

В. В. Базарный, С. А. Вольхина, Н. С. Береснева, Е. Ю. Михайлова, О. П. Ковтун

## УРОВЕНЬ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА МОЗГА ПРИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

*Уральский государственный медицинский университет  
г. Екатеринбург*

### Аннотация

Диагностика гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных и детей раннего возраста остается одной из проблемных задач неонатологии. Проблемы объективизации оценки состояния детей в современной клинической практике связаны с отсутствием лабораторных критериев нейронального повреждения, которые коррелировали бы с тяжестью заболевания и прогнозом поражения ЦНС. Особый интерес в последние годы вызывает изучение нейротрофических факторов, диагностическая ценность которых недостаточно оценена. В данной работе приведены результаты определения клинко-диагностической информативности сывороточного биомаркера повреждения нервной ткани — нейротрофического фактора мозга.

**Ключевые слова:** гипоксически-ишемическая энцефалопатия, лабораторные критерии нейронального повреждения, нейротрофические факторы, нейротрофический фактор мозга, клинко-диагностическая информативность.

В современной клинической практике сохраняются проблемы, связанные с объективизацией оценки состояния новорожденных и детей раннего возраста в процессе диагностики гипоксически-ишемической энцефалопатии. В определенной степени это связано с тем, что в до сих пор отсутствуют бесспорно значимые и адекватно определяемые лабораторные критерии нейронального повреждения, которые коррелировали бы с тяжестью заболевания и прогнозом поражения ЦНС, как это показано для электроэнцефалограммы и магнитно-резонансной томографии, диагностическая чувствительность (ДЧ) и диагностическая специфичность (ДС) которых составляет при данной патологии 89-98% [9, 11].

К числу потенциальных лабораторных маркеров диагностики и мониторинга перинатального повреждения ЦНС относят, в частности, глиальный кислый фибриллярный белок, нейронспецифическую енолазу (NSE) и некоторые другие. Особый интерес в последние годы вызывает изучение нейротрофических факторов, представителем которых являются нейротрофический фактор мозга (BDNF — brain-derived neurotrophic factor) и фактор роста нервов (NGF). Это полифункциональные молекулы, участвующие в регуляции роста и диффе-

ренцировки нервной ткани, которые обладают различными физиологическими эффектами, обеспечивающими пластичность нервной ткани и восстановительные процессы в ней при повреждении [1, 2, 7, 8], но их диагностическая эффективность недостаточно оценена. Это же можно сказать и о факторе роста эндотелия сосудов (васкуло-эндотелиальный фактор — VEGF), который показал терапевтическую эффективность при повреждении мозга [3, 6], но изменения его уровня в крови пациентов неизвестны.

Учитывая высокую частоту перинатальной патологии ЦНС у детей и отсутствие лабораторных алгоритмов ее мониторинга, нами была сформулирована цель данной работы: определение клинко-диагностической информативности сывороточного биомаркера повреждения нервной ткани — нейротрофического фактора мозга при гипоксически-ишемическом повреждении ЦНС у детей раннего возраста.

**Материалы и методы.** Работа основана на анализе клинко-лабораторных данных 146 детей в возрасте от 1 месяца до 1 года. Основную группу (100 человек) составили дети с установленным диагнозом — перинатальное поражение центральной нервной системы средне-тяжелой и тяжелой степени.

Диагностика и оценка степени тяжести перинатального поражения ЦНС осуществлялась в соответствии с общепринятыми клинико-инструментальными критериями гипоксических и геморрагических последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни. Контрольная группа представлена 46 здоровыми младенцами, сопоставимыми с основной группой по полу, возрасту, массе при рождении, возрасту матери с детьми основной группы.

Комплекс лабораторного обследования включал определение в сыворотке детей уровня BDNF (R&D Systems) методом твердофазного гетерогенного иммуноферментного анализа. Учет результата реакции проводили на вертикальном планшетном фотометре Multiscan Ascent 354 (Финляндия). В качестве стандартного маркера гипоксического поражения мозга определяли активность нейронспецифической енолазы (NSE) на автоматическом анализаторе ModularAnalytics E170 (Roche) с использованием оригинальных тест-систем и контрольных материалов. Данные лабораторные исследования выполняли преимущественно в возрасте 3-9 месяцев.

Статистическая обработка результатов проведена на основе методов вариационной статистики с использованием программы Statistica 6.0. Для сравнительного анализа количественных признаков использовали критерий Манна-Уитни. Корреляционные связи определяли с помощью коэффициента Спирмена.

Для оценки диагностической эффективности измеряемых параметров использовали ROC-анализ, который заключается в построении кривой зависимости специфичности и чувствительности теста, а площадь под кривой (AUC) является интегральной характеристикой диагностической ценности теста. С этой целью использована надстройка AtteStat для офисной программы Excel.

Результаты. Клинически дети контрольной группы были практически здоровы. У 100% обследованных в основной группе выявлены различные неврологические отклонения, прежде всего, двигательные нарушения (пирамидная недостаточность, миотонический синдром, парез/паралич центрального и периферического характера), гипертензионно-гидроцефальный синдром и вегето-висцеральная дисфункция. У всех детей была выполнена нейросонография

(НСГ), при которой установлено отсутствие изменений в НСГ-картине у здоровых детей в 100% случаев. У младенцев основной группы выявлены кисты в перивентрикулярной зоне, умеренное расширение субарахноидальных пространств. Следовательно, результаты клинико-инструментального исследования указывают на наличие признаков перинатального повреждения ЦНС у детей основной группы. Позже (в течение года наблюдения) у них была отмечена задержка психомоторного развития в 64% ( $p < 0,001$ ), в то время как в группе сравнения не выявлено отклонений в неврологическом статусе и психомоторном развитии.

