

# Діагностика гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у недоношених новонароджених в гострий період

Т.К. Знаменська, Л.Г. Кирилова, В.Б. Швейкіна

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Унаслідок комплексного клінічного, інструментального, імуноферментного дослідження вивчена динаміка змін кількісного рівня мозкового нейротрофічного фактора (МНТФ) в сироватці крові у недоношених новонароджених залежно від функціональних та структурних змін ішемічного або геморагічного характеру (набряк головного мозку, перивентрикулярна лейкомаляція, внутрішньоплуночковий крововилив) та без них, при гіпоксично-ішемічних ушкодженнях головного мозку, а також у морфо-функціонально незрілих дітей. Виявлені кореляційні зв'язки між антропометричними показниками, неврологічними синдромами гострого періоду та показниками рівня МНТФ.

**Ключові слова:** мозковий нейротрофічний фактор (МНТФ), гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, перивентрикулярна лейкомаляція, внутрішньоплуночковий крововилив, набряк головного мозку, недоношені новонароджені.

Протягом багатьох десятиліть у центрі уваги дослідників знаходиться гіпоксія та її вплив на незрілий головний мозок. Гіпоксичне ураження головного мозку (ГМ) посідає провідне місце в структурі перинатальної патології нервової системи у новонароджених дітей [1–3].

Пре- і перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження (ГУ) ЦНС – одна з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасної неонатології та неврології. Це зумовлено як високою смертністю немовлят з ГУ ЦНС, так і значною питомою вагою цієї патології в структурі дитячої інвалідності [4, 5, 7, 9, 11, 12, 15].

Тому актуальним на сьогодні залишається розроблення алгоритму ранніх діагностичних критеріїв та заходів комплексного лікування при різних за характером та ступенем тяжкості уражень ГМ у недоношених новонароджених (НН), які дозволяють своєчасно прогнозувати та лікувати несприятливі наслідки зазначеної патології.

Потребують подальшого дослідження патофізіологічні механізми ураження ГМ у недоношених дітей, а також визначення ролі мозкових нейротрофічних факторів (МНТФ) в патогенезі формування мозкових уражень, зокрема у новонароджених дітей різного гестаційного віку (ГВ). Викликає труднощі проведення диференціальної діагностики між органічним ураженням ЦНС та морфо-функціонально незрілістю у дітей з надзвичайно та дуже малою масою тіла при народженні. Відсутні чіткі критерії ранньої діагностики та диференціальної діагностики різного за характером та ступенем тяжкості ГУ ЦНС. Слід зазначити, що прогноз якості життя НН багато в чому залежить від терміну виникнення, тривалості та інтенсивності гіпоксії. У свою чергу, ступінь функціональної зрілості ГМ та його пластичність визначають наслідки мозкової ішемії у дітей раннього віку, які перенесли перинатальне ураження ЦНС.

Сьогодні науково-практичний інтерес викликає вивчення компенсаторних механізмів, що впливають на перебіг та ре-

зультат гіпоксії мозку у дітей, а саме дослідження стану системи трофічного захисту мозку при гіпоксичних ураженнях в неонатальний період за допомогою імуноферментного методу. Це зумовлено тим, що в якості феномену самозахисту ГМ виступає відповідний баланс проапоптотичних та протиапоптотичних процесів, коливання якого супроводжуються відповідними змінами вмісту нейротрофічних білків як у вогнищі гіпоксичного ураження, так і у сироватці крові. За даними іноземної літератури, дія факторів росту, зокрема нервової тканини, спрямована на зменшення вогнища ішемічного ушкодження та регуляцію мозкового кровообігу [27, 28]. Ці феномени оцінюють як феномени самозахисту. У зв'язку з наведеним вище інтенсивно досліджується роль нейротрофічних факторів в процесах дозрівання, диференціювання та підтримання життєдіяльності нейронів головного мозку в нормальних умовах та при гіпоксично-ішемічних ураженнях [16, 17, 21].

**Мета дослідження:** на основі комплексного міждисциплінарного підходу вдосконалити критерії ранньої діагностики, диференціальної діагностики гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку у недоношених новонароджених в гострий період.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Протягом 2009–2012 рр. проведено суцільне комплексне клінічне міждисциплінарне дослідження НН на базах полового будинку № 6 (м. Київ), Національної дитячої клінічної лікарні «ОХМАТДИТ» (м. Київ), дитячої клінічної лікарні № 2 (м. Київ).

Критеріями включення НН у дослідження були: гестаційний вік 26–36 тиж, наявність гіпоксії в анамнезі матері, реєстрація функціональних та структурних змін різних за характером та ступенем ураження ГМ за даними нейровізуалізації – (нейросонографія – НСГ).

Обстежені були стратифіковані на групи за характером структурних змін (ішемічні, геморагічні), ступенем ушкодження ГМ (за даними НСГ).

