отягощенным течением беременности и родов. Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составила у них: 1–4 балла – у 35, 5–7 баллов – у 29; 7–8 баллов – у 11 детей. Все новорожденные имели признаки тяжелого перинатального гипоксического поражения ЦНС, которое было диагностировано на основании данных анамнеза, оценки динамики неврологического статуса и нейросонографического обследования. Основными клиническими проявлениями были: угнетение

Для корреспонденции:

Голосная Галина Станиславовна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры нервных болезней педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета

Адрес: 117869, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (095) 290-1672

Статья поступила 28.05.2004 г., принята к печати 30.05.2005 г.

ЦНС (68 новорожденных), судороги (25 детей), кома (4 ребенка). Отмечалось сочетание синдромов: у 1/3 новорожденных с угнетением ЦНС наблюдались судороги. При развитии комы судорожный синдром отмечался у 2 новорожденных из 4. Тяжесть состояния детей была обусловлена комплексом различных сопутствующих патологических процессов: внутриутробная пневмония, синдром дыхательных расстройств, гемолитическая болезнь, нарушение водно-электролитного баланса. Тяжесть дыхательной недостаточности обусловила необходимость проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с первых часов жизни 58 (77,3%) новорожденным, причем у половины из них в первые 5 мин жизни. Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии осуществлялся на 1–3 сут жизни. Длительность ИВЛ составила в среднем 7, максимально 32 сут.

Забор проб крови для определения сывороточной концентрации нейроспецифического белка BDNF производился при поступлении в отделение реанимации в первые 48 ч и на 3–5 сут жизни. Полученную сыворотку в объеме 0,5 мл замораживали и хранили при температуре – 20°C не более 2 мес.

Для определения сывороточного содержания BDNF использовалась тест-система фирмы «R&D» (Великобритания), принцип которой основан на количественном иммуноферментном анализе сэндвичевого типа. Моноклональные антитела к этому белку нанесены в ячейки микропланшета. Стандарты и образцы вносятся в ячейки, и присутствующий в них нейроспецифический белок связывается с антителами. Вторые антитела к нему, меченые ферментом, вносятся в ячейки. Последующая промывка удаляет несвязанный конъюгат антител с ферментом, после чего в ячейки вносится раствор ферментного субстрата, интенсивность цвета окраски которого пропорциональна концентрации BDNF, связавшегося на первом шаге анализа. Цветную реакцию останавливают и считывают оптическую плотность ячеек. Определение оптической плотности при длине волны 450 нм производится на микропланшетном анализаторе ANTHOS 2020. Ее значения для этого белка, определенные в контрольной группе, были 1,0–3,9 нг/мл.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе полученных результатов выявилась тенденция к повышению в 1,5–2 раза (по сравнению с контрольной группой) средних значений показателей антигена в первой пробе сыворотки у детей I группы без структурных изменений на НСГ. В табл. 1 и на рис. 1 представлена динамика изменения нейротрофического фактора головного мозга у обследованных новорожденных.

При развитии внутрижелудочкового кровоизлияния (новорожденные III группы) средние показатели 1-й пробы резко возрастают (до 4 раз) и составляют $10,9 \pm 11,77$ нг/мл.

У новорожденных с тяжелым ишемическим (II группа с перивентрикулярной лейкомаляцией) и сочетанным поражением (IV группа – перивентрикулярная лейкомаляция + внутрижелудочковые кровоизлияния) уровень нейротрофического фактора в сыворотке значительно снижается и практически одинаков в обеих группах ($0,53 \pm 0,42$ и $0,47 \pm 0,64$ нг/мл соответственно).

Таблица 1. Изменение средних значений концентрации BDNF в сыворотке крови (нг/мл) у новорожденных в зависимости от результатов нейросонографии

Статистические показатели	Группа			
	I без структурных изменений	II перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ)	III внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК)	IV сочетанное поражение (ВЖК и ПВЛ)
1 проба				
$M \pm m$	$5,59 \pm 3,16^*$	$0,53 \pm 0,42^{*,**}$	$10,9 \pm 11,77^{*,**}$	$0,47 \pm 0,64^{*,**}$
min-max	0,03–11,7	0,02–1,57	8,2–44,96	0,03–2,4
2 проба				
$M \pm m$	$3,8 \pm 1,73$	$2,87 \pm 1,52$	$6,14 \pm 5,5^{*,**}$	$2,28 \pm 1,96^{**}$
min-max	3,16–9,4	0,1–5,6	4,1–18,2	0,59–3,5

