

УДК 616.831-053.32-074

БЕНИС Н.А., САМСОНОВА Т.В., НАЗАРОВ С.Б., КУЗЬМЕНКО Г.Н., ПОПОВА И.Г.

ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОЛИЧЕСТВА ГЛИАЛЬНОГО БЕЛКА S100 И УРОВНЯ СУММАРНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В КРОВИ У ГЛУБОКОНЕДОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Резюме. Частота рождения недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела за последние десятилетия остается стабильной и составляет в развитых странах мира 5–12 % от общего числа родившихся. Частота перинатальных поражений головного мозга у них составляет 50–80 %. В связи с этим определение особенностей показателей содержания специфических белков мозговой ткани и суммарных метаболитов оксида азота в крови у глубоконедоношенных детей с перинатальным поражением головного мозга является актуальной задачей. Проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование 92 детей в динамике первого года жизни. Основную группу составили 70 глубоконедоношенных детей с перинатальным гипоксическим поражением головного мозга и сроком гестации при рождении 25–32 недели, группу сравнения — 22 здоровых доношенных ребенка первого года жизни, которые не имели отклонений со стороны нервной системы. В результате исследования установлена сопряженность изменения количества белка S100 и суммарных метаболитов оксида азота в крови у глубоконедоношенных детей с тяжестью перинатального поражения головного мозга и сроком гестации при рождении. Обосновано диагностическое значение изучаемого глиального белка в отношении оценки степени тяжести церебральной ишемии в раннем неонатальном периоде.

Ключевые слова: глубоконедоношенные дети, перинатальное поражение ЦНС, глиальный белок S100, суммарные метаболиты оксида азота.

Достижения неонатальной медицины, стремительно развивающейся в последнее время, привели к значительному повышению выживаемости недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Частота перинатальных поражений у таких детей, по данным разных авторов, колеблется от 50 до 80 % [1–3]. Одним из ведущих звеньев в патогенезе гипоксического поражения головного мозга является изменение продукции оксида азота. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что оксид азота (NO_x) может участвовать в процессах активации апоптоза и играть адаптивную роль в нервной системе [4, 5]. Известно, что маркеры повреждения центральной нервной системы (ЦНС) — специфические пептиды мозговой ткани. Динамика их содержания может свидетельствовать о глубине структурного дефекта и интенсивности

патологического процесса [6–8]. Таким образом, определение особенностей показателей специфических белков мозговой ткани и суммарных метаболитов оксида азота у глубоконедоношенных детей с перинатальным гипоксическим поражением головного мозга является актуальной задачей.

Целью настоящего исследования явилось определение особенностей показателей количества глиального белка S100 и уровня суммарных метаболитов оксида азота в крови у глубоконедоношенных детей с перинатальным гипоксическим поражением головного мозга на первом году жизни.

© Бенис Н.А., Самсонова Т.В., Назаров С.Б., Кузьменко Г.Н., Попова И.Г., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

Материалы и методы

Проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование 92 детей в динамике первого года жизни, с первого дня жизни до скорректированного возраста 1 года. Основную группу (Б) составили 70 детей первого года жизни с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении, гестационным возрастом (ГВ) при рождении 25–32 недели и перинатальным гипоксическим поражением головного мозга. В группу сравнения (А) вошли здоровые доношенные дети первого года жизни, которые не имели отклонений со стороны нервной системы ($n = 22$). Формирование подгрупп внутри основной группы проводили по двум признакам: степени церебральной ишемии и сроку гестации при рождении. В зависимости от степени церебральной ишемии были выделены две подгруппы: подгруппа Б1 ($n = 44$) — дети с церебральной ишемией II степени (ЦИ II), подгруппа БП ($n = 26$) — дети с церебральной ишемией III степени (ЦИ III). В зависимости от гестационного возраста при рождении недоношенные дети были разделены на две подгруппы: Б1-подгруппа ($n = 24$) — дети с ГВ при рождении менее 28 недель, Б2-подгруппа ($n = 46$) — дети с ГВ при рождении 28–32 недели. Содержание глиального белка S100 и суммарных метаболитов оксида азота определяли в сыворотке крови. Исследование уровня белка S100 проводили на планшетном фотометре серии EL808 Ultra Microplate Readers методом иммуноферментного анализа наборами CanAg S100 EIA (США). Уровень суммарных метаболитов оксида азота определяли по методу M. Katrina (2001) путем восстановления нитратов в нитриты в присутствии хлорида ванадия. Клиническое и биохимические исследования проводили на 3-и — 5-е сутки жизни, в возрасте 1 месяца жизни и в постконцептуальном возрасте (ПКВ) 38–40 и 44–46 недель.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ значений показателя количества белка S100 в сыворотке крови позволил установить, что у детей основной группы на 3-и — 5-е сутки жизни он был меньшим, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). К ПКВ 38–40 недель его concentra-

ция в сыворотке крови у недоношенных детей оставалась меньшей, чем в группе сравнения ($p < 0,001$) (табл. 1).

