

*Захарова Л.Н., Ковалев В.В., Газиева И.А.*

## Содержание нейротрофического фактора головного мозга у недоношенных новорожденных с гипоксическим повреждением центральной нервной системы при рождении

ФБГУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург

*Zakharova L.N., Kovalev V.V., Gazieva I.A.*

## Contents of the neurotrophic factor of the brain at premature newborns with hypoxemic damage of the central nervous system at the birth

### Резюме

Статья посвящена актуальной проблеме в неонатологии: нейротрофическому фактору как маркеру гипоксического поражения центральной нервной системы у детей с экстремально низкой массой тела.

**Ключевые слова:** нейротрофический фактор головного мозга, дети с экстремально низкой массой тела, гипоксия мозга

### Summary

Article is devoted to an actual problem in a neonatology: to a neurotrophic factor as to a marker of hypoxemic defeat of the central nervous system at children with extremely low mass of a body.

**Keywords:** a neurotrophic factor of a brain, children with extremely low mass of a body, a brain hypoxemia

### Введение

Недоношенные дети с экстремально низкой массой тела занимают особое место среди всех новорожденных. Развитие технологий выхаживания глубоконедоношенных детей привело к снижению летальности и выживанию детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Данная группа новорожденных более восприимчива ко всем возможным осложнениям, свойственным недоношенным. Это тенденция сохраняется как непосредственно в периоде новорожденности, так и после выписки.

Неврологическая картина у новорожденных детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС во многом зависит от степени зрелости мозга, тяжести его повреждения, сопутствующих заболеваний [1, 2]. 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 [3]. В последнее время большое значение придается поиску ранних биомаркеров повреждения головного мозга [4, 5, 6, 7, 8] к числу потенциальных предикторов и маркеров отнесены нейроспецифические белки, в частности нейроспецифический белок S100b, а также различные нейротрофические факторы (НТФ) [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16]. Нейроспецифические белки – это бел-

ки, которые являются тканеспецифическими для нервной системы и гистогенетически относятся к нейроэпителиальной ткани, т.е. нейронам и глиальным компонентам нервной системы [1].

Интерес вызывает выделенный из головного мозга нейротрофический фактор (BDNF), отвечающий за пролиферацию, жизнеспособность и дифференцировку нейронов. Он контролирует экспрессию дофаминовых рецепторов D3, аномалия которой имеется при ряде заболеваний с нарушениями когнитивных функций, что позволяет использовать его в качестве маркера нарушения экспрессии рецепторов [9, 10, 11, 12, 13]. Многочисленными исследованиями на животных была продемонстрирована роль BDNF в эмбриогенезе и постнатальном периоде как фактора дифференцировки, созревания и поддержания выживаемости клеток периферической и центральной нервной системы. В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования явилось определение содержания нейротрофического фактора как маркера тяжести поражения головного мозга у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении.

### Материалы и методы

Основную группу составили 30 детей с ЭНМТ, родившихся в сроке гестации 24 – 28 недель (IV степень недоношенности). Средняя масса тела при рождении па-

ценентов этой группы равнялась  $848 \pm 93,5$  г. Для углубленного анализа особенностей адаптации детей основной группы они были разделены на 2 подгруппы: в первую вошло 5 новорожденных с массой тела 500-750 грамм и во вторую 25 новорожденных с массой тела 751-999 г. Контрольную группу составили 30 условно здоровых доношенных детей, в среднем гестационный возраст составил  $39,0 \pm 1,2$  недель, средняя масса тела при рождении была  $3310 \pm 120,4$  г, длина тела составила  $51,0 \pm 2,0$  см, оценка по шкале Апгар на 1 минуту составила  $7,8 \pm 0,9$  баллов. Всем новорожденным проводилось исследование уровня нейротрофического фактора головного мозга в пуповинной крови, на 7-8-е сутки жизни и в постконцептуальном возрасте 38 недель (ПКВ) методом иммуноферментного анализа. Нейросонография проводилась всем новорожденным основной группы в 1-е сутки жизни, повторно на 7-8 сутки. Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных компьютерных программ Microsoft Excel XP. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью  $t$  - критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Дети основной группы родились в тяжелом состоянии. Сравнительный анализ данных материнского анамнеза у новорожденных обеих подгрупп показал крайне неблагоприятное течение антенатального периода. Более 70% женщин, родивших глубоко недоношенных детей, были повторнородящими, имели отягощенный акушерский анамнез. Показатель искусственного прерывания беременности, в том числе и многократного, был высоким в обеих подгруппах, как и угроза самопроизвольного прерывания на протяжении всей беременности. Хроническая фетоплацентарная недостаточность (субкомпенсированная и декомпенсированная форма) выявлялась у 70% матерей в обеих подгруппах. У 50% женщин первой подгруппы и у 40% второй подгруппы во время беременности отмечено нарушение маточно-плацентарного кровообращения, в основном II-III степени.