Основная задача данного исследования заключалась в определении уровня нейротрофических факторов у детей обеих групп (таблица 1). Активность NSE при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС была существенно повышена, что характерно для данной патологии [9, 10]. Содержание BDNF у больных детей было снижено на 39% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

**Содержание некоторых сывороточных биомаркеров в крови детей при гипоксически-ишемической энцефалопатии**

Показатели (пкг/мл)	Основная группа	Контрольная Группа
BDNF	914,9 ± 63,2 P = 0,003	1498,3 ± 131,2
NSE	40,0 ± 2,0 P = 0,001	27,6 ± 1,5

Следовательно, перинатальное повреждение ЦНС при гипоксически-ишемическом повреждении сопровождалось повышением уровня нейронспецифической енолазы и одновременно снижалось содержание нейротрофических факторов роста. Концентрация фактора роста эндотелия сосудов в данной клинической ситуации не изменялась.

Для оценки диагностической эффективностью проводили ROC анализ, позволяющий определить величины ДЧ, ДС, показатель AUC (табл. 2). При гипоксически-ишемической энцефалопатии для BDNF определена более высокая ДЧ — 91%, а ДС была более значима у показателя NSE (85%). То есть, более чувствительным тестом в диагностике гипоксически-ишемической энцефалопатии оказался BDNF (но его специфичность очень низка), более специфичным — NSE.

Таблица 2

**Диагностическая информативность  
сывороточных биомаркеров при гипоксически-  
ишемической энцефалопатии**

Показатели	ДЧ %	ДС %	AUC
BDNF	91	46	0,70
NSE	56	85	0,70

При этом следует отметить, что диагностическая эффективность каждого из представленных тестов составляет всего 70% (AUC = 0,70), что свидетельствует о их «средней» клинико-диагностической ценности. Этот показатель ниже, чем приведенные в литературе данные по диагностическим инструментальным методам нейровизуализации [9, 11].

Для определения взаимосвязи клинических и лабораторных данных проведен корреляционный анализ между уровнем нейротрофического фактора мозга и состоянием ребенка при рождении, оцененном в баллах по шкале Апгар. Такой методический подход не позволил выявить связей между состоянием ребенка при родах по шкале Апгар и уровнем изучаемого фактора ( $r < 0,3$ ,  $p > 0,05$ ).

NSE и BDNF в литературе рассматриваются как потенциальные биомаркеры повреждения ЦНС. В частности, изменения их уровня в ликворе показано при травматическом повреждении мозга, при целом ряде неврологических и психиатрических заболеваний [4, 5, 8]. Этим определяется интерес исследователей к оценке

возможности их применения в клинической практике.

Диагностика гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных и детей раннего возраста остается одной из проблемных задач неонатологии. В данной работе нами определены изменения уровня вышеперечисленных сывороточных биомаркеров у детей. Установленные изменения могут в определенной степени объяснить нарушения адаптационных и восстановительных процессов в нервной ткани в ответ на ее гипоксическое повреждение. Соглашаясь с существенным вкладом нейротрофических факторов в механизмы патогенеза, мы не обнаружили их значительной диагностической эффективности. Поэтому общепризнанный комплексный подход к установлению данного диагноза с применением современных методов нейровизуализации остается актуальным.

**Заключение.**

Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемической природы характеризуется повышением активности NSE и снижением содержания BDNF в крови у детей раннего возраста. Однако недостаточно высокая чувствительность теста NSE, довольно низкая специфичность BDNF не позволяют рекомендовать их в качестве обязательных тестов. Мы полагаем, что оценка информации о лабораторных биомаркерах перинатального повреждения ЦНС требует дальнейшего анализа.

**ЛИТЕРАТУРА:**

1. Bothwell M. NGF, BDNF, NT3 and NT4. *Handb Exp Pharmacol.* 2014; 220:3-15.
2. Calabrese F., Rossetti A.C., Racagni G., Gass P., Riva M.A., Molteni R. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:430.
3. Canavese M., Spaccapelo R. Protective or pathogenic effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) as potential biomarker in cerebral malaria. *Pathog Glob Health.* 2014 Mar;108 (2):67-75.
4. Chalak L.F., Sánchez P., Adams-Huet B., Laptok A.R., Heyne R.J., Rosenfeld C.R. Biomarkers for Severity of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Outcomes in Newborns Receiving Hypothermia Therapy. *J Pediatr.* Mar 2014; 164 (3): 468-474.
5. Huang T.L., Lin C.C. Advances in biomarkers of major depressive disorder. *Adv Clin Chem.* 2015; 68:177-204.
6. Larphaveesarp A., Ferriero D.M., Gonzalez F.G. Growth Factors for the Treatment of Ischemic Brain Injury (Growth Factor Treatment). *Brain Sci.* 2015, 5 (2), 165-177.
7. Lu B., Nagappan G., Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. *Handb Exp Pharmacol.* 2014; 220: 223-250.
8. Martínez-Levy G.A., Cruz-Fuentes C.S. Genetic and epigenetic regulation of the brain-derived neurotrophic factor in the central nervous system. *Yale J Biol Med.* 2014; 87 (2):173-186.
9. Massaro A. N., Jeromin A., Kadom N., Vezina G., Hayes R.L., Wang K.K. et al. Serum biomarkers of MRI brain injury in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with whole-body hypothermia: a pilot study. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14 (3):310-317.
10. Sun J., Li J., Cheng G., Sha B., Zhou W. Effects of hypothermia on NSE and S-100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic/ischaemic brain damage. *Acta Paediatr.* 2012; 101 (8):316-320.
11. Van Laerhoven H., de Haan T.R., Offringa M., Post B., van der Lee J.H. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *Pediatrics.* 2013; 131 (1):88-98.