

**ПОПОВА ЮЛИЯ ЮРЬЕВНА**

**НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ИОННЫЙ ГОМЕОСТАЗ У НЕДО-  
НОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИ-  
ЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

14.00.09 – педиатрия  
14.00.16 – патологическая физиология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Томск – 2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по образованию и социальному развитию»

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук,  
профессор

**Филиппов Геннадий Пантелеевич**

доктор медицинских наук

**Желев Виктор Александрович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава **Кравец Елена Борисовна**

доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, руководитель лаборатории клинической фармакологии ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН  
**Удуд Владимир Васильевич**

**Ведущая организация:** ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава.

Защита состоится «\_\_» ноября 2007г. в 9 часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава по адресу: 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

Автореферат разослан «\_\_» октября 2007г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность:** Гипоксическое поражение головного мозга до настоящего времени остается одной из ключевых проблем в современной перинатальной неврологии [Володин Н.Н., Рогаткин С.О., Медведев Н.И., 2004]. Это обусловлено высокой распространенностью данной патологии, значительным и высоким риском формирования детской инвалидности [Волгина С.Я., 1996; Г.М.Савельева, Л.Г.Сичинава, 1999]. В большей степени церебральную патологию у новорожденных определяют недоношенные дети [Дегтярев Д.Н. 1999; Демьянова Т.Г., Румянцев А.Г., 2005]. Основная особенность недоношенного ребенка – это незрелость органов и систем и, прежде всего центральной нервной системы (ЦНС). На этом фоне гипоксия мозга, являясь практически постоянным спутником недоношенности во много раз чаще, чем у доношенных, обуславливает гибель ребенка [Алиева Х.М., 2003; Антонов А.Г., 1996; Барашнев Ю.И., 2001].

Механизмы, по которым развивается гипоксическое повреждение, реализуются в результате сложного каскада патофизиологических процессов, конечным исходом которых является гибель нейрона [Лильин Е.Т., 2002, Иллариошкин С.Н., 2006]. В последнее время растет число данных свидетельствующих о том, что гибель нервных клеток при ишемии мозга происходит в результате, как некроза, так и апоптоза [Голосная Г.С., 2004].

Изучение апоптоза у недоношенных детей остается открытым вопросом и представляет определенные трудности. Закономерными становятся вопросы о возможности оценки выраженности апоптоза, поскольку патобиохимические и морфологические процессы протекают внутриклеточно [Koudrin A., 2002; Шерстнев В.В., 2002]. В литературе отсутствуют сведения об изучении клинико-биохимических маркеров апоптоза у недоношенных новорожденных.

В настоящее время выделено большое количество биохимических показателей, отражающих процессы метаболических расстройств в ЦНС. Большинство из них являются лишь свидетелями повреждения нервной ткани и не могут в полной мере выступать в качестве маркеров апоптоза. В то же время их динамические изменения косвенно могут подтверждать наличие апоптоза. Одним из перспективных в этом направлении методов является определение нейроспецифических белков (НСБ). По данным литературы увеличение концентрации нейроспецифической енолазы (НСЕ) в сыворотке крови может служить маркером повреждения клеточных мембран нейронов головного мозга [Баканов М.И., Алатырцев В.В, 1999, Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., 1998].

Оценивая степень тяжести перенесенной гипоксии путем определения НСБ, интересна их взаимосвязь с уровнем нейротрофического обеспечения. По данным литературы именно оно будет определять альтернативный выбор между генетическими программами апоптоза и апоптозной защиты [Голосная Г.С., 2005]. В основном с уменьшением апоптоза связывают нейропротективное действие фактора роста нервов (ФРН), фактора роста, выделенного из мозга (BDNF), инсулиноподобных факторов роста [Крыжановский Г.Н., 1997]. В литературе отсутствуют сведения об уровне нейротрофической обеспеченности у недоношенных детей с гипоксическим поражением ЦНС, а так же не определена степень его влияния на динамику показателей НСБ. Полученные данные могли бы быть использованы как показатели тяжести повреждения ЦНС.

Одновременно особый интерес представляет определение ионного гомеостаза у недоношенных новорожденных. Микро- и макроэлементы сами могут выступать в

качестве нейротрофического фактора, в то же время являются агентами, посредством которых осуществляется процесс апоптоза [Сергеев П.В., 2000]. В качестве основного фактора запускающего процесс гибели нейрона выступает массивный приток в клетку ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , однако в последние годы получены сведения об участии в данных механизмах ионов  $\text{Zn}^{2+}$ , не исключено участие в этом внутриклеточного накопления ионов  $\text{Mg}^{2+}$  [Раевский К.С., Башкатова В.Г., 1995; Калетина Н.И., 2001]. Роль нарушений ионного гомеостаза при ишемическом повреждении мозга у недоношенных детей не изучена. Отсутствуют сведения о степени нарушения ионного гомеостаза и связи с показателями НСБ, а также зависимости от нейротрофического обеспечения у недоношенных детей с гипоксическим поражением головного мозга на различных этапах реабилитации.

#### **Цель исследования:**

Установить характер изменений нейроспецифических белков и ионного гомеостаза у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и на их основе разработать дополнительные критерии оценки степени тяжести гипоксических поражений ЦНС.

#### **Задачи:**

1. Оценить динамику содержания ионов металлов (Zn, Fe, Ca, Mg, Mn, Cu) в сыворотке крови и спинномозговой жидкости в неонатальный период.
2. Изучить взаимосвязь клинического течения гипоксических поражений ЦНС и маркеров поражения головного мозга у недоношенных детей с гипоксическим поражением ЦНС.
3. Исследовать взаимосвязь динамики НСБ (нейроспецифические белки) со степенью нарушения ионного гомеостаза у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС.
4. На основе полученных данных разработать дополнительные критерии оценки тяжести и прогноза неврологических нарушений у недоношенных детей с поражением ЦНС в неонатальный период.

#### **Научная новизна исследования:**

Проведено изучение содержания микро- и макроэлементов (МЭ) в сыворотке крови и ликворе у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС. Показано, что наиболее низкие значения эссенциальных МЭ в сыворотке крови отмечаются у глубоконедоношенных новорожденных, которые зависят от срока гестации, массы и длины тела при рождении. Установлено, что степень тяжести поражения ЦНС определяется низкой микронутриентной обеспеченностью новорожденных в неонатальный период.

Впервые проведено изучение содержания микро- и макроэлементов в ликворе у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС. Выявлено, что у глубоконедоношенных новорожденных содержание МЭ в ликворе достоверно выше, чем в сыворотке крови на 5-7 сутки жизни и в возрасте одного месяца. Высокое содержание железа, меди и марганца в спинномозговой жидкости является прогностически неблагоприятным признаком.

У глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС проведено изучение содержания нейроспецифических белков в сыворотке крови. Установлено, что в динамике к месяцу жизни у здоровых новорожденных и недоношенных детей I и II степени происходит снижение показателей НСЕ, а у глубоконедоношенных повышение его концентрации. Показано, что высокие показате-

ли НСЕ зависят от тяжести гипоксического поражения ЦНС (ВЖК, ПВЛ).

Впервые у глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС проведено изучение нейротрофического обеспечения ЦНС. Выявлено, что концентрация ФРН в сыворотке крови не зависит от срока гестации, массы и длины тела при рождении. Показано, что уровень ФРН в сыворотке крови у глубоконедоношенных новорожденных снижался по сравнению с детьми в группах сравнения. Установлено, что наиболее низкие показатели ФРН отмечались у глубоконедоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями и перивентрикулярной лейкомаляцией.