* достоверность различий с показателями контрольной группы ($p < 0,01$);

** достоверность различий с показателями 1-й и 2-й пробы в группе ($p < 0,01$).

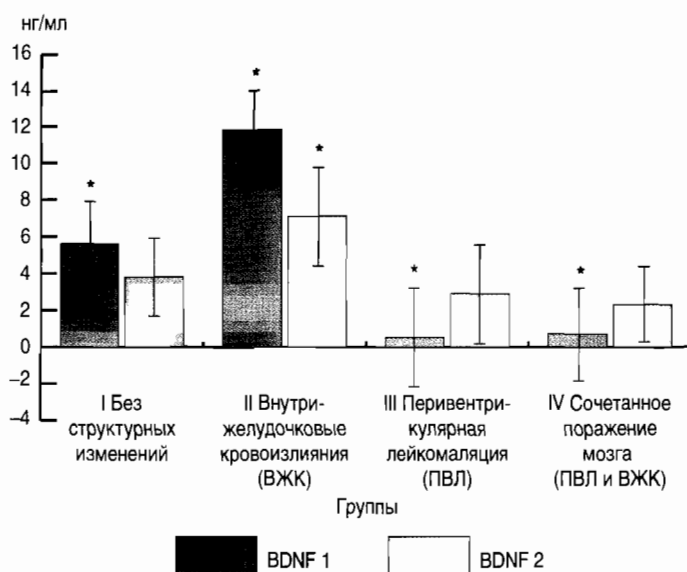


Рис. 1. Динамика изменений средних значений концентрации BDNF (нг/мл) у новорожденных с изменениями головного мозга на нейросонографии.

* достоверность различий с показателями контрольной группы ($p < 0,01$);

BDNF 1 – значения 1-й пробы, нг/мл;

BDNF 2 – значения 2-й пробы, нг/мл.

При изучении динамики значений показателя второй пробы – на 3–5 сут жизни – в первой группе новорожденных (без структурных изменений на НСГ) сывороточная концентрация BDNF, при тенденции к уменьшению, не имеет достоверных различий с показателями 1-й пробы ($p > 0,01$) и равна $3,8 \pm 1,73$ нг/мл.

В III группе с гипоксически-геморрагическим поражением мозга значения концентрации BDNF во 2-й пробе достоверно снижаются по сравнению с 1-й (в среднем на 50%) и составляют $6,14 \pm 5,5$ нг/мл, но увеличены более, чем в 2 раза ($p < 0,01$), по сравнению с таковыми в контрольной группе.

У детей с ишемическими структурными нарушениями и сочетанной формой поражения (перивентрикулярная лейкомаляция + внутрижелудочковые кровоизлияния) сывороточный уровень BDNF увеличивается по сравнению с исходными данными в 4–5 раз ($2,28 \pm 1,96$ нг/мл) и в среднем становится равным его значениям в контрольной группе. Концентрации BDNF 1-й и 2-й проб в этих группах достоверно различаются ($p < 0,01$).

Таблица 2. Средние концентрации BDNF (нг/мл) у новорожденных в зависимости от исхода заболевания

Исход, n	Статистические данные	
	BDNF 1 проба (M ± σ)	BDNF 2 проба (M ± σ)
I группа без структурных изменений на НСГ		
выжившие, 26	5,4 ± 2,9*	4,1 ± 1,7
умершие, 4	3,56 ± 3,5	2,99 ± 1,2
II группа перивентрикулярная лейкомаляция		
выжившие, 10	0,58 ± 0,4*	2,96 ± 1,4
умершие, 5	0,32 ± 0,5*	2,53 ± 2,3
III группа внутрижелудочковые кровоизлияния		
выжившие, 9	11,8 ± 12,3*	6,9 ± 5,5
умершие, 6	5,51 ± 7,2*	1,13 ± 1,4
IV группа ПВЛ + ВЖК		
выжившие, 6	1,76 ± 1,05*	2,95 ± 1,34
умершие, 9	0,25 ± 0,19*	2,18 ± 2,07
II + IV группы ПВЛ + ВЖК, ПВЛ		
выжившие, 16	0,75 ± 0,64*	2,95 ± 1,3
умершие, 14	0,26 ± 0,25*	2,25 ± 2,04

* достоверно ($p < 0,01$) различаются значения (группирующая переменная – результат).