Основну групу (ОГ) склали НН з ГУ ЦНС. У ІА підгрупу ОГ увійшли 15 НН з тяжким ішемічним ураженням ГМ – набряком ГМ (НГМ) в подальшому з формуванням перивентрикулярної лейкомаляції (ПВЛ). ІБ підгрупу ОГ склали 18 НН з геморагічним ураженням ГМ – внутрішньоплуночковим крововиливом (ВШК) I–IV ступеня. До підгрупи ІВ ОГ були включені 19 НН з ішемічним ураженням ГМ – транзиторна перивентрикулярна гіперехогенність (ПВГ). А до підгрупи ІД – 21 НН без структурних змін (БСЗ) ГМ (за даними НСГ). Групу порівняння (ГП) склали НН без ГУ ЦНС (морфо-функціонально незрілі).

**Методи дослідження:** загальноклінічний огляд (оцінювання гестаційного та фізичного розвитку дитини згідно з терміном гестації за шкалою Баллард відповідно до наказу МОЗ України від 29.08.2006 р. № 584), неврологічний – оцінювання крику, рухової активності, м'язового тону, сухожилкових рефлексів, рефлексів періоду новонародженості (орального, спінального авто-

Антропометричні показники НН у підгрупах ОГ залежно від характеру та тяжкості ураження ЦНС, за даними НСПП та у ГП, M±m

Антропометричні показники	ОГ (I група)				ГП (II група) (n=8)
	IA підгрупа (n=15)	IB підгрупа (n=18)	IV підгрупа (n=19)	ID підгрупа (n=21)	
Маса тіла, г	1848,33±135,53 <sup>3,8</sup>	1444,17±91,76 <sup>3,5,6</sup>	1776,58±94,12 <sup>3</sup>	1965,95±96,93 <sup>3</sup>	2602,50±81,17
Довжина тіла, см	41,40±0,80 <sup>2</sup>	39,44±0,67 <sup>3,5</sup>	41,53±0,76 <sup>2</sup>	42,52±0,55 <sup>1</sup>	44,88±0,58
Окружність голови, см	29,30±0,60 <sup>3</sup>	28,56±0,63 <sup>3,4,6</sup>	30,55±0,56 <sup>2</sup>	30,67±0,50 <sup>2</sup>	33,13±0,44
Окружність грудей, см	27,27±0,75 <sup>3</sup>	26,22±0,70 <sup>3,4,6</sup>	28,42±0,64 <sup>3</sup>	28,81±0,69 <sup>2</sup>	32,13±0,44

Примітки: достовірні розбіжності при співставленні ГП: <sup>1</sup> – на рівні (p<0,05); <sup>2</sup> – на рівні (p<0,01); <sup>3</sup> – на рівні (p<0,001);  
 - з підгрупою ID (БСЗ) ОГ: <sup>4</sup> – на рівні (p<0,05); <sup>5</sup> – на рівні (p<0,01);  
 - з підгрупою IV (ПВГ) ОГ: <sup>6</sup> – на рівні (p<0,05); <sup>7</sup> – на рівні (p<0,01);  
 - з підгрупою IB (ВШК I-IV) ОГ: <sup>8</sup> – на рівні (p<0,05).

матизму), функціонування вегетативної нервової системи, наявності судом. Для визначення рівня свідомості використовували шкалу J.J. Volpe [30]. Результати лабораторного (імуноферментного) та інструментального (НСГ) обстежень.

Задля об'єктивної оцінки стану нервової системи, поряд з традиційним НСГ-дослідженням, визначали сироваткову концентрацію нейроспецифічного білка (НСБ), а саме – мозкового нейротрофічного фактора (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF). Цей метод є одним з найбільш чутливих серед методів ранньої діагностики ГІУ ГМ, оскільки сучасні методи імунологічної діагностики базуються на використанні високоспецифічних моноклональних антитіл та дозволяють визначити дуже малу кількість НСБ, яку вимірюють у нанограмах. Поява в сироватці крові цих білків, специфічних для різних внутрішньоклітинних структур нервової клітини, є маркером їхнього ушкодження [6, 14, 19, 20, 22, 31].

Для визначення в сироватці крові рівня МНТФ був застосований твердофазний імуноферментний (лабораторний) метод з використанням реактивів фірми R&D (Велика Британія). Методика заснована на принципі кількісного імуноферментного аналізу сендвичового типу (ELISA-Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay).

Зразки крові відбирали з пупкової вени або периферійних катетерів усіх НН (пологовий зал, 3–5-а, 26–28-а доба життя) шляхом аспірації з центрального (пупковий, підключичний) або периферійного катетера, обсягом 0,5-1,0 мл. Кров центрифугували протягом 5 хв при 2000g. Одержану сироватку аліквотували, заморожували та зберігали за температури – 20 °С не більше 2 міс.

Точність визначення вмісту МНТФ усередині серії визначали шляхом 20-кратного тестування трьох зразків з відомою концентрацією в одному мікропланшеті, а між серіями – трьох зразків з відомою концентрацією у сорока різних ставленнях.