Впервые изучена взаимосвязь показателей нейроспецифических маркеров (НСЕ, ФРН) у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС и содержанием ионов металлов в сыворотке крови и ликворе. Выявлено, что чем ниже показатели микро- и макроэлементов на протяжении неонатального периода, тем более высокие концентрации НСЕ определяются в сыворотке крови. Установлено, что чем выше значения МЭ в сыворотке крови, тем выше регистрировался уровень ФРН.

### **Теоретическая и практическая значимость работы:**

Полученные данные клинико-биохимических исследований расширяют диагностические возможности в оценке характера и тяжести гипоксического поражения ЦНС у недоношенных новорожденных. В результате исследования установлена взаимосвязь между показателями нейроспецифических маркеров и тяжестью перинатальной гипоксии, между содержанием микро- и макроэлементов в сыворотке крови и ликворе и значениями нейроспецифических маркеров, тяжестью гипоксического поражения ЦНС. Результаты исследования позволяют обосновать целесообразность включения определения микроэлементного статуса и концентрации НСЕ и ФРН в комплекс обследования данной категории новорожденных.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Выраженное снижение микро- и макроэлементов в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС зависит от срока гестации при рождении и может усугублять тяжесть гипоксического поражения головного мозга.

2. У недоношенных новорожденных с тяжелыми гипоксическими поражениями центральной нервной системы отмечаются наиболее высокие показатели нейрон-специфической енолазы и наиболее низкие значения фактора роста нервов в сыворотке крови. Повышение нейрон-специфической енолазы и снижение фактора роста нервов в неонатальный период отражает характер поражения центральной нервной системы, и являются прогностически неблагоприятными показателями.

### **Апробация материалов диссертации**

Основные положения диссертации доложены на: пятом российском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2006); конгрессах педиатров (Москва, 2005; 2006; 2007); конгрессе «детская кардиология» (Москва, 2006); I научно-практической конференции «День педиатра» (Северск, 2006); всероссийской научно-практической конференции «педиатры Алтая – будущему России» (Барнаул, 2006); двенадцатой всероссийской научно-технической конференции «Энергетика, экология, надежность, безопасность» (Томск, 2006).

**Публикации:** по материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 2 статьи в центральной печати.

### **Структура и объем диссертации:**

Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав, включающих обзор литературы, характеристику групп наблюдений и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и указателя литературы. Работа иллюстрирована 3 рисунками, 32 таблицами. Список источников цитируемой литературы включает в себя 212 работ, из которых 144 отечественных и 68 зарубежных авторов.

Работа выполнена на базе кафедры госпитальной педиатрии (зав. каф. – д-р мед. наук, профессор Г.П.Филиппов) СибГМУ.

### **ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Под нашим наблюдением находилось 102 недоношенных новорожденных различной степени гестации с гипоксическим поражением ЦНС с 2004 по 2006 год. Обследование детей проводилось на базе родильного дома №1 и отделения патологии новорожденных и II-го этапа выхаживания недоношенных детской больницы №1.

**Основную группу** составили 32 новорожденных с III-IV степенью недоношенности **Первую группу сравнения** составили 48 новорожденных с II степенью недоношенности.

**Вторую группу сравнения** составили 22 новорожденных I степени недоношенности.

**В контрольную группу** вошли 20 доношенных новорожденных, имевших I-Па группу здоровья.

**Критериями для включения детей в группы наблюдения являлись:** течение беременности у матерей без обострения хронических очагов инфекции; отсутствие во время беременности клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о течении инфекционного процесса (сифилис, ЦМВИ, токсоплазмоз, хламидиоз, герпес); отсутствие генетической патологии (болезнь Дауна, Паттау и др.); отсутствие врожденных пороков развития ЦНС по данным клинического осмотра и инструментальных методов обследования (микроцефалия, врожденная гидроцефалия, синдрома Денди Уокера, Арнольда-Киари и др.); отсутствие клинических и лабораторных признаков TORCH – синдрома у новорожденных и детей раннего возраста; отрицательные показатели неспецифических признаков воспаления в общем анализе крови (лейкоцитоз, сдвиги формулы, увеличение СОЭ) и биохимических показателях (СРБ, тимоловая проба, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ); отсутствие клинических признаков местной гнойно-воспалительной патологии.

**Критерии исключения:** обострение хронических инфекций во время течения беременности, клинические и лабораторные признаки инфекционного процесса у новорожденных в неонатальный период.

**Критериями для оценки степени тяжести поражения ЦНС у новорожденных являлись:** 1) **при поражении тяжелой степени:** церебральная ишемия II-III степени, внутрижелудочковые кровоизлияния II-III степени, синдром угнетения, кома, быстро или медленно прогрессирующая внутричерепная гипертензия, шок,

судороги, апноэ, декортикация, децеребрация, дисфункция стволовых клеток мозга, вегето-висцеральные нарушения; **2) при средней степени тяжести поражения ЦНС:** церебральная ишемия I-II степени, внутрижелудочковые кровоизлияния I-II степени, возбуждение или угнетение ЦНС, судороги, внутричерепная гипертензия, вегето-висцеральные нарушения.

### **Методы исследования:**

**Клинико-инструментальные методы:** Обследование новорожденных осуществлялось в несколько этапов. На *первом этапе* (родильный дом) и *втором этапе* (отделение II этапа выхаживания недоношенных новорожденных) проводилось: клиническая оценка общего состояния новорожденного, реакция на осмотр, поведение, двигательную активность, мышечный тонус, безусловные рефлексы, состояние кожных покровов и слизистых оболочек, наличие или отсутствие желтухи и степень её выраженности, частота и ритм сердечных сокращений, тип дыхания, аускультативные данные дыхательной и сердечно-сосудистой системы, состояние органов брюшной полости, оценка по шкале Апгар. На всех этапах наблюдения проводилась оценка физического развития с определением массы тела, роста.

Кроме общеклинического обследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, капrogramма, биохимический анализ крови с определением белка, глюкозы, аминотрансфераз, билирубина и его фракций), всем новорожденным на этапах наблюдения проводились:

- осмотр узкими специалистами (невропатолог, окулист, хирург, отоларинголог),
- нейросонография в динамике на втором этапе выхаживания (НСГ).
- рентгенография головы и шейного отдела позвоночника в двух проекциях.

Забор крови для изучения содержания нейрон-специфической енолазы, фактора роста нервов и эссенциальных микро- и макроэлементов производился из локтевой вены в объёме 1,5 мл на 5-7 сутки жизни и в 1 месяц.

По показаниям с лечебно-диагностической целью проводилась люмбальная пункция по общепринятой методике. В ликворе проводилось изучение содержания микро- и макроэлементов.

**Биохимические методы: содержание микро- и макроэлементов** в сыворотке крови и ликворе определяли методом эмиссионного спектрального анализа.

Определение **концентрации НСЕ** в сыворотке крови осуществлялось иммуноферментным методом по специальному набору. В тесте используются два моноклональных антитела к разным антигенным детерминантам молекулы НСЕ.

Определение **содержания ФРН** проводилось иммуноферментным методом по специальному набору. Методика основана на взаимодействии моноклональных антител к антигенным детерминантам молекулы BDNF.