При определении количества белка S100 в сыворотке крови у детей основной группы в раннем неонатальном периоде установлено, что при ЦИ III оно было выше, чем при ЦИ II ($p < 0,05$). В возрасте 1 месяца жизни выявлено статистически значимое снижение данного показателя во II подгруппе пациентов по сравнению с показателем на 3-и — 5-е сутки жизни ($p < 0,05$). К ПКВ 44–46 недель у детей с тяжелыми ишемическими поражениями количество белка S100 было меньшим, чем при ЦИ II ($p < 0,05$) (табл. 2).

При анализе показателей содержания белка S100 в подгруппах детей с различным гестационным возрастом при рождении статистически значимые различия выявлены только в ПКВ 38–40 недель: уровень данного белка в сыворотке крови был большим у детей, родившихся в сроке гестации 28–32 недели, чем у детей с ГВ при рождении менее 28 недель ($p < 0,05$).

По-видимому, изменение количества изучаемого протеина у детей в остром периоде гипоксически-ишемического поражения головного мозга в большей степени связано с проницаемостью гематоэнцефалического барьера, а в конце раннего восстановительного периода преимущественно отражает снижение его продукции, связанное с нарушением функции астроглиальных клеток.

При проведении индивидуального и ROC-анализа установлено, что показатель количества белка S100 в сыворотке крови у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении на 3–5-й день жизни имеет диагностическое значение в отношении оценки степени тяжести перинатального гипоксического поражения головного мозга. При его значении, равном 537 нг/л или менее, диагностируют церебральную ишемию II степени с чувствительностью 87,5 %, специфичностью 91,7 %.

Анализ значений показателя содержания суммарных метаболитов оксида азота в сыворотке крови показал, что его количество у детей основной группы на 3-и — 5-е сутки жизни было большим, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). К ПКВ 38–40 недель его значение оставалось по-

Таблица 1. Динамика показателя количества белка S100 в крови у детей исследуемых групп, нг/л

Возраст	Группа сравнения — А ($n = 15$)	Основная группа — Б ($n = 55$)
3-и — 5-е сутки жизни		
Me	681	536 ^{1,*}
UQ-LQ	630–718	426–629
ПКВ 38–40 недель		
Me	681	518 ^{1,*}
UQ-LQ	630–718	459–622

Примечания: ¹ — уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями в группе сравнения; * — $p < 0,001$.

вышенным по сравнению с показателем в подгруппе здоровых доношенных детей ($p < 0,001$) (табл. 3).

При сравнении показателей на 3-и — 5-е сутки жизни в подгруппах детей с церебральной ишемией II и III степени статистически значимых различий не выявлено. Содержание NO_x снизилось к концу первого месяца жизни в основной группе детей по сравнению с показателем в раннем неонатальном периоде ($p < 0,01$). К ПКВ 44–46 недель уровень NO_x в крови повысился по сравнению с показателем в возрасте 1 месяца жизни в основной группе детей ($p < 0,05$). В ПКВ 38–40 и 44–46 недель у детей с тяжелыми ишемическими поражениями головного мозга уровень NO_x был выше, чем в подгруппе детей с церебральной

ишемией II степени ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно).

При сравнении изучаемого показателя в зависимости от гестационного возраста при рождении статистически значимые различия установлены только в ПКВ 38–40 и 44–46 недель: уровень NO_x был выше у детей с гестационным возрастом при рождении менее 28 недель, чем в подгруппе детей, родившихся в сроке гестации 28–32 недели ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) (табл. 4).