В структуре экстрагенитальной патологии наиболее часто встречалась артериальная гипертензия (у 75% женщин первой подгруппы и 40% второй), ожирение - до 40% в каждой подгруппе, хронический пиелонефрит (у 30% и 25% соответственно). У трети беременных основной группы диагностировались хронические и острые очаги инфекции урогенитальной сферы, однако в 1-й подгруппе значительно чаще регистрировались инфекционные осложнения и развитие хориоамнионита, что и являлось причиной преждевременных родов.

Состояние всех детей при рождении расценивалось как тяжелое за счет дыхательных расстройств (СДР) и гипоксического поражения ЦНС. Все дети с рождения потребовали проведения искусственной вентиляции легких, средняя продолжительность которой в первой подгруппе составила 20 дней, а во второй подгруппе - 9 дней. В 1-й подгруппе 50% новорожденных нуждались в длительной ИВЛ, этим детям в три раза чаще требовалась кардиотоническая поддержка. На второй этап выхаживания при стабилизации состояния было переведено 27 детей основной группы в возрасте 9-70 суток.

Все дети основной группы имели гипоксическое поражение ЦНС - церебральную ишемию II-III степени. У 75% детей первой подгруппы и у 15% детей второй исходом церебральной ишемии явился перивентрикулярный глиоз и формирование лейкомаляционных псевдокист. Кроме того, у 60% детей 1-й подгруппы были выявлены ВЖК. ВЖК II-III степени были отмечены у 60% детей с гестационным возрастом 24-26 недель. Во второй подгруппе ВЖК составили 40%, преобладали ВЖК I степени. Неврологические расстройства к исходу неонатального периода и в первые месяцы жизни проявились в виде следующих синдромов: судорожного синдрома, вегетовисцеральных расстройств, синдрома двигательных нарушений по типу нижнего спастического парапареза или тетрапареза, гипертензионного и гипертензионно-гидроцефального синдрома.

Анализ уровня инфекционной патологии в первой подгруппе показал, что частота врожденной пневмонии составила 100%, внутриутробного сепсиса - 40%, врожденной цитомегаловирусной инфекции - 50%. Во второй подгруппе 15% детей перенесли внутриутробный сепсис стафилококковой этиологии, 42% - пневмонии. У 19% детей второй подгруппы была выявлена врожденная цитомегаловирусная инфекция, потребовавшая проведения специфической терапии.

Бронхолегочная дисплазия сформировалась у 100% детей первой подгруппы и 40% детей - второй. Ретинопатия недоношенных диагностировалась у 100% детей обеих подгрупп, однако III степень ретинопатии имела место у 20% и 19% детей первой и второй групп соответственно, по поводу чего дети получили неоднократно лазеркоагуляцию.

В структуре инвалидности к 1 году ведущими патологическими состояниями явились поражения нервной системы и органов дыхания (в 40% случаев), как их сочетания, так и изолированное поражение. Изменения со стороны нервной системы в основной группе в виде резидуальной энцефалопатии наблюдались в 60% случаев, детский церебральный паралич - у 20% детей недоношенных с ЭНМТ. У каждого третьего ребенка отмечены низкие показатели нервно-психического и физического развития.

Изучение концентрации исследуемого фактора у новорожденных показало, что уровень BDNF у детей основной группы при рождении в 2 раза ниже, чем у доношенных (таблица 1). При анализе нейротрофического фактора в сыворотке крови в динамике (на 7-8-е сутки жизни) у новорожденных выявлено повышение его концентрации до уровня контрольной группы. Изучение динамики значений третьей пробы (в постконцептуальном возрасте 38-40 недель) выявило дальнейшее увеличение концентрации BDNF. У доношенных новорожденных в конце раннего неонатального периода уровень мозгового нейротрофического фактора сохраняется примерно на том-же уровне, что и при рождении.