**Методы статистического анализа данных.** Статистический анализ данных проводили при помощи пакета программ Statistica 5.0 (StatSoft, Ink.). Для количественных показателей рассчитывалось среднее (M) и стандартная ошибка среднего (m). Для качественных признаков – абсолютные и относительные (в %) частоты. Для сравнения значений показателей в двух группах были использованы методы параметрической и непараметрической статистики: t-критерий Стьюдента для нормально распределенных показателей и U-критерий Манна-Уитни для остальных. Проверка на нормальность проводилась по критерию согласия Колмогорова-Смирнова с поправкой Шапиро-Уилкса. Оценка динамики показателей проводи-

лась по параметрическому t-критерию Стьюдента. Для сравнительной оценки частот в группах был использован критерий  $\chi^2$ . Анализ зависимости признаков проводился с помощью расчета и оценки значимости непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Также рассчитывали специфичность (Sp), прогностичность положительного (PP) и отрицательного (PN) результата результатов теста.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Клиническая характеристика недоношенных новорожденных

Средний возраст матерей во всех обследованных группах достоверно не различался и составил  $27,2 \pm 1,4$  лет с индивидуальными колебаниями от 17 до 39 лет. При этом в группе глубоконедоношенных новорожденных достоверно чаще встречались матери старше 30 лет (25%,  $p < 0,05$ ).

Во всех группах наблюдения у матерей отмечался высокий удельный вес соматических заболеваний. При этом наиболее часто регистрировались хронический пиелонефрит, анемия, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У 8 (25%) родильниц основной группы регистрировалось сочетание двух соматических заболеваний (ВСД и анемия, заболевания ЖКТ и анемия). Гинекологические заболевания достоверно ( $p < 0,001$ ) чаще отмечались у матерей основной группы, составив 53,1% (17 женщин).

Во всех группах наблюдения у большинства женщин отмечалось осложненное течение беременности и родов. Среди причин, осложнивших течение беременности, наиболее часто регистрировались гестоз второй половины и угроза прерывания, как на ранних, так и на поздних сроках беременности. У матерей в группах сравнения достоверно чаще отмечались гестозы первой и второй половины беременности ( $p < 0,001$ ). Однако у большинства матерей (89%) групп сравнения отмечался гестоз легкой и средней степени тяжести. В то время как у женщин основной группы чаще регистрировался гестоз средней и тяжелой степени (15,3%). Во второй половине беременности угроза прерывания достоверно чаще регистрировалась у матерей основной группы ( $p < 0,001$ ). Течение родов у матерей недоношенных новорожденных характеризовалось высокой частотой стремительных родов, оперативного способа родоразрешения, отслойкой плаценты.

Подтверждением неблагоприятного течения беременности у матерей групп наблюдения могут служить признаки фетоплацентарной недостаточности, которые отмечались при доплерометрическом обследовании плода во время беременности. Частота данного состояния колебалась от 34,6% во II группе сравнения до 58% в основной группе. Высокую частоту неблагоприятного исхода в состоянии здоровья матерей недоношенных новорожденных и осложненное течение беременности отмечают как российские, так и зарубежные исследователи.

Средние показатели физического развития глубоконедоношенных новорожденных и детей групп сравнения при рождении соответствовали их гестационному сроку. В динамике к концу неонатального периода показатели физического развития во всех группах наблюдения были достоверно ниже, чем у здоровых доношенных детей. У недоношенных детей первой и второй степени физическое развитие достигало контрольных значений к 6 месяцам жизни, а у глубоконедоношенных – к концу первого года жизни. В возрасте одного года у детей данной группы сохранялись более низкие средние показатели физического развития по

сравнению со здоровыми новорожденными, но достоверных различий выявлено не было. Таким образом, у недоношенных новорожденных III – IV степени на протяжении первого года жизни отмечаются более низкие показатели физического развития и лишь в возрасте одного года они приближаются к аналогичным показателям детей контрольной группы. Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований.

Результаты обследования показали, что в группе глубоконедоношенных новорожденных с гипоксической энцефалопатией наиболее часто регистрировались ишемически-геморрагические поражения ЦНС, которые составили 71,5% от общего числа новорожденных данной группы и превысили аналогичный результат недоношенных детей I степени в 2,6 раза. У недоношенных новорожденных II степени частота ВЖК была выше по сравнению с недоношенными новорожденными I степени и составила 41,6%. Но ниже чем у детей с низкой массой тела при рождении. Тяжелая степень поражения ЦНС отмечалась у 87,5% глубоконедоношенных новорожденных и превышала аналогичные данные у недоношенных новорожденных I степени в 2 раза.

Таким образом, наши данные показали, что при высокой степени недоношенности чаще регистрируются тяжелые поражения ЦНС, к которым относятся внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени тяжести. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями.

В клинической картине тяжелых гипоксических поражений ЦНС у глубоконедоношенных новорожденных в ранний неонатальный период одним из ведущих синдромов являлся синдром угнетения, который составил 100% и проявлялся гипо- или адинамией, арефлексией, гипотонусом мышц, снижением или отсутствием сосательного рефлекса, «глазной» симптоматикой (плавающее движение глазных яблок, горизонтальный или вертикальный нистагм, сходящееся косоглазие). У недоношенных новорожденных II степени данный синдром встречался реже и составил 90,9%. У детей основной группы со средней степенью тяжести поражения ЦНС синдром угнетения также был ведущим и встречался в 100% случаев. При этом у детей II группы сравнения данный синдром наблюдался в 3 раза реже, чем у глубоконедоношенных новорожденных и составил 33,3%.

Вегето-висцеральные нарушения отмечались с высокой частотой во всех группах недоношенных новорожденных и характеризовались приглушением сердечных тонов, мраморностью кожных покровов, синдромом рвоты и срыгиваний. Брадикардия регистрировалась только у недоношенных с тяжелым поражением ЦНС основной группы и была выявлена у 10,7% детей.

Синдром возбуждения наиболее часто встречался у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС средней степени тяжести. При этом у недоношенных новорожденных I степени он наблюдался в 33,3% случаев, а у глубоконедоношенных новорожденных лишь у 14,2% детей.

Судорожный синдром регистрировался у новорожденных в основной и первой группе сравнения, кома только в группе глубоконедоношенных новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС.

В возрасте одного месяца количество глубоконедоношенных новорожденных с синдромом угнетения уменьшалось, хотя он и оставался ведущим, но степень его клинических проявлений снизилась. По мере уменьшения синдрома угнетения в основной группе увеличились проявления вегето-висцеральных нарушений, которые составили 78,5%. В группах сравнения синдром угнетения не являлся веду-

шим. У детей данных групп сохранялась высокая частота вегето-висцеральных нарушений, отмечались изменения мышечного тонуса и двигательные нарушения. Одновременно с этим достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличилось число детей, в клинике которых наблюдался судорожный синдром.

Так в группе глубоконедоношенных новорожденных с тяжелым поражением ЦНС увеличение судорожного синдрома произошло в 1,5 раза и достигало 21,4% случаев. В группе недоношенных новорожденных II степени также наблюдалось увеличение числа детей с судорожным синдромом. Однако необходимо отметить, что при тяжелом поражении ЦНС у глубоконедоношенных новорожденных наблюдались парциальные судороги, которые составляли до 57,1%. При средней степени тяжести гипоксической энцефалопатии регистрировались клонико-тонические или клонические судороги, а парциальные судороги у детей данных групп не отмечались. По-видимому, данный факт можно объяснить тем, что при тяжелой гипоксической энцефалопатии, которая развивается на фоне незрелости мозговой ткани у глубоконедоношенных новорожденных, центральная нервная система не может адекватно отреагировать на внешний патологический раздражитель и способно ответить лишь эквивалентами судорог. Это позволяет считать развитие парциальных судорог у глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС одним из критериев степени тяжести поражения головного мозга.