**Методи математичної статистики.** Отримані протягом дослідження НН дані вносили до комп'ютерної бази даних. Оброблення одержаних даних здійснювали методами математичної статистики (кореляційний, кластерний, дисперсійний, регресійний аналіз) з використанням програм SPSS та «Excel» з пакету «Microsoft Office 2003» [8].

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для оцінювання дії вірогідних етіологічних факторів, а також встановлення ознак (маркерів), що супроводжують ГІУ ГМ у НН в гострий період нами було досліджено та про-

аналізовано стан здоров'я 81 дитини (41 дівчинка (50,61%) та 40 хлопчиків (49,38%) терміном гестації 26–36 тиж.

У табл. 1 наведені середні величини антропометричних показників в ОГ (за підгрупами) та ГП. Установлені достовірні розбіжності між дітьми ОГ (зокрема, за підгрупами) та ГП за усіма наведеними ознаками. Так, у обстежених з ураженням ГМ реєстрували вірогідно менші значення таких показників (групи ранжовані у порядку зменшення Сср.-ознак) як:

- маса тіла (в підгрупі IB в 1,8 разу менша, p<0,001, IB – в 1,47 разу, p<0,001, IA – в 1,41 разу, p<0,001, в підгрупі ID – в 1,32 разу, p<0,01, ніж в ГП);
- зріст (в підгрупі IB в 1,14 разу менший, p<0,001, IA та IB – в 1,08 разу, p<0,01, ID – в 1,06 разу, p<0,05, ніж в ГП);
- окружність голови (в підгрупі IB в 1,16 разу менша, p<0,001, IA – в 1,13 разу, p<0,001, IB та ID – в 1,08 разу, p<0,01, ніж в ГП);
- окружність грудей (в підгрупі IB в 1,23 разу менша, p<0,001, IA – в 1,18 разу, p<0,001, IB – в 1,13 разу, p<0,001, в підгрупі ID – в 1,12 разу, p<0,01 ніж в ГП).

Недоношені діти в підгрупах ОГ також достовірно відрізнялись між собою. Немовлята підгрупи IB були вірогідно меншими за всіма антропометричними показниками (підгрупи ранжовані у порядку зменшення Сср.-ознак), а саме за:

- масою тіла (в підгрупі ID в 1,36 разу менша, p<0,01, IB – в 1,23 разу, p<0,05);
- зростом (в підгрупі ID в 1,08 разу менший, p<0,01);
- окружністю голови (в підгрупі ID в 1,07 разу менша, p<0,05, IB – в 1,07 разу, p<0,05);
- окружністю грудей (в підгрупі ID в 1,1 разу менша, p<0,05, IB – в 1,08 разу, p<0,05).

Серед клінічних проявів пре- і перинатального ураження нервової системи у всіх недоношених дітей в пологовому залі найчастіше встановлювали синдром пригнічення ЦНС, який проявлявся різким зниженням спонтанної рухової активності, в'ялою реакцією на зовнішні подразники, м'язовою гіпотонією, швидким виснаженням або відсутністю безумовних рефлексів. У подальшому цей синдром залишався і на 3–5-у добу життя, у більшості НН ОГ, що достовірно відрізняло їх від немовлят ГП (p<0,001) (табл. 2).

Аналіз динаміки неврологічних змін у гострий період показав що на 3-5-у добу життя (див. табл. 2) в підгрупах недоношених дітей з ГІУ ЦНС (ОГ), у всіх дітей із тяжким ушкодженням ЦНС – підгрупа IA – 15 (100%), підгрупа IB – 18 (100%), встановлений синдром церебрального пригнічення.

Неврологічні синдроми у недоношених дітей з різним за характером та ступенем важкості ПУ ГМ на 3-5-у добу життя, абс. число,%

Неврологічні синдроми	Група спостереження									
	ОГ (I група)								ГП (II група) (n=8)	
	IA підгрупа (n=15)		IB підгрупа (n=18)		IV підгрупа (n=19)		ID підгрупа (n=21)			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Церебрального пригнічення	15	100 <sup>1,2</sup>	18	100 <sup>1,2</sup>	18	94,74 <sup>1</sup>	15	71,43 <sup>1</sup>	0	0
Нервово-рефлекторної збудливості	0	0 <sup>2</sup>	0	0 <sup>2</sup>	1	5,26	6	28,57	0	0
Гіпертензійний, гідроцефальний	0	0 <sup>6</sup>	6	33,33 <sup>3,5</sup>	0	0	0	0	0	0
Судомний	4	26,67 <sup>2,4</sup>	2	11,11	0	0	0	0	0	0
Вегетативний	15	100	18	100	19	100	21	100	8	100

Примітки: достовірні розбіжності при співставленні з ГП: <sup>1</sup> – на рівні (p<0,001); – з підгрупою ID (БСЗ) ОГ: <sup>2</sup> – на рівні (p<0,05); <sup>3</sup> – на рівні (p<0,01); – з підгрупою IV (ПВГ) ОГ: <sup>4</sup> – на рівні (p<0,05); <sup>5</sup> – на рівні (p<0,01); – з підгрупою IB (ВШК I-IV) ОГ: <sup>6</sup> – на рівні (p<0,05).