Для изучения различий сывороточной концентрации BDNF в зависимости от исхода (выжившие/умершие) в выделенных группах использовался дисперсионный анализ (ANOVA). При статистической обработке группы II и IV дополнительно объединялись (табл. 2).

Из приведенных в табл. 2 данных видно, что у новорожденных I и III групп, как у выживших, так и у умерших, средний сывороточный уровень BDNF был увеличенным: в первой группе у выживших новорожденных до 2 раз, в группе с внутрижелудочковыми кровоизлияниями в среднем до 4 раз. Возможно, это связано с тем, что у выживших новорожденных последней группы наблюдались 3 детей, сывороточный уровень BDNF у которых был экстремально высоким 22,7; 29,0 и 44,96 нг/мл. В дальнейшем у них отмечался неблагоприятный неврологический прогноз – развитие постгеморрагической окклюзионной гидроцефалии. У умерших новорожденных этой группы в первые сутки отмечались минимальные значения BDNF 0,02 и 0,16 нг/мл.

У детей с ишемическими и сочетанными формами поражения на НСГ (II и IV группы), по сравнению с контрольной группой, наблюдалась тенденция к снижению концентрации BDNF: у выживших от 0,58 до 1,75 нг/мл, а у умерших от 0,25 до 0,32 нг/мл. Именно у последних фиксировались минимальные значения BDNF (0,01 и 0,03 нг/мл). Низкое, практически следовое (0,03 нг/мл первые сут и 0,01 нг/мл на 3–5 сут) содержание BDNF имело место у крайне тяжелых пациентов, впоследствии умерших. Достоверно различаются (группирующая переменная – результат) значения у всех выживших и умерших детей в первые сутки ($p < 0,01$).

При сравнении групп по критерию исхода (выжившие/умершие) был проведен дисперсионный анализ для выявления неблагоприятного влияния различных факторов, в том числе и сывороточной концентрации BDNF. Данные представлены в табл. 3 (указаны только достоверно различающиеся значения).

Из проведенного статистического анализа видно, что достоверно на неблагоприятный исход процесса влияли следующие факторы: изменения на НСГ, длительность искусственной вентиляции легких, внутриутробная гипотрофия,

Таблица 3. Достоверно различающиеся показатели, влияющие на исход заболевания

Факторы, влияющие на исход заболевания	Исход		Достоверность различий, p
	выжившие M	умершие M	
Изменения на НСГ (есть/нет)	+	+	< 0,05
Вес при рождении	2,36	2,02	< 0,05
Длительность ИВЛ	7,7	13,75	< 0,01
Внутриутробная гипотрофия (есть/нет)	–	+	< 0,01
Транспортировка из другого родильного дома (есть/нет)	–	+	< 0,05
BDNF 1 проба	5,59	1,87	< 0,01
BDNF 2 проба	4,4	2,4	< 0,01
Судороги (есть/нет)	+	+	< 0,01
Оценка по Апгар на 1'	3,89	3,18	< 0,05
Оценка по Апгар на 5'	5,9	5,2	< 0,01

Достоверные различия были между переменными при: $p < 0,05$;

M – среднее значение.

транспортировка новорожденного в отделение реанимации из другого родильного дома, судороги, оценка по Апгар на первой и пятой минутах, а также уровень сывороточной концентрации нейротрофина 1 и 2 пробы.

Дополнительно к исследованию сывороточного уровня BDNF в зависимости от нейросонографической картины проводилось сравнение концентрации белка в зависимости от гестационного возраста и оценки по Апгар на 1-й мин. Дети были сравнимы по соматической и неврологической патологии, также по выявленным изменениям на НСГ.

По сроку гестации дети были разделены на 3 группы: до 32, 32–37 и 38–42 нед. Самые высокие значения сывороточной концентрации BDNF были отмечены у доношенных детей, перенесших гипоксию. В первые 48 ч жизни они превышали средние значения у новорожденных с гестационным возрастом менее 37 нед в 2 раза ($p < 0,01$). На 3–5 сут жизни достоверные различия в средних концентрациях белка были отмечены между группами с гестационным возрастом 26–31 и 38–42 нед. Данные представлены в табл. 4.

