

НАУКА И ПРАКТИКА

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

УДК 616

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

*Уральский государственный медицинский университет,
г. Екатеринбург, Российская Федерация*

В работе определены изменения уровня 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.

Ключевые слова: нейротрофические факторы, гипоксически-ишемическая энцефалопатия

THE LEVEL OF NEUROTROPHIC FACTOR OF THE BRAIN DURING HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN INFANTS

V.V. Bazarny, S.A. Volgina, N.S. Beresneva, E.Y. Ahmanova, O.P. Kovtun

Urals state medical university, Yekaterinburg, Russian Federation

In work changes of level of serumal biomarkers at children are defined. The established changes can explain to some extent disturbances of adaptic and recovery processes in nervous tissue in response to its hypoxemic damage.

Keywords: neurotrophic factors, hypoxemic - ischemic encephalopathy

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 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 томо-

графии, 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 дифференцировке 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 (вакуло-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 клинико-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 клинико-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 среднетяжелой 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 твердо-

фазного гетерогенного иммуноферментного анализа. Учет результата реакции проводили на вертикальном планшеточном 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 на-

личие 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 эффективности проводили ROC-анализ, позволяющий определить величины ДЧ, ДС, показатель AUC (таблица 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 об 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, изменение 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 / M. Bothwell // Handb Exp Pharmacol. — 2014. — № 220. — P. 3–15.
2. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity / F. Calabrese, A. C. Rossetti, G. Racagni et al. // Front Cell Neurosci. — 2014. — № 8. — P. 430.
3. Canavese, M. Protective or pathogenic effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) as potential biomarker in cerebral malaria / M. Canavese, R. Spaccapelo // Pathog Glob Health. — 2014. — Mar; 108 (2). — P. 67–75.
4. Biomarkers for Severity of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Outcomes in Newborns Receiving Hypothermia / L. F. Chalak, P. Sánchez, B. Adams-Huet et al. // TherapyJ Pediatr. — 2014. — Mar; 164 (3). — P. 468–474.
5. Huang, T. L. Advances in biomarkers of major depressive disorder / T. L. Huang, C. C. Lin // Adv Clin Chem. — 2015. — № 68. — P. 177–204.
6. Larphaveesarp, A. Growth Factors for the Treatment of Ischemic Brain Injury (Growth Factor Treatment) / A. Larphaveesarp, D. M. Ferriero, F. G. Gonzalez // Brain Sci. — 2015. — № 5(2). — P. 165–177.
7. Lu, B. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. // B. Lu, G. Nagappan, Y. Lu // Handb Exp Pharmacol. — 2014. — № 220. — P. 223–250.
8. Martínez-Levy, G. A. Genetic and epigenetic regulation of the brain-derived neurotrophic factor in the central nervous system // G. A. Martínez-Levy, C. S. Cruz-Fuentes // Yale J Biol Med. — 2014. — № 87 (2). — P. 173–186.
9. Serum biomarkers of MRI brain injury in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy treated with whole-body hypothermia: a pilot study / A. N. Massaro, A. Jeromin, N. Kadom // Pediatr Crit Care Med. // 2013. — № 14 (3). — P. 310–317.
10. Effects of hypothermia on NSE and S-100 protein levels in CSF in neonates following hypoxic/ischaemic brain damage // J. Sun, J. Li, G. Cheng et al. // Acta Paediatr. — 2012. — № 101 (8). — P. 316–320.
11. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review // Van Laerhoven H., de Haan T. R., M. Offringa et al. — Pediatrics. — 2013. — № 131 (1). — P. 88–98.

ДИАГНОСТИКА КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ КРОВОТОКА

УДК 616.151-022-053.2

**Л.Г. Боронина, Е.В. Саматова, М.П. Кукушкина,
С.М. Блинова, С.С. Устюгова, С.А. Панова**

*Уральский государственный медицинский университет,
г. Екатеринбург, Российская Федерация*

Исследовано 238 проб катетеров от 220 детей, преимущественно из хирургических, реанимационных и онкогематологических отделений. Для диагностики катетер-ассоциированных инфекций кровотока применяли полуколичественный метод посева катетера по D. Маки и выделение гемокультуры из интактной вены.