Частота даного синдрому була в 1,4 разу вищою, ніж у немовлят підгрупи ID (71,43%, p 0,05).

У подальшому майже у третини дітей (28,57%) підгрупи ID ОГ реєстрували клінічні прояви синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості: неспокій, тремор, спонтанний рефлекс Моро, підвищення м'язового тону та сухожилкових рефлексів, горизонтальний ністагм, низький поріг startle-реакцій, що (p 0,05) відрізняло їх від немовлят підгрупи IA та IB ОГ, де все ще залишався синдром церебрального пригнічення (див. табл. 2).

У гострий період у третини НН (33,33%) підгрупи IB ОГ (ВШК – III, IV ступенів) на фоні синдрому церебрального пригнічення наростали клінічні прояви синдрому внутрішньочерепної гіпертензії: розгинальна поза з перерозподілом м'язової

гіпертонії в екстензорних групах м'язів кінцівок, тонічного напруження задньої групи м'язів шиї, підвищений з тонічним компонентом рефлекс Бабінського, напруження великого тім'ячка, гіперестезія, тремор, неспокій, східна косина, горизонтальний ністагм, симгтом Грефе, в подальшому розходження швів, динамічне збільшення голови з посиленням судинного малюнка на шкірі голови. Відносно немовлят підгрупи IV та ID ОГ в гострий період (p<0,01) (див. табл. 2).

Практично у кожній четвертій дитини (26,67%) підгрупи IA ОГ в гострий період реєстрували судоми у вигляді генералізованих тонічних або тоніко-клонічних нападів, які були відсутні у НН підгруп IV та ID ОГ (p<0,05), (див. табл. 2).

На 3–5-у добу життя у всіх НН було діагностовано синдром вегетативних порушень у вигляді розладів терморегу-

Таблиця 3

Неврологічні синдроми у недоношених дітей з різним за характером та ступенем важкості ПУ ГМ на 26-28-у добу життя, абс. число,%

Неврологічні синдроми	Група спостереження									
	ОГ (I група)								ГП (II група) (n=8)	
	IA підгрупа (n=15)		IB підгрупа (n=18)		IV підгрупа (n=19)		ID підгрупа (n=21)			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Церебрального пригнічення	14	93,33 <sup>2,5</sup>	14	77,78 <sup>2,3</sup>	15	78,95 <sup>2,4</sup>	8	38,1 <sup>1</sup>	0	0
Нервово-рефлекторної збудливості	2	16,67 <sup>8</sup>	8	44,44 <sup>1,3</sup>	6	31,58	3	14,29	0	0
Гіпертензійний, гідроцефальний	0	0 <sup>8</sup>	6	33,33 <sup>4,7</sup>	0	0	0	0	0	0
Судомний	4	26,67 <sup>3,6</sup>	2	11,11	0	0	0	0	0	0
Вегетативний	15	100 <sup>1</sup>	17	94,44	18	94,74	16	76,19	5	62,5

Примітки: достовірні розбіжності при співставленні з ГП: <sup>1</sup> – на рівні (p<0,05); <sup>2</sup> – на рівні (p<0,001); – з підгрупою ID (БСЗ) ОГ: <sup>3</sup> – на рівні (p<0,05); <sup>4</sup> – на рівні (p<0,01); <sup>5</sup> – на рівні (p<0,001); – з підгрупою IV (ПВГ) ОГ: <sup>6</sup> – на рівні (p<0,05); <sup>7</sup> – на рівні (p<0,01); – з підгрупою IB (ВШК I-IV) ОГ: <sup>8</sup> – на рівні (p<0,05).

Середні значення МНТФ залежно від характеру та тяжкості ушкодження за даними НСГ в гострій період

Показник		Група спостереження				
		ОГ (I група)				ГП (II група) (n=8)
МНТФ, нг/мл	Час (доба)	IA підгрупа (n=15)	IB підгрупа (n=18)	IV підгрупа (n=19)	ІД підгрупа (n=21)	
	I забір (пологовий зал)	19,52±1,48 <sup>1</sup>	18,81±1,57 <sup>1</sup>	16,84±1,061	13,79±1,85	12,49±0,76
	II забір (3–5-а доба)	8,43±2,05	13,57±1,66 <sup>2</sup>	11,72±0,982	10,11±0,77 <sup>1</sup>	8,35±2,74
	III забір (26–28 доба)	5,51±1,37 <sup>3,4,5</sup>	10,67±0,92	9,50±0,84	9,61±0,74	-

Примітки: достовірні розбіжності при співставленні з ГП: <sup>1</sup> – на рівні (p<0,01); <sup>2</sup> – на рівні (p<0,001);

- з підгрупою ІД (БСЗ) ОГ: <sup>3</sup> – на рівні (p<0,05);

- з підгрупою ІВ (ПВГ) ОГ: <sup>4</sup> – на рівні (p<0,05);

- з підгрупою ІБ (ВШК) ОГ: <sup>5</sup> – на рівні (p<0,05).