Количество детей основной группы с синдромом возбуждения существенно не изменилось по сравнению с ранним неонатальным периодом и достигало 14,2%.

Гипертензионно-гидроцефальный синдром составлял 7,1% у недоношенных детей основной группы, не превышая аналогичный показатель по сравнению с 7-ми сутками жизни. Наиболее высокие показатели данного синдрома отмечались у новорожденных II группы сравнения с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС и составили 33,3%. В то же время практически отсутствовали дети в состоянии комы.

Увеличение судорожного синдрома в основной группе, высокая частота гипертензионно-гидроцефального синдрома в группах сравнения к концу неонатального периода, по-видимому, обусловлено динамикой морфологических изменений в тканях головного мозга. В этот промежуток времени происходит постепенное уменьшение признаков отека головного мозга, особенно в перивентрикулярной области, лизис субэпидемальных и внутрижелудочковых кровоизлияний, что приводит у части детей к развитию перивентрикулярных лейкомаляций и повышенной выработке ликвора в сосудистых сплетениях.

Объективным методом оценки морфологических изменений структур головного мозга является ультразвуковое исследование ЦНС. Результаты собственных исследований показали, что у 21,4 % глубоконедоношенных новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС по данным НСГ отмечались ПВЛ, у 7,1% детей выявлена венрикуломегалия и у 32,1% ассиметрия желудочков. Эти изменения сопровождаются внутрижелудочковой гипертензией и гидроцефальным синдромом. В то же время происходит постепенное постнатальное созревание структур головного мозга, в результате чего центральная нервная система более активно может реагировать на факторы патогенного воздействия. Совокупность данных изменений может приводить к развитию судорожного синдрома.

Полученные результаты свидетельствуют, что у глубоконедоношенных новорожденных отмечается наиболее высокая частота тяжелых гипоксических пора-

жений ЦНС и их осложнений. Аналогичные данные получены как российскими, так и зарубежными исследователями.

Согласно современным представлениям ведущую роль в патогенезе поражения ЦНС у новорожденных в анте- и постнатальный периоды принадлежит гипоксии, которая приводит к комплексу функционально-метаболических нарушений в клетках организма, реализующихся через изменения в энергетическом обмене и активации перекисного окисления липидов.

По данным литературы у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС следует констатировать незрелость антиоксидантной системы защиты. При этом у глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС отмечается выраженное снижение ферментативной и неферментативной антиоксидантной системы защиты, что может приводить к повышенной активации процессов перекисного окисления липидов и деструктивным процессам в клетках. Центральная нервная система является наиболее уязвимым органом, что связано с незрелостью тканей головного мозга и повышенным содержанием липидов в ней. Быстрое истощение антирадикальной системы может приводить к повышенной активации ПОЛ в клетках головного мозга, изменению проницаемости плазматических мембран, развитию отека и некрозу ткани.

### **Особенности микро- и макроэлементного статуса у глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС**

Несмотря на малое содержание микронутриентов в организме, их роль для жизнедеятельности человека трудно переоценить. Это связано с тем, что дефицит даже одного из них способен запустить каскад нарушений обмена веществ, который может оказаться катастрофой для здоровья или даже жизни [138]. Микронутриенты крайне необходимы для созревания морфофункциональных структур мозга и их полноценной работы [28,85,138]. Особенно уязвимыми оказываются недоношенные дети, которые в связи с «наверстыванием» роста испытывают повышенную потребность в кальции, фосфатах, магнии, витамине D и других нутриентах

Нами проведено изучение микро- и макроэлементного (МЭ) статуса у глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС на 5-7 сутки жизни, результаты которого представлены в таблице 1.

В раннем неонатальном периоде во всех группах недоношенных новорожденных отмечалось достоверное снижение железа, цинка и магния в сыворотке крови по сравнению с показателями здоровых детей. Наиболее низкие показатели МЭ отмечались у глубоконедоношенных новорожденных (основная группа). Так уровень железа у глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС был в 1,7 раза ниже по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Показатели цинка и магния в основной группе детей были также ниже, чем в контрольной группе в 1,6 и 2 раза соответственно ( $p < 0,001$ ). По-видимому, это связано с недостаточной обеспеченностью микронутриентами матерей во время беременности, недостаточной продолжительностью периода внутриутробного развития плода, так как большинство микроэлементов откладывается в органах и тканях плода в III триместре беременности и раннее прерывание беременности не позволяет получить эти необходимые для плода компоненты.

**Таблица 1**

**Содержание микро- и макроэлементов у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС на 5-7 день жизни,  $X \pm m$**

Металл	Контрольная группа n=20	Основная группа n=32	Первая группа сравнения n=48	Вторая группа сравнения n=22
	5-7 день жизни			
Mn мкмоль/л	0,51±0,01	0,46±0,009*	0,51±0,01	0,5±0,01
Fe мкмоль/л	15,27±1,62	8,80±0,25***	10,85±0,68**	10,36±0,55**
Cu мкмоль/л	8,39±0,17	8,72 ±0,51	9,49±0,39	9,03±0,24
Zn мкмоль/л	18,67±0,95	11,73±0,62***	12,4±0,49***	11,56±0,80***
Mg ммоль/л	0,82±0,03	0,41±0,02***	0,97±0,34	0,51±0,04***
Ca ммоль/л	1,88±0,13	1,62±0,07	1,68±0,07	1,72±0,08

Примечание: по сравнению с группой контроля \* -  $p<0,05$ ; \*\* -  $p<0,01$ ; \*\*\*- $p<0,001$ , первая группа сравнения – недоношенные II степени, вторая группа сравнения – недоношенные I степени

Содержание микро- и макроэлементов у детей первой и второй групп сравнения было ниже, чем у здоровых новорожденных детей. Так концентрации железа ( $p<0,01$ ) и цинка ( $p<0,001$ ) были достоверно ниже по сравнению с контрольной группой. При сравнении показателей МЭ между группами недоношенных новорожденных было выявлено, что у детей I степени недоношенности содержание марганца, железа и магния было достоверно выше, чем у глубоконедоношенных новорожденных ( $p<0,05$ ). Содержание меди и кальция на 5-7 сутки жизни имело тенденцию к снижению у глубоконедоношенных новорожденных, но достоверных различий между группами наблюдения и группой контроля выявлено не было.

Нами проведено изучение микроэлементного статуса у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС в один месяц жизни, результаты которого представлены в таблице 2.

В возрасте одного месяца у глубоконедоношенных новорожденных гипоксическим поражением ЦНС отмечалось низкое содержание всех изучаемых микро- и макроэлементов. По сравнению с ранним неонатальным периодом показатели железа и цинка к месяцу жизни увеличились в 1,3 раза, но были достоверно ниже контрольных значений. Содержание кальция в сыворотке крови у детей основной группы увеличилось незначительно, и не достигало значений доношенных новорожденных ( $p<0,05$ ). Повышение показателей МЭ (за исключением марганца и меди) в позднем неонатальном периоде, по-видимому, можно объяснить переходом детей на энтеральное питание. Сохранялось достоверное снижение магния и марганца по сравнению с группой контроля в 1,6 и 1,2 раза соответственно.