В зависимости от тяжести перенесенной асфиксии в родах, соответственно, 0–4 балла и 5–8 баллов по шкале Апгар, показатели исследуемого белка у новорожденных с острой тяжелой асфиксией в первые сут жизни были несколько ниже, чем в группе с умеренной, соответственно ($5,6 \pm 1,7$ и $6,27 \pm 1,09$ нг/мл), но по сравнению с контрольной были увеличены более, чем в 2 раза ($p < 0,01$). Средние показатели второй пробы снижались и были равны $4,2 \pm 0,9$ и $3,14 \pm 0,6$ нг/мл, соответственно. Достоверные различия в данных 1-й и 2-ой проб отмечены у новорожденных в группе с оценкой по Апгар 5–8 баллов ($p < 0,01$). Данные представлены на рис. 2.

При проведении корреляционного анализа была выявлена зависимость между тяжестью перенесенной асфиксии и

Таблица 4. Содержание BDNF (нг/мл) в сыворотке крови в зависимости от гестационного возраста

Статистические показатели	I (26–31 нед)	II (32–37 нед)	III (38–42 нед)
1 проба			
M ± m,	4,62 ± 3,02**	4,5 ± 2,7**	8,15 ± 3,4**
min-max	0,9–11,0	0,03–11,7	0,1–44,96
2 проба			
M ± m,	2,91 ± 1,04*	3,9 ± 1,4	5,4 ± 2,5**
min-max	0,01–3,5	0,59–7,8	1,3–18,2

* достоверно отличаются от новорожденных с гестацией 38–42 нед ($p < 0,01$);

** достоверно отличаются от нормативных ($p < 0,01$).

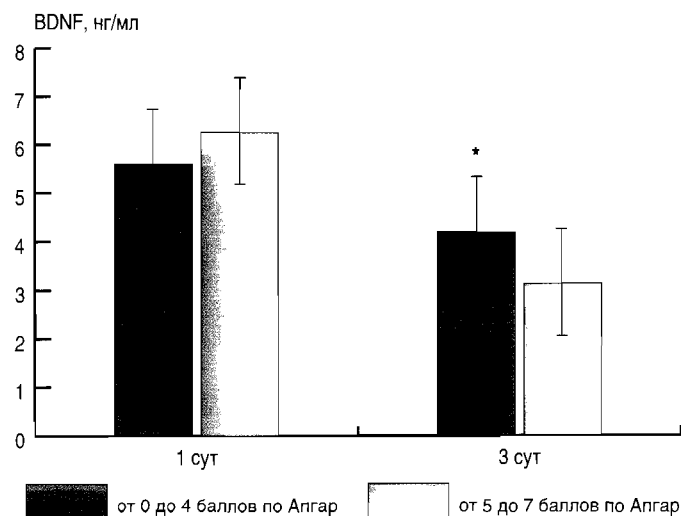


Рис. 2. Изменение показателей среднего уровня сывороточной концентрации BDNF (нг/мл) у новорожденных в зависимости от тяжести перенесенной гипоксии.

* достоверность различий между показателями 1-й и 2-й пробы ($p < 0,01$).

средним сывороточным уровнем BDNF в 1-й пробе. Его уровень в сыворотке крови в первые 48 ч жизни прямо коррелировал с оценкой по Апгар на 1-й мин жизни ($r = 0,78$; $p < 0,05$), то есть чем тяжелее была асфиксия при рождении, тем меньше были значения BDNF.

Прямая корреляционная зависимость была выявлена между сывороточным уровнем BDNF в первые 48 ч жизни с гестационным возрастом и весом при рождении ($r = 0,53$ и $r = 0,67$ соответственно; $p < 0,01$), у доношенных детей значения исследуемого белка были выше, чем у новорожденных до 37 нед гестации.

Обратная зависимость отмечалась между показателями среднего сывороточного уровня BDNF 1-й пробы с формированием структурных изменений внутрижелудочковых кровоизлияний перивентрикулярных лейкомаляции на нейросонографии и судорожными проявлениями ($r = -0,68$ и $r = -0,63$ соответственно; $p < 0,01$). Вероятность развития постгипоксических изменений на НСГ и судорог увеличивалась при низких значениях сывороточной концентрации BDNF.

В качестве иллюстрации приводим клинические примеры:

I. Ребенок П. Родился 10.05.03 у матери 26 лет, страдающей хроническим аднекситом, нейродилуляторной дистонией по гипертоническому типу. Беременность 3-я (1 и 2 – закончились меабортотом), протекала на фоне угрозы прерывания в I-м и II-м триместре и гестоза с 27 нед. Роды 1-е на 28 нед. Гестационный возраст ребенка 28 нед, вес при рождении 1,240 г, рост 38 см, состояние при рождении тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью и поражением ЦНС, оценка по шкале Апгар – 1/4 балла. Пробы крови взяты на 1-е и 3-и сут жизни. Концентрация BDNF была соответственно 5,1 и 0,75 нг/мл. Проведенная на 2-е сут жизни НСГ выявила двустороннее внутрижелудочковое кровоизлияние III степени с геморрагическим инфарктом справа. Ребенок умер на 5-е сут.