ляції, «мармурового малюнка» на шкірі, періорального ціанозу, періодичних нападів затримки дихання.

Наприкінці неонатального періоду синдром церебрального пригнічення залишався у більшості НН ОГ – підгрупа ІА – 14 (93,33%), підгрупа ІБ – 14 (77,78%), підгрупа ІВ – 15 (78,95%), а 1/3 недоношених дітей (33,33%) підгрупи ІБ ОГ мали клінічні прояви гіпертензійного, гідроцефального, гіпертензійно-гідроцефального синдромів ізольовано або в поєднанні з синдромом нервово-рефлекторної збудливості, що з високим ступенем вірогідності відрізняло їх від дітей підгруп ІВ та ІД ОГ (p 0,01) (табл. 3).

НН з перинатальним ураженням ЦНС потребують комплексного оцінювання стану нервової системи. Тому поряд із впровадженням в практику високоінформативних інструментальних методів діагностики мозкових порушень проведено динамічне дослідження рівня МНТФ у сироватці крові при різних за характером та ступенем тяжкості (за даними нейровізуалізації) гіпоксично-ішемічним ураженням ГМ протягом першого місяця життя.

За даними літератури, перинатальна гіпоксія ініціює процеси, які призводять до збільшення проникності клітинних мембран, загибелі нейронів та гліальних клітин внаслідок некрозу та апоптозу, порушення цілісності гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), потрапляння у системний кровообіг мозкових антигенів, що стимулює імунну систему на вироблення аутоантитіл. Будь-який патологічний процес в ГМ призводить до структурних ушкоджень нервової тканини та порушень функціональної цілісності ГЕБ, що супроводжується виходом нейроспецифічних білків (НСБ) в інтерстиціальний простір з наступним надходженням їх до току спинномозкової рідини. У результаті процесів резорбції спинномозкової рідини частина НСБ потрапляє у венозну кров, що дозволяє проводити динамічне визначення їх рівня в сироватці крові та отримати інформацію про функціонування клітин мозку. Зміни концентрації НСБ в сироватці крові можна виявити раніше, ніж структурні зміни мозку, за сучасними методами нейровізуалізації [14, 19, 20, 22].

Гіпоксія є пусковим фактором каскаду патологічних реакцій, розвиток яких призводить до загибелі нервових клітин з формуванням ушкодження головного мозку.

У НН після дії гіпоксії відбувається загибель нейронів шляхом некрозу та апоптозу. Одночасно індукується вихід у позаклітинний простір нейротрофічних та ростових факторів, які пригнічують каскад апоптозних механізмів. Поява в сироватці крові МНТФ свідчить про відновні механізми та, навпаки, низькі значення рівня – нейротрофічного фактора голов-

ного мозку в сироватці крові, свідчать про виснаження або гальмування репараційних можливостей мозку.

При дослідженні сироваткової концентрації МНТФ у НН з перинатальним ураженням мозку, а також у дітей, які не мали ГУ ЦНС, нами були отримані результати, наведені в табл. 4.

Сироваткова концентрація МНТФ в крові пупкового канатика (I забір) була вірогідно вище (p<0,01) у всіх НН в підгрупах ОГ у порівнянні з ГП.

На 3–5-у добу життя рівень сироваткової концентрації МНТФ знижувався в усіх новонароджених в обох групах при порівнянні з вмістом МНТФ в крові пупкового канатика. При співставленні рівня змін сироваткової концентрації МНТФ на 3–5-у добу життя, в підгрупах ОГ з ГП було виявлено, що в підгрупах ІБ, ІВ та ІД ОГ кількісний рівень цього білка з високим ступенем вірогідності (p<0,01) залишався більш високим – в 1,63, в 1,4 та 1,21 разу відповідно. В підгрупі ІБ ОГ середнє значення МНТФ було найвищим (див. табл. 4).

На наш погляд, найбільш вірогідними причинами зависоких первинних показників МНТФ в сироватці крові (кров пупкового канатика) у НН обох груп була патологічна дія хронічної внутрішньоутробної та гострої інтранатальної гіпоксії, які підвищують проникність ГЕБ у НН у сполученні надвисокою експресією МНТФ в цій період, що підтверджується думкою низки авторів [13, 21, 31]. В зв'язку з цим, будь-які ушкодження ГМ супроводжуються значним підвищенням концентрації МНТФ у крові, що зумовлено не тільки деструкцією нейронів а також підвищенням експресії МНТФ завдяки підвищенню експресії TrkB-рецептора [18, 23].