**Таблица 2**

**Содержание микро- и макроэлементов у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС в 1 мес.,  $\bar{X}\pm m$**

Металл	Контрольная группа n=20	Основная группа n=32	Первая группа сравнения n=48	Вторая группа сравнения n=22
	1 месяц			
Mn мкмоль/л	0,5±0,01	0,42±0,01***	0,48±0,01	0,47±0,01
Fe мкмоль/л	15,71±1,25	11,68±0,37**	14,98±1,04	15,45±1,16
Cu мкмоль/л	8,10±0,26	7,52±0,08*	7,96±0,18	8,11±0,18
Zn мкмоль/л	19,81±1,14	14,7±0,27***	18,2±0,98	16,32±1,37
Mg ммоль/л	0,61±0,09	0,37±0,03*	0,54±0,03	0,57±0,03
Ca ммоль/л	2,39±0,13	1,93±0,08*	2,21±0,1	2,05±0,12

Примечание: по сравнению с группой контроля \* -  $p<0,05$ ; \*\* -  $p<0,01$ ; \*\*\*- $p<0,001$ , первая

группа сравнения – недоношенные II степени, вторая группа сравнения – недоношенные I степени

В группе здоровых новорожденных в возрасте одного месяца жизни содержание меди и марганца существенно не изменилось по сравнению с 5-7 сутками жизни. В то время как у недоношенных новорожденных основной группы уровень меди был в 1,2 раза ниже по сравнению с 5-7 сутками жизни, а концентрация марганца имела тенденцию к снижению. По-видимому, это связано с низким содержанием фермента церулоплазмينا у глубоконедоношенных новорожденных, который осуществляет доставку меди и марганца к органам и тканям. Синтез церулоплазмينا в печени у недоношенных новорожденных начинается только с 6–12 недели постнатальной жизни.

В возрасте одного месяца содержание МЭ у детей в группах сравнения не имело достоверных различий с контрольной группой. Так содержание марганца, железа, цинка, меди и магния в месяц жизни у этих детей было достоверно выше, чем у глубоконедоношенных новорожденных.

Полученные данные свидетельствуют, что у глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС регистрировалось наиболее низкие значения МЭ в сыворотке крови, с медленным их увеличением к месяцу жизни.

Нами проведено изучение между содержанием микро- и макроэлементов в сыворотке крови и тяжестью гипоксического поражения ЦНС на 5-7 сутки жизни и в один месяц (таблица 3).

Корреляционный анализ показал наличие выраженных положительных взаимосвязей между содержанием металлов в сыворотке крови (на 5-7 сутки и в возрасте одного месяца) и массой и длиной тела при рождении, сроком гестации, оценками по шкале Апгар. Кроме того, выявлено, что чем ниже содержания цинка, железа и магния в сыворотке крови на 5-7 сутки жизни, тем более выражены проявления тяжелого гипоксического поражения ЦНС (синдромом угнетения, снижением мышечного тонуса и рефлексов). Выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между показателями данных металлов и кальция в сыворотке крови на 5-7 день жизни со степенью тяжести гипоксического поражения ЦНС в возрасте одного месяца. Это свидетельствует о том, что тяжесть гипоксического поражения ЦНС в один месяц жизни зависит от низкой концентрации МЭ в сыворотке крови в ранний неонатальный период. Низкие показатели микро- и макроэлементов на 5-7 сутки жизни были свойственны новорожденным с синдромом угнетения, гипертензионно-гидроцефальным, судорожным синдромом.

**Таблица 3**

**Корреляционные взаимосвязи между содержанием микро- и макроэлементов в сыворотке крови и тяжестью гипоксического поражения ЦНС у недоношенных новорожденных на 5-7 сутки жизни и в 1 месяц**

Содержание МЭ в сыворотке крови		Гипоксическое поражение ЦНС на 5-7 сутки	Гипоксическое поражение ЦНС в 1 месяц
		Коэффициент корреляции	
Mn 5-7 сутки	0,46±0,009	-	-
Fe 5-7 сутки	8,80±0,25	r = -0,37**	r = -0,46***
Cu 5-7 сутки	8,72 ±0,51	r = 0,26*	-
Zn 5-7 сутки	11,73±0,62	r = -0,36**	r = -0,27*
Mg 5-7 сутки	0,41±0,02	r = -0,32**	r = -0,41***
Ca 5-7 сутки	1,62±0,07	-	r = -0,26*
Mn в 1 мес.	0,42±0,01	-	-

Fe в 1 мес.	11,68±0,37	-	r = -0,26*
Cu в 1 мес.	7,52±0,08	-	r = -0,30*
Zn в 1 мес.	14,7±0,27	r = -0,30*	r = -0,51***
Mg в 1 мес.	0,37±0,03	r = -0,24*	r = -0,48***
Ca в 1 мес.	1,93±0,08	r = -0,28*	r = -0,39*

Примечание: МЭ – микро – макроэлементы

Полученные нами результаты позволяют сделать заключение, что показатели МЭ в сыворотке крови могут являться дополнительными критериями в оценке тяжести перенесенной плодом гипоксии и степени поражения органов и систем организма.

Известно, что мозг относится к числу немногих органов и систем человеческого организма, где отсутствует лимфатическая система. Ее функции берет на себя ликвор, который можно считать идентичным внеклеточной жидкости мозга, и сдвиги церебрального метаболизма отражаются на его составе. Ликвор является «внутренней» средой, омывающей головной мозг и тесно связанной со всеми процессами, происходящими как в нормальных условиях его существования, так и при патологических процессах в его клеточных и межклеточных структурах.

Нами проведено изучение содержания микро- и макроэлементов в ликворе и сыворотке крови у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС на 5-7 сутки жизни и в один месяц (таблица 4).

Было выявлено, что содержание МЭ в ликворе между недоношенными новорожденными III-IV степени и недоношенными II степени достоверно не различалось. В доступной нам литературе мы не встретили данных по содержанию металлов в спинномозговой жидкости у глубоконедоношенных новорожденных. Известно, что ионная концентрация ликвора остается довольно постоянной в сравнительно узких границах, в отличие от ионной концентрации плазмы. Концентрация магния в ликворе более высокая, кальция – более низкая. У взрослых в норме кальций в ликворе почти в 2 раза ниже, чем в сыворотке крови и составляет 1-1,5 ммоль/л. Содержание кальция в ликворе у доношенных новорожденных по данным литературы составляет в среднем 3,2 ммоль/л [129]. В нашем исследовании у глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС мы получили более низкие значения кальция - 1,72 ммоль/л.

**Таблица 4**

**Содержание микро- и макроэлементов в группе глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС в сыворотке крови и ликворе, X±m**

Металл	Основная группа n=28	Основная группа n=32	
		5-7 день жизни	1 месяц
	Ликвор	Сыворотка крови	
Mn мкмоль/л	0,67±0,30	0,46±0,009**	0,42±0,01***
Fe мкмоль/л	18,7±1,47	8,80±0,25***	11,68±0,37***
Cu мкмоль/л	8,7±0,62	8,72 ±0,51	7,52±0,08
Zn мкмоль/л	14,1±0,8	11,73±0,62***	14,7±0,27
Mg ммоль/л	0,65±0,11	0,41±0,02**	0,37±0,03*
Ca ммоль/л	1,72±0,16	1,62±0,07	1,93±0,08

Примечание: по сравнению с содержанием МЭ в ликворе \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\*-p<0,001

Результаты исследования показали, что у глубоконедоношенных новорожденных содержание МЭ в ликворе достоверно выше, чем в сыворотке крови на 5-7 сутки жизни. Концентрация железа, марганца и магния в возрасте одного месяца в ликворе была выше, чем в сыворотке крови в 1,5, 1,6 и 1,7 раза соответственно. Содержание магния в СМЖ, по данным литературы, на 30% выше, чем в сыворот-

ке крови, и у взрослых колеблется в пределах от 1,05 до 1,7 ммоль/л. Мы получили более низкие концентрации магния (0,65 ммоль/л) у глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС, но с сохранением соотношения ликвор/кровь. Поддержание высокой концентрации магния в ликворе говорит о значении этого элемента и об активном участии его в процессах метаболизма. Уровень железа в ликворе у взрослых в норме составляет 0,58-4,33 мкмоль/л. В спинномозговой жидкости железо главным образом связано с трансферрином и его концентрация намного ниже, чем в сыворотке крови. В нашем исследовании мы получили высокие концентрации железа (18,7 мкмоль/л) в ликворе у глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС на фоне общего железодефицита. По-видимому, эти изменения связаны с распадом эритроцитов у детей с тяжелыми гипоксически-геморрагическими поражениями ЦНС (ВЖК II-III степени), нарушением гематоэнцефалического барьера и выходом микроэлементов в ликвор. Необходимо отметить, что в группе глубоконедоношенных новорожденных отмечается высокая частота ВЖК, которые встречаются в 71,5% случаев.