Динамика изменений BDNF в постнатальном периоде была различной (таблица 2). У детей с кровоизлияниями и церебральной ишемией при рождении уровень его

Таблица 1. Уровень нейротрофического фактора в динамике неонатального периода детей с ЭНМТ до 38-40 недель постконцептуального возраста ( $M \pm m$ )

Срок обследования	1-я подгруппа: дети с массой тела при рождении 500-750г (n=5)	2-я подгруппа: дети с массой тела при рождении 751-999 г (n=25)	Контрольная группа (n=30)	P
Пуповинная кровь	4332,2±800,8	4806,5±832,0	8894,136±850,0	$P_{1,2}=0,23$ $P_{1,k}=0,09$ $P_{2,k}=0,0001$
7-8-е сутки	9918,2±1962,3	9755,5±1789,7	9984,4±700,5	$P_{1,2}=0,3$ $P_{1,k}=0,2$ $P_{2,k}=0,4$
38-40 недель ПКВ	11611,1±2000,6	12028,2±2280,3		$P_{1,2}=0,35$

Примечание:  $P_{1-2}$  – достоверность различий между первой и второй подгруппами,  $P_{1-k}$  – достоверность различий между первой подгруппой и контрольной группой,  $P_{2-k}$  – достоверность различий между второй подгруппой и контрольной группой.

Таблица 2. Содержание нейротрофического фактора в сыворотке крови в зависимости от характера поражения ЦНС (по данным нейросонографии) ( $M \pm m$ )

Срок обследования	ВЖК (n=13)	Церебральная ишемия (n=17)	Контрольная группа (n=30)	P
Пуповинная кровь	2763,2±412,5	4887,2±852,8	8894,136±850,0	$P_{1,2}=0,2$ $P_{1,k}=0,0002$ $P_{2,k}=0,2$
7-8 сутки	9514,2±1860,3	10285,3±1990,3	9984,4±700,5	$P_{1,2}=0,28$ $P_{1,k}=0,3$ $P_{2,k}=0,1$
38-40 недель ПКВ	8894,136±850,0	12611,1±2000,6		$P_{1,2}=0,3$

Примечание:  $P_{1-2}$  – достоверность различий между первой (ВЖК) и второй (Церебральная ишемия) подгруппами,  $P_{1-k}$  – достоверность различий между первой подгруппой и контрольной группой,  $P_{2-k}$  – достоверность различий между второй подгруппой и контрольной группой.

Таблица 3. Уровень нейротрофического фактора в сыворотке крови в зависимости от неврологических исходов ( $M \pm m$ )

Срок обследования	ДЦП (n=6)	Резидуальная энцефалопатия (n=18)	Контрольная группа (n=30)	P
Пуповинная кровь	2973,2±560,5	4417,2±810,6	8894,136±850,0	$P_{1,2}=0,05$ $P_{1,k}=0,001$ $P_{2,k}=0,3$
7-8 сутки	7586,3±1560,3	10627,3±1950,3	9984,4±700,5	$P_{1,2}=0,22$ $P_{1,k}=0,05$ $P_{2,k}=0,35$
38-40 недель ПКВ	9323,4±1560,3	13318,2±2400,5		$P_{1,2}=0,11$

Примечание:  $P_{1-2}$  – достоверность различий между первой (ДЦП) и второй (резидуальная энцефалопатия) подгруппами,  $P_{1-k}$  – достоверность различий между первой подгруппой и контрольной группой,  $P_{2-k}$  – достоверность различий между второй подгруппой и контрольной группой.

был ниже, чем у новорожденных контрольной группы. Концентрация нейротрофического фактора практически достигала значений этого показателя у детей контрольной группы к седьмым суткам жизни, к постконцептуальному возрасту 38-40 недель его уровень у детей с церебраль-

ной ишемией несколько повышался. Известно, что функциональная активность BDNF довольно велика. В период развития организма он участвует в дифференцировке нейронов, созревании и формировании синапсов, защите нейронов головного мозга от ишемических атак и мото-

нейронов от гибели. Снижение количества BDNF способствует некротической смерти нервных клеток и ускоряет процессы апоптоза. В случае же формирования ишемического повреждения высокий уровень трофических факторов обеспечивает регресс неврологического дефицита даже при сохранении морфологического дефекта. В условиях ишемии BDNF оказывает защитное действие не только в отношении выживаемости нейронов, но и в отношении состояния их энергетического метаболизма и белкового синтеза. В подавляющем большинстве случаев у новорожденных с ЭНМТ наблюдаются сочетанные ишемически-геморрагические формы перинатальных повреждений ЦНС.