Выводы

Таким образом, у глубоконедошенных детей с перинатальным гипоксическим поражением головного мозга отмечаются особенности показателей содержания глиального белка S100 и суммар-

Таблица 2. Динамика количества белка S100 в крови у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении, нг/л

Возраст	Основная группа				
	Основная группа в целом — Б (n = 55)	Подгруппы детей в зависимости от степени церебральной ишемии		Подгруппы детей в зависимости от ГВ при рождении	
		Церебральная ишемия II степени — Б1 (n = 29)	Церебральная ишемия III степени — БII (n = 26)	Менее 28 недель — Б1 (n = 24)	28–32 недели — Б2 (n = 46)
3-и — 5-е сут. Me UQ-LQ	536 426–629	468 346–535	629 ^{1,*} 599–775	600 501–633	538 429–702
Первый месяц жизни Me UQ-LQ	545 487–630	591 487–630	488 ^{2,*} 377–716	591 377–716	555 489–630
ПКВ 38–40 недель Me UQ-LQ	518 459–622	467 459–622	573 438–652	312 249–471	581 ^{3,*} 463–628
ПКВ 44–46 недель Me UQ-LQ	488,4 416–584	535 488–595	414 ^{1,*} 382–450	584 488–644	430 399–530

Примечания: ¹ — уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями в подгруппе детей с церебральной ишемией II степени; ² — уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями результатов у детей на 3–5-й день жизни; ³ — уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями результатов в подгруппе детей с ГВ при рождении менее 28 недель; * — $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика показателя количества суммарных метаболитов оксида азота (NO_x) в крови у детей исследуемых групп, мкмоль/л

Возраст	Группа сравнения — А (n = 22)	Основная группа — Б (n = 70)
3-и — 5-е сутки жизни Me UQ-LQ	137,2 120–155	220 ^{1,*} 184–296
ПКВ 38–40 недель Me UQ-LQ	137,2 120–155	214 ^{1,*} 174–234

Примечания: ¹ — уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями в группе сравнения; * — $p < 0,001$.

Таблица 4. Динамика количества суммарных метаболитов оксида азота (NO_x) в крови у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении, мкмоль/л

Возраст	Основная группа				
	Основная группа в целом — Б (n = 70)	Подгруппы детей в зависимости от степени ЦИ		Подгруппы детей в зависимости от ГВ при рождении	
		Дети с ЦИ II — Б1 (n = 44)	Дети с ЦИ III — БII (n = 26)	Менее 28 недель — Б1 (n = 24)	28–32 недели — Б2 (n = 46)
3-и — 5-е сутки					
Me	220	251	239	220	220
UQ-LQ	184–296	209–311	185–278	171–276	184–322
Первый месяц жизни					
Me	182 ² , **	172	169	144	192
UQ-LQ	134–212	125–210	144–196	124–212	142–212
ПКВ 38–40 недель					
Me	214	182	211 ¹ .*	224	176 ⁴ .**
UQ-LQ	174–234	126–224	150–240	224–228	132–240
ПКВ 44–46 недель					
Me	218 ³ .*	211	283 ¹ .*	248	188 ⁴ .*
UQ-LQ	172–285,5	168–252	212–324	180–288	166–238

Примечания: ¹ — уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями в подгруппе с церебральной ишемией II степени; ² — уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями результатов на 3–5-й день жизни; ³ — уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями результатов в первый месяц жизни; ⁴ — уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями в подгруппе детей с ГВ при рождении менее 28 недель; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

ных метаболитов оксида азота в крови на первом году жизни. Уровень суммарных метаболитов оксида азота в крови у них в неонатальном периоде повышен по сравнению со здоровыми доношенными новорожденными, что может отражать один из патогенетических механизмов гипоксического поражения головного мозга, а дальнейшая его динамика, повышение к постконцептуальному возрасту 44–46 недель, более выраженное у детей с тяжелыми ишемическими поражениями головного мозга, — включение компенсаторных механизмов и их выраженность у этой группы пациентов.

Изменение уровня белка S100 в сыворотке крови у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г и перинатальным гипоксическим поражением головного мозга в остром и позднем восстановительном периоде сопряжено с глубиной перинатального гипоксического поражения головного мозга, а в раннем восстановительном периоде — со сроком гестации при рождении. Этот показатель может служить дополнительным критерием ранней оценки степени тяжести церебральной ишемии у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении.

Список литературы

1. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей. — М., 2010. — 352 с.

2. Neurobehavioral and developmental profile of very low birthweight preterm infants in early infancy / M.J. Wolf [et al.] // *Acta Paediatr.* — 2002. — Vol. 91, № 8. — P. 930–938.

3. Preterm infants' early developmental status is associated with later developmental outcome / C. Lundqvist-Persson [et al.] // *Acta Paediatr.* — 2012. — Vol. 101, № 2. — P. 172–178.

4. Бенис Н.А., Самсонова Т.В., Попова И.Г., Кузьменко Г.Н. Клиническое значение определения уровня суммарных метаболитов оксида азота и десквамированных эндотелиоцитов в крови у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении и перинатальным поражением ЦНС // *Врач-аспирант.* — 2011. — № 5(48). — С. 4–9.