II. Ребенок Н. Родился 02.04.03 у женщины 38 лет, страдающей гипертонической болезнью и привычным невынашиванием. Беременность 6-я, роды 2-е, в анамнезе 4 выкиды-

ша. Экстренное кесарево сечение по поводу отслойки нормально расположенной плаценты на 29–30-й нед гестации. Вес при рождении 1,640 г, рост 42 см, гестационный возраст 30 нед. Состояние при рождении тяжелое, оценка по Апгар 4/7 баллов. ИВЛ – с первых суток жизни в течение 5 дней. Концентрация BDNF была определена в 1-е и 4-е сут жизни и составила соответственно 0,5 и 3,8 нг/мл. На нейросонографии на 3-и сут жизни выявлено двустороннее внутрижелудочковое кровоизлияние II степени, выраженное повышение эхогенности перивентрикулярных областей. На 28 сут – диагностирована перивентрикулярная лейкомаляция, кистозная форма.

В настоящее время растет число сообщений, подтверждающих, что гибель нервных клеток при гипоксии-ишемии мозга может происходить как в результате некроза, так и апоптоза, который развивается посредством различных механизмов, одним из которых является депривация факторов роста, и в том числе нейротрофического белка [17, 18].

При одной и той же выраженности повреждения ЦНС по клинической картине и на НСГ в острейшем периоде в дальнейшем у пациентов отмечались различные морфологические изменения и индивидуальные возможности восстановления нарушенных неврологических функций. На основании только клинической симптоматики сложно прогнозировать объем и темпы как нейродегенеративного, так и восстановительного процессов.

При изучении результатов иммуноферментного анализа сывороточного уровня BDNF у новорожденных с перинатальными гипоксическими поражениями мозга установлено, что длительная, предшествующая рождению, хроническая внутриутробная гипоксия в анамнезе, обуславливая нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока, формирует фоновые сосудисто-тканевые процессы, нарушающие целостность гематоэнцефалического барьера и снижающие функциональные и, в первую очередь, трофические возможности нервной ткани.

Дети, испытавшие хроническую внутриутробную гипоксию и острую асфиксию в родах, с морфофункциональной незрелостью и с меньшим гестационным возрастом имеют самое низкое содержание нейротрофического фактора головного мозга, обладающего протективным действием на нервные клетки, и не способны адекватно перенести тяжелый гипоксический стресс. Напротив, у новорожденных с повышенным в 2–3 раза сывороточным содержанием этого фактора в первые сутки, даже при перенесенной тяжелой гипоксии-ишемии мозга, в дальнейшем не всегда формируются структурные изменения ЦНС.

Важным моментом в исследовании сывороточной концентрации BDNF было изменение его уровня при формировании постгипоксических структурных поражений головного мозга.

При развитии внутрижелудочкового кровоизлияния отмечалось значительное увеличение сывороточной концентрации этого белка, что, возможно, объясняется усиленным его синтезом при возникшей необходимости компенсировать развивающиеся изменения нервной ткани. Кроме того, повышение сывороточного уровня BDNF в этом случае может быть вызвано нарушением целостности гематоэнцефалического барьера и выходом этого белка в кровяное русло,

а также разрушением клеточных элементов и высвобождением BDNF при дегрануляции тромбоцитов и свертывании крови.

У новорожденных с перивентрикулярной лейкомаляцией, напротив, уровень сывороточной концентрации BDNF был очень низким, что, вероятно, связано с угнетением функций нервных клеток еще внутриутробно, а также с недостаточностью функционирования рецепторного аппарата клеток, воспринимающих передачу нейротрофина через сложный каскад реакций. Концентрация этого белка в первые сутки жизни была достоверно ниже у детей с меньшим гестационным возрастом, с внутриутробной гипотрофией и имела высокую прямую корреляционную зависимость с формированием структурных постгипоксических изменений на НСГ.

Увеличенный сывороточный уровень BDNF у доношенных новорожденных можно объяснить более зрелой функциональной активностью ЦНС и способностью «включить» защитные механизмы, низкий уровень у недоношенных детей – угнетением нервной системы при гипоксическом поражении.