Нормальные показатели меди в ликворе у взрослых составляют 0,36 – 2,44 мкмоль/л, в нашем исследовании мы получили значения, в 4 раза превышающие показатели взрослых. В доступной литературе мы не обнаружили данных по содержанию меди и марганца в ликворе у новорожденных детей. Вероятно, высокие концентрации этих МЭ в ликворе также связаны с тяжелыми гипоксически-геморрагическими поражениями ЦНС (ВЖК II-III степени).

Таким образом, наше исследование показало, что на фоне общего дефицита МЭ у глубоконедоношенных новорожденных содержание их в ликворе достоверно выше, чем в сыворотке крови (за исключением кальция). По-видимому, это связано как с тяжелыми гипоксически-геморрагическими поражениями ЦНС, так и с повышенной потребностью недоношенного новорожденного в микронутриентах, которые крайне необходимы для созревания морфофункциональных структур мозга и их полноценной работы.

Корреляционный анализ показал наличие выраженных положительных взаимосвязей между содержанием микроэлементов в ликворе и сроком гестации, оценками по шкале Апгар. Наличие судорожного синдрома в возрасте одного месяца у глубоконедоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС имеет прямую корреляционную зависимость с содержанием цинка и магния. Эти данные свидетельствуют о том, что низкое содержание магния и цинка в ликворе может поддерживать судорожную готовность у глубоконедоношенных новорожденных. Снижение мышечного тонуса и спонтанной двигательной активности в возрасте одного месяца также зависят от уровня магния и цинка в спинномозговой жидкости. Это обусловлено, по-видимому, нарушением пластического обмена в клетках, процессов проведения нервного импульса при дефиците этих МЭ, поскольку цинк входит в состав многих металлопротеинов, проницаемость мембран также связана с цинком и магнием, кроме того, магний участвует в синтезе нейроспецифических белков, нейромедиаторов и нейропептидов.

Проведенный корреляционный анализ между содержанием микроэлементов в СМЖ и данными НСГ в возрасте одного месяца во всех группах недоношенных новорожденных показал, что уровень меди имеет прямую зависимость с наличием перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ), а содержание марганца и железа с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК).

Таким образом, полученные результаты показали, что высокое содержание некоторых МЭ в ликворе (медь, марганец и железо) свидетельствует о тяжелом поражении ЦНС (ВЖК, ПВЛ). Полученные данные свидетельствуют, что содержание МЭ в ликворе в неонатальный период имеют прямую зависимость с основными клиническими признаками гипоксического поражения ЦНС (синдром угнетения, судорожный, гипертензионно-гидроцефальный синдром). Проведенное исследование позволяет прогнозировать наличие гипоксического поражения ЦНС у глубоко недоношенных новорожденных и может являться дополнительным критерием в оценке степени тяжести перенесенной гипоксии и степени тяжести поражения ЦНС.

### **Содержание нейрон-специфической енолазы и фактора роста нервов у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС основной группы и групп сравнения в сыворотке крови**

Объективным методом оценки степени тяжести поражения ЦНС у новорожденных является определение нейроспецифических белков в сыворотке крови. Изучение НСБ у доношенных новорожденных с поражениями центральной нервной системы позволяет не только оценить глубину поражения ЦНС, но имеет и прогностическое значение [20,165,180].

Нами проведено изучение у глубоко недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС нейрон-специфической енолазы, которая является ключевым ферментом анаэробного гликолиза и содержится в нейронах, нейроэндокринных клетках и фактора роста нервов, который является эндогенным нейропротектором головного мозга и относится к наиболее серьезным физиологическим ингибиторам запрограммированной гибели клеток (таблица 5).

В ранний неонатальный период у недоношенных новорожденных отмечалось достоверное повышение НСЕ и ФРН (без достоверных различий) в сыворотке крови по сравнению с контрольными значениями. Следует отметить, что наиболее выраженное увеличение показателей НСЕ имело место у глубоко недоношенных новорожденных, что свидетельствует о большей глубине поражения ЦНС у детей данной группы. Так, у глубоко недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС показатели НСЕ в 7,8 раз превышали значения контрольной группы ( $p < 0,001$ ), а концентрация ФРН - в 1,4 раза. В I и II группах сравнения у недоношенных новорожденных регистрировались более высокие концентрации НСЕ по сравнению с контрольной группой, но ниже чем в основной группе детей.

**Таблица 5**

#### **Показатели нейрон-специфической енолазы и фактора роста нервов в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС в неонатальный период ( $M \pm m$ )**

Показатели	Контрольная группа n=20	Основная группа n=32	Первая группа сравнения n=48	Вторая группа сравнения n=22
5-7 сутки жизни				
НСЕ мкг/л	0,089 ± 0,02	0,698 ± 0,07***	0,575 ± 0,31***	0,317 ± 0,07*
ФРН мкг/л	24,06 ± 2,06	34,57 ± 4,61	31,86 ± 3,71	31,35 ± 4,16
Один месяц				
НСЕ мкг/л	0,061 ± 0,01	0,872 ± 0,24***	0,363 ± 0,18**	0,170 ± 0,07
ФРН мкг/л	11,16 ± 1,57	24,16 ± 3,87*	31,37 ± 3,57**	32,36 ± 2,06**

Примечание: достоверность различий с контролем \*- $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,01$

НСЕ - нейрон-специфическая енолаза, ФРН – фактор роста нервов

Повышение содержания нейроспецифических белков в сыворотке крови у глу-

боконе доношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС в неонатальный период, по-видимому, обусловлено деструктивными процессами в нейронах, которые привели к развитию вазогенного и цитотоксического отека головного мозга, из-за выраженных метаболических нарушений, пусковым механизмом которых являлась гипоксия. В результате данных изменений происходил некроз клеток головного мозга и выход нейроспецифических ферментов в ликвор и кровь. Одним из факторов подтверждающим эти изменения является клиническая картина отека головного мозга у данной категории детей (развитие гипертензионно-гидроцефального, судорожного синдромов, комы) и показателей дополнительных инструментальных методов исследований (развитие перивентрикулярного отека, ВЖК).

Высокие показатели ФРН у детей контрольной группы в ранний неонатальный период обусловлены, по-видимому, реакцией головного мозга на окислительный стресс при рождении.