Високий рівень сироваткової концентрації МНТФ у НН в підгрупі ІБ ОГ (ВШК різних ступенів) вірогідно зумовлено тим, що мозковий нейротрофічний фактор є значно поширеним не тільки в нейронах, а також в глії головного та спинного мозку. У свою чергу клітини астроцитарної глії є одним з компонентів ГЕБ та ітимно взаємодіють з ендотеліоцитами церебральних капілярів та епендимальним епітелієм, який вимощує шлуночкову систему. Тому, будь-які ушкодження судин ГМ супроводжуються значним підвищенням концентрації МНТФ у крові, що зумовлено деструкцією нейронів та клітин астроцитарної глії [24–26, 29].

Наприкінці гострого періоду (26–28-а доба) рівень сироваткової концентрації МНТФ продовжує знижуватися у всіх обстежених НН в підгрупах ОГ, в порівнянні з I та II забором, але вже не так швидко, як у перший тиждень життя.

На наш погляд, дані зміни можливо пояснити, з одного боку, подовженням ушкодження нейронів – відстроченим та особливо інтенсивним в підгрупі ІА ОГ, внаслідок складного ком-

плексу патоморфологічних змін, що виникають в результаті первинного uszkodження клітин завдяки дії гіпоксемії та ішемії. З іншого боку, менш швидке зниження кількісного рівня МНТФ на другому тижні життя може свідчити про відстрочене ураження або «другу хвилю» гальмування нейронів. Головним механізмом загибелі клітин в цей час є апоптоз [11, 30].

У недоношених дітей з тяжким функціональним та структурним uszkodженням ГМ ішемічного характеру (у вигляді НГМ та формуванням в подальшому ПВЛ) середнє значення МНТФ в ІІІ заборі крові (26–28-а доба життя) було найнижчим, що у 1,74 разу ( $p < 0,05$ ) менше, ніж у НН, які перенесли ГІУ ЦНС та не мали структурних змін (підгрупа ІД ОГ), в 1,72 разу ( $p < 0,05$ ) нижче, ніж у НН з ГІУ ГМ, які мали ПВГ – підгрупа ІВ ОГ, та в 1,94 разу нижче ( $p < 0,05$ ), ніж у немовлят, які мали ВШК різного ступеня (підгрупа ІБ ОГ) (табл. 4), що, на нашу думку, може свідчити про виснаження або гальмування репараційних можливостей мозку.

### ВИСНОВКИ

1. Недоношені новонароджені, які перенесли мозкову ішемію частіше були меншими за всіма антропометричними показниками (гестаційний вік, зріст, маса тіла, окружність голови, грудей), ніж морфо-функціонально незрілі, причому всередині когорти недоношених новонароджених з мозковою ішемією, новонароджені з ВШК різного ступеня також були меншими за всіма антропометричними показниками.

2. У недоношених новонароджених з ГІУ ЦНС в гострий період основним неврологічним синдромом є синдром церебрального пригнічення. При цьому у недоношених дітей, які перенесли тяжку мозкову ішемію та, як правило, мали структурні ураження ГМ, частіше переважав синдром церебрального пригнічення, ніж у недоношених новонароджених, які не мали структурних змін ( $p < 0,05$ ).

3. Динаміка змін кількісного рівня МНТФ в сироватці крові свідчить про ураження головного мозку відповідно до характеру та ступеня тяжкості в гострий період.

4. Сироваткова концентрація МНТФ в пупкової крові (І забір – пологовий зал) вища ( $p < 0,01$ ) у недоношених новонароджених з ГІУ ЦНС, в співставленні з недоношеними новонародженими без гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку (морфо-функціонально незрілими).

5. Рівень сироваткової концентрації МНТФ на 3–5-у добу життя знижується в усіх недоношених новонароджених, в співставленні з рівнем концентрації МНТФ в крові пупкового канатика (пологовий зал – безпосередня дія гіпоксії, ішемії). При співставленні рівня змін сироваткової концентрації МНТФ в підгрупах недоношених новонароджених, які

перенесли гіпоксично-ішемічне ураження головного мозку, з групою морфо-функціонально незрілих, було виявлено, що кількісний рівень цього білка з високим ступенем вірогідності ( $p < 0,01$ ) залишається більш високим в підгрупах недоношених новонароджених з ГІУ ЦНС та не досягає рівня значень, як у морфо-функціонально незрілих дітей.

6. У недоношених дітей з тяжким функціональним та структурним ураженням головного мозку ішемічного характеру (у вигляді набряку головного мозку, з формуванням в подальшому перивентрикулярної лейкомаляції) середнє значення МНТФ наприкінці першого місяця життя (26–28-а доба) було найнижчим, що відрізняло їх від інших недоношених новонароджених з ГІУ головного мозку ( $p < 0,05$ ).

### Диагностика гипоксически-ишемического поражения головного мозга у недоношенных новорожденных в острый период Т.К. Знаменская, Л.Г. Кирилова, В.Б. Швейкина

В результате комплексного клинического, инструментального, иммуноферментного исследований изучена динамика изменений количественного уровня мозгового нейротрофического фактора (МНТФ) в сыворотке крови у недоношенных новорожденных, в зависимости от функциональных и структурных изменений ишемического или геморрагического характера (отек головного мозга, перивентрикулярная лейкомаляция, внутрижелудочковое кровоизлияние) и без них, при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга, а также у морфо-функционально незрелых детей. Выявлены корреляционные связи между антропометрическими показателями, неврологическими синдромами острого периода и показателями уровня МНТФ.