Таким образом, проведенное исследование выявило, что уровень трофического обеспечения при гипоксии-ишемии влияет на исход процесса. При адекватном его состоянии часто наблюдается уменьшение неврологического дефицита после тяжелого поражения мозга даже при оставшемся морфологическом дефекте, изначально его вызвавшем, что свидетельствует о высокой приспособляемости мозговой функции. Низкий сывороточный уровень BDNF у новорожденных, возможно, является одним из важных моментов в возникновении отсроченных морфологических и функциональных изменений головного мозга вследствие перенесенной гипоксии-ишемии.

Литература

1. Петрухин А.С. Перинатальная неврология. Предмет, задачи и перспективы развития. Материалы 2 съезда РАСПМ. М., 1997; 3–4.
2. Сичинава Л.Г. Перинатальные гипоксические повреждения плода и новорожденного. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1993.
3. Вельтищев Ю.Е., Зелинская Д.И. Детская инвалидность: медицинские и социальные аспекты, меры профилактики. Лекции для врачей. М., 2000; 37.
4. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза цереб-

ральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2001; (1): 9–12.

5. Ватолин К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей. М.: Видар, 1995; 12–34.
6. Volpe J.J. Neurology of the newborns. 3-d Ed. LWW., USA. Boston. 1995; 315–700.
7. Белоусова Е.Б., Никанорова М.Ю., Кешишян Е.С., Малиновская О.Н. Роль перивентрикулярной лейкомаляции в развитии детского церебрального паралича. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2001; (5): 26–32.
8. Gazolli D., Di Lorio R., Marinory E., et. al. S – 100B protein is increased in asphyxiated term infants developing intraventricular hemorrhage. Crit Care Med 2002; 30: 1356–60.
9. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Хачатрян А.В. и др. Изменение содержания нейроспецифических белков нейроспецифической енолазы, лейцин-аминопептидазы и цитокина фактора некроза опухолей α у детей с перинатальным поражением ЦНС. Педиатрия 1998; (5): 15–20.
10. Гурина О. И. Клинико-иммунохимическая оценка нарушений функций гематоэнцефалического барьера у недоношенных детей с перинатальными поражениями ЦНС. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1996; 26.
11. Гурина О.И., Рябухин И.А., Рогаткин С.О. и др. Иммуноферментный анализ уровня глиофибрилярного кислого протеина и антител к нему в оценке перинатальных поражений ЦНС у недоношенных детей. Педиатрия 1995; (3): 15–9.
12. Ефремова Н.М. Роль «отдаленных последствий ишемии» (нейротрофической дисфункции, аутоиммунной и воспалительной реакций) в патогенезе ишемического инсульта. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003; 31.
13. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001; 327.
14. Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. М.: Медицина, 2000; 416.
15. Хаджиева М.Х., Скворцова В.И., Шерстнев В.В. и др. Изучение нейротрофических факторов и аутоантител к ним у больных с хронической ишемией головного мозга. В кн. Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний. СПб., 2000; 341.
16. Штарк М.Б. Мозгоспецифические белки (антигены) и функции нейрона. М., 1989; 319.
17. Гомазков О.А. Апоптоз нейрональных структур и роль нейроспецифических ростовых факторов. Биохимические механизмы эффективности пептидных препаратов. Инсульт 2002; (7): 17–21.
18. Беридзе М.З., Урушадзе И.Т., Шакаришвили Р.Р. Механизмы отсроченной гибели нейронов при острой церебральной ишемии в эксперименте. Инсульт 2001; (3): 35–40.

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

7-й Всемирный конгресс по перинатальной медицине

7th World Congress of Perinatal Medicine
21–24 сентября 2005 г.
Загреб, Хорватия
Оргкомитет: Prof. A. Kurjak
Телефон: 38-113-712-317
Факс: 38-513-745-534
E-mail: wcpm7@net.hr

17-й Международный конгресс по педиатрии

17th International Congress of Pediatrics
29 сентября – 5 октября 2005 г.
Тегеран, Иран
Оргкомитет: Dr. Ali Rabbani
Телефон: 98-216-428-998
Факс: 98-216-923-054
E-mail: pedcong@tums.ac.ir

Европейская конференция по детской гематологии и онкологии

ESH-EHA Euroconference on Paediatric Haematology and Oncology
27–30 октября 2005 г.
Sestri Levante, Italy
Оргкомитет: ESH
Телефон: 33-142-066-540
Факс: 33-142-060-587
E-mail: ghysslain@chu-stlouis.fr