В возрасте одного месяца жизни у здоровых новорожденных отмечалось снижение показателей НСЕ и ФРН в 1,4 и 2,2 раза соответственно ( $p < 0,001$ ) по сравнению с ранним неонатальным периодом. В группах сравнения у недоношенных новорожденных с гипоксической энцефалопатией регистрировалось снижение значений НСЕ к месяцу жизни в 1,8 раза, что может свидетельствовать о снижении деструктивных процессов нейронов и улучшению клинических проявлений в возрасте одного месяца. При этом содержание ФРН сохранялось на высоком уровне, и было достоверно выше ( $p < 0,01$ ), чем у детей контрольной группы, что сопровождалось уменьшением клинических проявлений гипоксического поражения ЦНС, положительной динамикой неврологических симптомов. По-видимому, это связано с тем, что ростковые факторы оказывают наиболее сильное трофическое влияние на все основные процессы жизнедеятельности нейронов и относятся к физиологическим ингибиторам апоптоза. В группе глубоко недоношенных новорожденных показатели НСЕ увеличились по сравнению с пятым днем жизни в 2,1 раза и достоверно превышали аналогичные данные группы контроля ( $p < 0,001$ ). Одновременно с этим содержание ФРН в сыворотке крови у детей основной группы снижалось, и было в 1,2 раза ниже по сравнению с ранним неонатальным периодом. Это сопровождалось тяжелыми поражениями ЦНС (ВЖК, ПВЛ) в возрасте одного месяца у глубоко недоношенных детей.

Таким образом, результаты исследований показали, что у глубоко недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС отмечались наиболее высокие показатели НСЕ на 5-7 сутки жизни и в 1 месяц, и наиболее низкие значения ФРН в возрасте одного месяца.

По данным литературы у новорожденных детей, перенесших перинатальную гипоксию, имеет место активация системы перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной защиты, которая не справляется с нейтрализацией образующихся активных форм кислорода. Это ведет к мощному вторичному поражению клеточных мембран, в том числе и нейронов, наслоению постгипоксических изменений и влияния окислительного стресса, что приводит к персистенции патологического процесса. Это объясняет повышение НСЕ и сохранение его на высоком уровне в основной группе новорожденных. В литературе также имеются данные о длительном сохранении высокого уровня нейроспецифических белков (НСЕ) в сыворотке крови у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию.

Выявлены выраженные отрицательные взаимосвязи между показателями нейроспецифических белков на 5-7 сутки жизни и клиническо-анамнестическими данными при рождении, такими как оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах (НСЕ), и положительные взаимосвязи, включающими в себя задержку внутриутробного развития плода, отслойку плаценты (НСЕ), обвитие пуповины вокруг шеи плода при рождении, ранним излитием околоплодных вод (ФРН).

Также отмечалась выраженная положительная взаимосвязь уровня нейроспецифических маркеров с тяжестью гипоксического поражения ЦНС при рождении, сохранявшаяся на протяжении всего неонатального периода. Так наиболее высокие показатели НСЕ на 5-7 сутки жизни и в 1 месяц были зарегистрированы у новорожденных с тяжелым гипоксическим поражением ЦНС. Это свидетельствует о том, что показатели НСЕ зависят от тяжести гипоксического поражения ЦНС. Нами выявлены корреляционные зависимости нейроспецифических маркеров с такими патологическими симптомами, как гиперестезия, снижение мышечного тонуса и спонтанной двигательной активности, судорожный синдром (НСЕ), гипертензионно-гидроцефальный и синдром угнетения (ФРН), которые являются признаками поражения ЦНС и, по-видимому, являются наиболее диагностически значимыми в клинической диагностике гипоксических поражений центральной нервной системы. Данные корреляционные зависимости регистрировались и в возрасте одного месяца.

Корреляционный анализ показал наличие выраженных отрицательных взаимосвязей между показателями НСЕ и микроэлементами в сыворотке крови в один месяц. Это свидетельствует о том, что степень повреждения ЦНС зависит от недостаточного количества микронутриентов у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию.

В связи с полученными данными можно предположить, что снижение активности антирадикальной защиты на фоне низкой обеспеченности микронутриентами, повышенная активация ПОЛ в ответ на окислительный стресс, резкое угнетения внутриклеточного энергообмена в первые дни жизни у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС приводит к дестабилизации клеточных мембран головного мозга, их некрозу и может явиться пусковым механизмом повышенного апоптоза клеток мозга, приводя к повышенному выходу в кровь нейроспецифических белков. Подтверждением данного факта может служить наличие отрицательных корреляционных взаимосвязей у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС между показателями МЭ в сыворотке крови в неонатальный период и содержанием НСЕ в один месяц ( $r = -0,25$ ,  $p < 0,05$  для железа,  $r = -0,33$ ;  $p < 0,01$  для цинка,  $r = -0,24$ ,  $p < 0,05$  для магния). Положительная корреляционная зависимость выявлена между содержанием ФРН и показателями микроэлементов в возрасте одного месяца ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,01$  для меди,  $r = 0,48$ ;  $p < 0,01$  для кальция), это свидетельствует о том, что от содержания МЭ в сыворотке крови зависит уровень нейротрофического фактора головного мозга (ФРН), который является ингибитором запрограммированной гибели клеток. Следует отметить, что в группе глубоконедоношенных новорожденных прямая корреляционная зависимость выявлена между содержанием марганца, железа и меди на 5-7 сутки жизни и концентрацией ФРН ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,05$ ,  $r = 0,76$ ,  $p < 0,001$ ,  $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$  соответственно). Работ по изучению взаимосвязи между нейроспецифическими белками и микронутриентной обеспеченностью у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС в доступной литературе нет.

Несомненный интерес представляет изучение взаимосвязи нейроспецифических белков в сыворотке крови в зависимости от характера морфологических изменений головного мозга, и, следовательно, степени тяжести его поражения. Собственные исследования показали, что в возрасте одного месяца у недоношенных новорожденных отмечаются высокие показатели НСЕ, как с гипоксически-геморрагическими поражениями ЦНС (ВЖК II и III степени), так и с гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС (ПВЛ). По-видимому, высокие концентрации нейроспецифических белков у детей с тяжелыми поражениями ЦНС в конце неонатального периода связаны с распадом некротизированных клеток ЦНС и являются результатом лизиса кровоизлияний в желудочки и паренхиму мозга, который происходит в этот промежуток времени.

В группе глубоконедоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК) с 5-7 дня жизни отмечались более высокие показатели НСЕ по сравнению с детьми, у которых по данным ультразвукового исследования отмечался перивентрикулярный отек (ПВО). Выявлены выраженные отрицательные взаимосвязи между показателями ФРН в группе глубоконедоношенных и наличием ВЖК и ПВЛ ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,01$ ,  $r = -0,49$ ,  $p < 0,05$ , соответственно), что свидетельствует о более тяжелом поражении тканей головного мозга в данной группе детей.

Полученные нами результаты позволяют сделать заключение, что у глубоконедоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями и перивентрикулярной лейкомаляцией отмечались более высокие показатели нейроспецифических белков (НСЕ) по сравнению с детьми, у которых был выявлен перивентрикулярный отек. Эти данные позволяют рекомендовать показатели НСЕ в качестве дополнительного критерия оценки степени тяжести поражения ЦНС. При этом у глубоконедоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями и перивентрикулярной лейкомаляцией отмечается снижение нейротрофического фактора (ФРН) в сыворотке крови по сравнению с детьми в группах сравнения, что свидетельствует о более тяжелом поражении тканей головного мозга в данной группе детей. Эти данные позволяют рекомендовать показатели ФРН в качестве дополнительного критерия оценки степени тяжести поражения ЦНС.