5. Попова И.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии перинатальной патологии у доношенных новорожденных, родившихся от матерей с гестозом: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Иваново, 2010. — 21 с.

6. Бенис Н.А., Самсонова Т.В., Кузьменко Г.Н. Динамика количества глиального белка S100 в крови у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении // *Российский иммунологический журнал.* — 2012. — Т. 6(14), № 2(1). — С. 28–29.

7. Изменение уровня белка S-100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС / Г.С. Голосная [и др.] // *Педиатрия.* — 2004. — № 1. — С. 10–15.

8. Современные биохимические критерии диагностики перинатальных гипоксических поражений ЦНС у новорожденных детей / О.В. Гончарова [и др.] // *Российский педиатрический журнал.* — 2007. — № 4. — С. 13–18.

Получено 11.06.13 □

Бенис Н.А., Самсонова Т.В., Назаров С.Б., Кузьменко Г.М.,
Попова І.Г.

ФДБУ «Іванівський НДІ материнства і дитинства
імені В.М. Городкова» МОЗ Росії

**ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ КІЛЬКОСТІ ГЛІАЛЬНОГО
БІЛКА S100 І РІВНЯ СУМАРНИХ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ
АЗОТУ В КРОВІ У ГЛИБОКОНЕДОШЕНИХ ДІТЕЙ
ІЗ ПЕРИНАТАЛЬНИМ ГІПОКСИЧНИМ УРАЖЕННЯМ
ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

Резюме. Частота народження недоношених дітей із екстремально низькою і дуже низькою масою тіла за останні десятиліття залишається стабільною і становить у розвинутих країнах світу 5–12 % від загального числа народжених. Частота перинатальних уражень головного мозку у них становить 50–80 %. У зв'язку з цим визначення особливостей показників вмісту специфічних білків мозкової тканини і сумарних метаболітів оксиду азоту в крові у глибоконедошених дітей із перинатальним ураженням головного мозку є актуальним завданням. Проведено комплексне клінічне та лабораторне обстеження 92 дітей у динаміці першого року життя. Основну групу склали 70 глибоконедошених дітей із перинатальним гіпоксичним ураженням головного мозку і терміном гестації при народженні 25–32 тижні, групу порівняння — 22 здорові доношені дитини першого року життя, які не мали відхилень із боку нервової системи. У результаті дослідження встановлено спряженість зміни кількості білка S100 і сумарних метаболітів оксиду азоту в крові у глибоконедошених дітей із тяжкістю перинатального ураження головного мозку і терміном гестації при народженні. Обґрунтовано діагностичне значення досліджуваного гліального білка щодо оцінки ступеня тяжкості церебральної ішемії в ранньому неонатальному періоді.

Ключові слова: глибоконедошені діти, перинатальне ураження ЦНС, гліальний білок S100, сумарні метаболіти оксиду азоту.

Benis N.A., Samsonova T.V., Nazarov S.B., Kuzmenko G.N.,
Popova I.G.

Federal State Budgetary Institution «Ivanovo Research
Institute of Motherhood and Childhood
named after V.N. Gorodkov of Ministry of Health
of the Russia», Ivanovo, Russia

**FEATURES OF PARAMETERS OF GLIAL PROTEIN S100
AMOUNT AND THE LEVEL OF TOTAL NITRIC OXIDE
METABOLITES IN THE BLOOD OF EXTREMELY PRETERM
INFANTS WITH PERINATAL HYPOXIC BRAIN DAMAGE**

Summary. The frequency of low birth-weight children with extremely low and very low birth weight infants over the past decade has remained stable and in the developed world is 5–12 % of the total number of births. Frequency of perinatal brain lesions at them is 50–80 %. In this regard, the definition of the features of the content of specific proteins of brain tissue and total nitric oxide metabolites in the blood of extremely preterm children with perinatal brain lesions is an important task. A comprehensive clinical and laboratory examination of 92 children in the dynamics of the first year of life has been carried out. Study group comprised 70 extremely preterm children with perinatal hypoxic brain damage and gestational age at birth 25–32 weeks, the comparison group — 22 healthy full-term in infants who did not have abnormalities in the nervous system. The study established contingency changes of the amount of protein S100 and total nitric oxide metabolites in the blood of extremely preterm children with various severity of perinatal brain damage and gestational age at birth. Diagnostic value of the studied glial protein in the assessment of the severity of cerebral ischemia in the early neonatal period has been substantiated.

Key words: extremely preterm children, perinatal CNS affection, glial protein S100, total nitric oxide metabolites.