**Ключові слова:** мозговой нейротрофический фактор (МНТФ), гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, перивентрикулярная лейкомаляция, внутрижелудочковое кровоизлияние, отек головного мозга, недоношенные новорожденные.

### Diagnostic of Hypoxic-Ischaemic Brain Damage of Preliminary-Born in Acuity Т.К. Znamenska, L.G. Kirilova, V.B. Shveykina

As a result of complex clinical instrumental as a result of complex clinical, instrumental, ELISA studies the changes in the level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in preterm infants are examined, depending on the functional and structural changes in ischemic and hemorrhagic nature (swelling of the brain, periventricular leukomalacia, intraventricular haemorrhage) and without them, with hypoxic-ischemic brain damage. The correlation between the anthropometric data and performance level of BDNF are marked.

**Key words:** brain neurotrophic factor (BDNF), hypoxic-ischemic CNS involvement, periventricular leukomalacia, intraventricular hemorrhage, ely born children.

### Сведения об авторах

**Знаменская Татьяна Константиновна** – ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-67

**Кирилова Людмила Григорьевна** – ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (095) 312-53-84

**Швейкина Виктория Борисовна** – ГУ "Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины", 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 961-46-37

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антипкін Ю.Г. Репродуктивне здоров'я жінок як важлива складова покращання демографічної ситуації на Україні / Ю.Г. Антипкін // Журн. Акад. мед. Наук України. – 2007. – № 13, № 3. – С. 476-485.
2. Знаменская Т.К. Влияние гипоксии на развитие плода и новорожденного / Т.К. Знаменская, Л.И. Шевченко, Е.В. Розова // Перинатология и педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 105-108.
3. Моїсеєнко Р.О. Терапія розвитку дитини (стандарти медико-соціальної реабілітації) дітей з органічним ураженням нервової системи / Р.О. Моїсеєнко, В.Б. Педан, В.В. Бережний, Т.М. Кисіль, А.Г. Шевцов, В.Ю. Мартинюк // Соціальна педіатрія і реабілітація. – 2007. – Вип. I (IV). – С. 14-21.
4. Володин Н.Н. Новые технологии в решении проблем перинатальной медицины / Н.Н. Володин // Педиатрия. – 2004. – № 3. – С. 56-60.
5. Голосная Г.С. Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании последствий перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных / Г.С. Голосная // Педиатрия. – 2005. – № 3. – С. 30-36.
6. Гурина О.И. Моноклональные антитела к нейроспецифическим антигенам. Получение, иммунохимический анализ, исследование проницаемости гематоэнцефалического барьера / О.И. Гурина // Дис. д-ра мед. наук. – М., 2005.
7. Кирилова Л.Г. Проблема оп-

тимізації ранньої медичної реабілітації хворих з пре- та перинатальною патологією ЦНС / Л.Г. Кириллова, М.О. Василенко, Л.І. Ткачук, О.П. Перфілов, Л.Ю. Силаева, Т.Б. Шевченко // Соціальна педіатрія і реабілітологія. – К., 2007. – С. 148-152.

8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич, П.Н. – К.: Моріон, 2000 – 320 с.

9. Мартинюк В.Ю. Сучасні технології в діагностиці, лікуванні та реабілітації новонароджених та дітей раннього віку з uszkodженнями нервової системи / В.Ю. Мартинюк, Л.О. Панасюк, Р.В. Богуш [та ін.] // Современная педіатрія. – 2006. – № 3 (12). – С. 208-211.

10. Одинак М.М., Цыган Н.В. Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе / М.М. Одинак, Н.В. Цыган. – СПб.: Наука, 2005. – 157 с.

11. Пальчик А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – М.: МЕД пресс-информ, 2009. – 253 с.

12. Резниченко Ю.Г. Коррекция метаболических нарушений при патологических состояниях / Ю.Г. Резниченко, Г.И. Резниченко, Л.И. Литвин, Н.Ю. Резниченко. – 2009. – 96 с.

13. Семченко В.В. Нейротрансплан-

тация / В.В. Семченко, С.И. Еренев, С.С. Степанов. – Омск, 2004. – 308 с.

14. Чехонин В.П. Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных / В.П. Чехонин, Д.В. Блинов, С.В. Лебедев, О.И. Гурина и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – № 2. – С. 50-61.

15. Шунько Є.Є. Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія: фактори ризику, клінічний перебіг, діагностика / Є.Є. Шунько, Т.В. Кончаковська // Сучасні тенденції в неонатології: проблеми та перспективи. Укр.-амер. навч. семінар / Маатеріали семінару. – Львів, 2003. – С. 12-19.