Таким образом, результаты исследования показали, что на протяжении неонатального периода у недоношенных новорожденных отмечается повышение концентрации НСЕ и ФРН в сыворотке крови. Степень повышения уровня НСЕ и снижения ФРН зависит от недостаточной обеспеченности новорожденных микроэлементами, что позволяет использовать данные клинические признаки в качестве прогностических в оценке степени повреждения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных. Наиболее значимыми клиническими симптомами, которые могут свидетельствовать о гипоксическом поражении ЦНС, являются синдром угнетения, гипертензионно-гидроцефальный, судорожный синдром. Концентрации МЭ в сыворотке крови и ликворе, показатели НСЕ и ФРН в сыворотке крови в совокупности с оценкой клинической картины и данных функциональных методов исследования могут служить важными диагностическими показателями, позволяющими оценить степень повреждения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных.

## ВЫВОДЫ

1. На протяжении неонатального периода у недоношенных новорожденных наблюдаются низкие концентрации микроэлементов (Mg, Zn, Mn, Cu, Fe, Ca) в сыворотке крови и их уровень зависит от срока гестации, массы и длины тела при рождении.
2. Содержание железа, меди и марганца в спинномозговой жидкости у недоношенных новорожденных в острый период заболевания зависит от тяжести поражения ЦНС, и их концентрация достоверно выше, чем в сыворотке крови.
3. Для недоношенных новорожденных с выраженным синдромом угнетения, рецидивирующими парциальными судорогами, развитием перивентрикулярной лейкомаляции характерно динамическое повышение нейроспецифических белков.
4. Выраженное снижение микроэлементов (Zn, Mn, Cu, Fe, Ca) у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС имеет прямые ассоциации с повышением уровня нейрон-специфической енолазы и снижением концентрации фактора роста нервов.
5. Дополнительными критериями степени тяжести гипоксического поражения ЦНС может служить динамическое повышение нейрон-специфической енолазы и снижение фактора роста нервов в сыворотке крови в неонатальный период.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для диагностики поражения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных необходимо использовать комплекс клинико-функциональных и лабораторных исследований, включающих определение концентрации нейрон-специфической енолазы (НСЕ) и нейротрофического фактора головного мозга (ФРН). Повышение концентрации НСЕ выше 0,089 мкг/л и снижение показателей ФРН ниже 24,06 мкг/л в неонатальный период у недоношенных новорожденных может свидетельствовать о тяжелом гипоксическом поражении ЦНС. Полученные результаты можно использовать для ранней диагностики гипоксических поражений ЦНС у новорожденных.
2. Снижение концентрации микроэлементов у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС может способствовать ухудшению течения заболевания и требует коррекции дефицита микроэлементов с раннего неонатального периода.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Желев В.А. Характеристика микроэлементного состава сыворотки крови у недоношенных детей с гипоксической энцефалопатией // Вопросы современной педиатрии. – 2006. Т.5. - №1 С. 200. – соавт. – Желев В.А., Барановская С. В., Филиппов Г.П., Михалев Е.В.
2. Попова Ю.Ю. Содержание нейрон-специфической енолазы в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы // Всероссийская науч.-практ. Конф. «Педиатры Алтая – будущему России». – Барнаул. – 2006. – С. 102-104. – соавт. Барановская С. В., Желев В.А., Михалев Е.В., Филиппов Г.П., Ермоленко С.П.
3. Желев В.А. Содержание микроэлементов в сыворотке крови у недоношенных детей с гипоксическим поражением центральной нервной системы // Вопросы современной педиатрии. – 2005. Т.4. - №1 С. 173-174. –соавт. – Желев В.А., Филиппов Г.П., Барановская С. В., Серебров В.Ю., Шкуратова Е.В., Вахру-

- шева И.И.
4. Попова Ю.Ю. Определение концентрации нейрон-специфической енолазы в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы // Материалы VI межрегиональной науч.-практ. Конф. «Здоровье детей – наше будущее!». – Томск. – 2007. – С. 80-82. – соавт. Барановская С. В.
  5. Желев В.А. Динамика биохимических маркеров поражения миокарда у недоношенных новорожденных перенесших хроническую внутриутробную гипоксию // Сборник научных статей, посвященный 60-летию педиатрического факультета. – Томск. – 2004. – С. 44-49. – соавт. Желев В.А., Филиппов Г.П., Серебров В.Ю., Барановская С. В. Галанова Н.В., Шкуратова Е.В.
  6. Желев В.А. Взаимосвязь биохимических показателей поражения миокарда с некоторыми клиническими параметрами при рождении у недоношенных новорожденных // Пятый российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва. – 2006. – С. 139. – соавт. Желев В.А., Михалев Е.В., Ермоленко С.П., Филиппов Г.П., Барановская С. В., Серебров В.Ю.
  7. Барановская С.В. Содержание креатинфосфокиназы-МВ и активность окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Пятый российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва. – 2006. – С.223. – соавт. Желев В.А., Михалев Е.В., Ермоленко С.П., Филиппов Г.П., Барановская С. В., Шевцова Н.М.
  8. Желев В.А. Активность кардиоспецифических ферментов у недоношенных новорожденных в периоде адаптации, перенесших перинатальную гипоксию // Вопросы современной педиатрии. – 2006. Т.5. - №1 С. 199-200. – соавт., Филиппов Г.П., Желев В.А., Михалев Е.В., Барановская С.В.
  9. Михалев Е.В. Ранняя клинико-биохимическая диагностика поражения миокарда у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Материалы докладов двенадцатой всероссийской научно-практической конференции «Энергетика: экология, надежность, безопасность». – Томск. – 2006. – С. 434 – 437. – соавт. Желев В.А., Ермоленко С.П., Филиппов Г.П., Барановская С. В.
  10. Желев В.А. Состояние ферментативного статуса лимфоцитов у глубоко недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС // Материалы V съезда российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. – Москва 2005. – С. 66-68. – соавт. Желев В.А., Филиппов Г.П., Серебров В.Ю., Барановская С. В., Шевцова Н.М.
  11. Желев В.А. Клинико-биохимические маркеры поражения миокарда у недоношенных новорожденных // Бюллетень сибирской медицины. – Томск 2007. №4. С. 32-35. - соавт. Желев В.А., Михалев Е.В., Ермоленко С.П., Филиппов Г.П., Барановская С. В., Серебров В.Ю.
  12. Попова Ю.Ю. Характеристика нейроспецифических маркеров у глубоко недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы // Сибирский медицинский журнал. – Томск 2007. - №4 С. 24-26. - соавт. Желев В.А., Филиппов Г.П., Михалев Е.В., Барановская С. В., Ермоленко С.П.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние;  
ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия;  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
МЭ – микро- и макроэлементы;  
НСБ – нейроспецифические белки;  
НСЕ – нейрон-специфическая енолаза;  
НСГ – нейросонография;  
ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция;  
ПВО – перивентрикулярный отек;  
ПОЛ – перекисное окисление липидов;  
СДА - спонтанная двигательная активность;  
СМЖ – спинномозговая жидкость;  
ХВГП – хроническая внутриутробная гипоксия плода;  
ФРН – фактор роста нервов;  
ЦНС – центральная нервная система

Выражаю глубокую благодарность и признательность своим научным руководителям профессору Г.П. Филиппову и профессору В.А. Желеву за ценные теоретические и методические рекомендации. Благодарю также сотрудников родильного дома №1, отделения патологии новорожденных и II этапа выхаживания детской больницы №1 и кафедры госпитальной педиатрии СибГМУ за моральную поддержку, ценные советы и участие.