При анализе содержания BDNF в зависимости от неврологических исходов установлено, что при формировании инвалидирующей патологии уровень фактора был ниже на протяжении всего неонатального периода (таблица 3). При этом если в пуповинной крови у детей в группе с резидуальной энцефалопатией статистически значимые отличия были установлены, то на 7-8-е сутки

жизни у этих детей содержание BDNF достигало значений доношенных новорожденных.

## Выводы

Мозговой нейротрофический фактор является ранним маркером патологического процесса в ткани головного мозга при гипоксических повреждениях в неонатальном периоде. Повышение его уровня на протяжении всего неонатального периода имеет значение при определении прогноза неврологических исходов. ■

*Захарова Л.Н.* - очный аспирант ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; *Ковалев В.В.* - д.м.н., проф., директор ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; *Газиева И.А.* - к.б.н., с.н.с. отделения иммунологии и микробиологии «ФГБУ НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку – *Захарова Л.Н.*, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1., 13z1985@yandex.ru

## Литература:

1. Баканов М.И., Алатырцев В.В., Подкопаев В.Н. Креатинкиназа-BB и нейронспецифическая енолаза в церебральной жидкости у новорожденных детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы. Педиатрия 1999; 2: 4-8.
2. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Панов В.О., Волобуев В.С. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2006; 4: 41-46.
3. Баканов М.И., Алатырцев В.В., Гончарова О.В., Дидманидзе Т.Д. и др. Клинико-диагностическое значение енолазы и основного белка миелина у новорожденных с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС. Российский педиатрический журнал 2003; 4: 19-23.
4. Naan E.H., Nys G.M., Van Zandvoort M.J. Cognitive function following stroke and vascular cognitive impairment. Curr Opin Neurol 2006; 19 (6): 559-564.
5. Moroney J.T., Bagiella E., Tatemichi T.K. et al. Dementia after stroke increased the risk of long-term stroke recurrence. Neurology 1997; 48: 1317-1325.
6. Nys G.M., van Zandvoort M.J., de Kort P.L., van der Worp H.B. The prognostic value of domain-specific cognitive abilities in acute first-ever stroke. Neurology 2005; 8: 821-827.
7. O'Brien J.T. Vascular Cognitive Impairment. Neurology 2004; 63: 1618-1623.
8. Payton A., Gibbons L., Davidson Y. et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on cognitive decline and cognitive abilities in a nondemented elderly population. Mol Psychiat 2005; 10: 1133-1139.
9. Zimmer D.B., Cornwall E.H., Landar A., Song W. The S-100 family: history, function and expression. Brain Res Bull 1995; 37: 417-421.
10. Alonso M., Bekinschtein P., Cammarota M. et al. Endogenous BDNF is required for long-term memory formation in the rat parietal cortex. Learn Mem 2005; 12: 504-510.
11. Berton O., McClung C.A., Dileone R.J. et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. Science 2006; 311: 864-868.
12. Binder D.K., Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor. Growth Factors 2004; 22: 123-131.
13. Cirulli F., Berry A., Chiarotti F., Alleva E. Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the Morris water maze and performance in the elevated plusmaze. Hippocampus 2004; 14: 802-807.
14. Demster E., Touloupoulou T., McDonald C. et al. Association between BDNF val66 met genotype and episodic memory. Am J Med Genet 2005; 134: 73-75.
15. Шерстнев В.В., Грудень М.А., Скворцова В.И., Таболин В.А. Нейротрофические факторы и аутоантитела к ним как молекулярные предикторы нарушений функций мозга. Вестн РАМН 2002; 3: 48-52.
16. Francia N., Cirulli F., Chiarotti F. et al. Spatial memory deficits in middle-aged mice correlate with lower exploratory activity and a subordinate status: role of hippocampal neurotrophins. Eur J Neurosci 2006; 23: 711-728.