16. Bartkowski K., Furiejski K., Grabiec M., Yaguoan E., Djavadian R.L. Adult neurogenesis in the hedgehog (Erinaseus concolor) and mole (Talpa europaea). Brain Behav Evol. 2010; 76 (2): 128-43.

17. Beschorner R., Psaras T., Meyermann R., Bremer I. et al. Erythropoietin receptor expression in normal end neoplastik choroid plexus. Clin. Neuropathae. – 2011; 30: 41-2.

18. Bengzon J., Kokaia Z., Ernfors P. et al. Regulation neurotrophin and trkA, trkB and trkC tyrosine kinase receptor messenger RNA expression in kindling

// Neuroscience, 1993. – Vol. 53, N 2. – P. 433-446.

19. Blennow M., Savman K., Ilves P., Toresen M., Rosengren L. «Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants». Acta Paediatr 2001; 90: 1171-1175.

20. Ezgu F.S., Atalay Y., Gucuyener K. et al. Neuron specific enolase levels and neuroimaging asphyxied preterm end term newborns. // Ankara, Turkey. Child-Neurol. 2002. – Nov; 17 (11): 824-9.

21. Friedman W.J. Proneurotrophic seizures, and neuronal apoptosis. Neuroscientist 16 (3): 244-252, 2010.

22. Hirayama A., Okoshi Y., Hachiya Y. et al. Early immunohistochemical detection of axonal damage and glial activation in extremely immature brains with periventricular leucomalacia. Clin Neuropathol 20: 87-91, 2001.

23. Mamounas L.A., Altar C.A., Blue M.E. et al. BDNF promotes the regenerative sprouting, but not survival, of injured serotonergic axons in the adult rat brain // J. Neurosci. – 2000. – Vol. 20, № 2. – P. 771-782.

24. Merlio J.P., Ernfors P., Jaber M. et al. Molecular cloning of rat trkC and distribution of cells expressing messenger RNAs for members of the trk family in the rat central nervous system // Neuroscience. 1992. – Vol. 51, N3. – P. 513-532.

25. Murer M. G., Boissiere F., Yan Q. et al. An immunohistochemical study of

the distribution of brain – derived neurotrophic factor in the adult human brain, with particular reference to Alzheimer's disease // Neuroscience. – 1999. – Vol. 88, No 4. – P. 1015-1032.

26. Nagdyman N., Komen W., Ko H. et al. Early Biochemical indicators of hypoxic – ischemic encephalopathy after birth asphyxia // Pediatr. Res. – 2001; 49: 502-506.

27. Tan M. Improving head growth in preterm infants – a randomised controlled trial II: MRI and developmental outcomes in the first year / M. Tan, L. Abernethy, R. Cooke // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2008. – № 93. – P. 342-346.

28. Vascular Endothelial Growth Factor as Marker for Tissue Hypoxia and Transfusion Need in Anemic Infants: A Prospective Clinical Study / E. Tschirc, B. Weber, P. Koehne et al. // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123, № 3. – P. 784-790.

29. Verkhatsky A., Butt A. // Glial neurobiology: a textbook // John Wiley & Sons Ltd; England 2007, P. 209.

30. Volpe J.J. Neurology of the Newborn. – Philadelphia: Saunders, 2001.

31. Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, van Haaren M, Beems T, van Geel W, de Reus H, Verbeek MM. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. – Neurology. 2004 Apr 27; 62 (8): 1303-1310.

Статья поступила в редакцию 21.01.2013

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### ЕСТЕСТВЕННЫЕ РОДЫ ПРИ ДВОЙНЕ МОГУТ БЫТЬ БЕЗОПАСНЕЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Родить здоровых близнецов можно и без кесарева сечения, - доказали американские и канадские учёные. Результаты исследования были представлены на февральском съезде Медицинского общества по изучению матери и плода.

Группа учёных из университета Торонто, (Канада) проанализировали данные из 106 гинекологических центров в 26 странах и сравнили результаты родов через естественные родовые пути с родами путём кесарева сечения.

Для данного исследования отбиралась информация о беременных женщинах, первый близ-

нец которых находился в головном предлежании.

Касаемо состояния рождённых близнецов, учёные не нашли существенных различий между двумя указанными способами проведения родов.

Плановое проведение кесарева сечения никак не сказывается на частоте перинатальной и неонатальной смертности близнецов, рождённых на 32-38 неделях беременности.

Однако в случаях проведения кесарева сечения детская смертность выявлялась в 2,05% (из 2781 случаев) при смертности в 1,87% (из 2782 случаев) при родах через естественные родовые пути.

В настоящее время, при ведении беременности двойней акушеры рекомендуют женщинам именно кесарево сечение. Но как отметил руководитель исследования доктор Барретт, "лучшим способом являются всё-таки роды через естественные родовые пути".

Это исследование показало, что женщины, беременные двойней, вполне могут выбрать между кесаревым сечением и самостоятельными родами. Причём последнее не наносит вреда ни матери, ни новорождённому.

<http://www.gazeta.ru/>