

*Л.Н. Карпова<sup>1</sup>, Т.Е. Таранушенко<sup>1</sup>, А.Б. Салмина<sup>2</sup>,  
С.И. Устинова<sup>1</sup>, А.В. Моргун<sup>1</sup>*

## **КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С АНЕМИЕЙ**

<sup>1</sup>Кафедра педиатрии ИПО, <sup>2</sup>кафедра биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, РФ

**Представлены результаты комплексного исследования нейроспецифической енолазы (NSE) и глиального фибриллярного белка (GFAP) у новорожденных с церебральной ишемией на фоне анемического синдрома. Обнаружена четкая зависимость степени повышения содержания NSE и GFAP в периферической крови от тяжести церебральных нарушений у новорожденных. Не установлено существенного влияния анемии на глубину поражения мозга у новорожденных при церебральной ишемии.**

**Ключевые слова:** новорожденные, церебральная ишемия, глиальный фибриллярный белок, нейроспецифическая енолаза, анемия.

---

### **Контактная информация:**

**Карпова Людмила Николаевна** – аспирант каф. педиатрии ИПО КрасГМУ, зав. отделением патологии новорожденных ККБУЗ ККДБ

**Адрес:** 660074 г. Красноярск, ул. акад. Киренского, 2а

**Тел.:** (391) 243-47-25, **E-mail:** lu68@bk.ru

**Статья поступила 29.04.10, принята к печати 30.09.10.**

Authors presents results of neuron-specific enolase (NSE) and gliofibrillar acid protein (GFAP) determination in neonates with cerebral ischemia in association with anemic syndrome. Examination showed significant correlation of NSE and GFAP serum level and severity of brain disorders in neonates. There was no found of significant contribution of anemia in severity of brain damage in neonates with cerebral ischemia.

**Key words:** neonates, cerebral ischemia, gliofibrillar acid protein (GFAP), neuron-specific enolase (NSE), anemia.

В структуре младенческой смертности новорожденные дети составляют более 60%, причем шестая часть принадлежит патологии ЦНС. По данным специальных медицинских исследований, распространенность неврологических заболеваний у новорожденных детей в России составляет 50–60 на 1000, причем на долю перинатальных поражений ЦНС приходится до 70% случаев, а в 60–65% детская инвалидность обусловлена поражением мозга в перинатальном периоде.

Для диагностики гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) у новорожденных используют клиническую характеристику, основанную на применении стандартных неврологических шкал, которые позволяют разграничить нормальный и девиантный неврологические статусы, прогностическая оценка которых составляет около 15%. Рутинная нейросонография (НСГ), использующая повсеместно, дает прогностический индекс около 60% и не выявляет основные гипоксические изменения в головном мозге доношенных (селективный некроз нейронов, парасаггитальное поражение мозга), биохимические методы диагностики с поиском маркеров гипоксического поражения мозга (креатининфосфокиназы, аминоксидотрансферазы, эритропоэтин, нейроспецифическая енолаза, гипоксантин) [1–5]. Перспективными для прижизненной оценки состояния ЦНС являются биохимические и иммунохимические методы, позволяющие анализировать некоторые изменения метаболизма в ткани мозга, сопровождающиеся появлением в сыворотке крови специфических для мозга веществ.

Нейроспецифические белки (НСБ) являются структурными компонентами клеток нервной ткани, выполняя специфические для ЦНС функции (ферментные, рецепторные, регуляторные, транспортные, модуляторные и др.). Вследствие того, что НСБ синтезируются клетками нервной ткани, не контактирующими с иммунокомпетентными клетками, они иммунотолерантны и отсутствуют в крови в иммуногенных концентрациях в норме [6, 7].

Этиологически различные повреждения нервной ткани (гипоксия-ишемия, травма, инфекции) вызывают сложные нарушения в виде изменений проницаемости гематоэнцефалического барьера с элиминацией в кровь НСБ, обладающих высокой антигенностью. Воздействие широкого спектра факторов «перинатального риска», таких как гипоксия-ишемия, родовая травма, неона-

тальные кардиореспираторные и метаболические дисфункции, врожденные инфекции и ряд других, вызывает нарушение мембранных функций астроцитов и эндотелиоцитов церебральных капилляров, формирующих гематоэнцефалический барьер [8, 9]. Вместе с тем малоизученной остается причастность анемического синдрома к тяжести перинатального поражения ЦНС.

Цель настоящего исследования – на основании изучения динамики маркеров повреждения нейронов – нейроспецифической енолазы (NSE) и астроцитов – глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) оценить вклад анемического синдрома в тяжесть перинатальной патологии ЦНС у новорожденных.

#### Материалы и методы исследования

Обследованы 107 доношенных новорожденных детей в возрасте от 1-го до 28-го дня жизни, находившихся на лечении в отделении патологии новорожденных ККДБ:

- 25 детей имели церебральную ишемию II–III степени и анемию новорожденных (1-я группа);
- 28 новорожденных были с церебральной ишемией II–III степени без анемии (2-я группа);
- 25 новорожденных с анемией без патологии нервной системы (3-я группа);
- 29 новорожденных – условно здоровые дети, без патологии нервной системы и без анемии, 2-й группы здоровья (4-я группа).

Степень тяжести церебральной ишемии оценивали в соответствии с классификацией РАСПМ согласно приказу Минздрава 2000 г. Критерии анемии новорожденных – клинико-гематологический симптомокомплекс (бледность кожи и слизистых оболочек с нарушением функции внутренних органов), снижение содержания гемоглобина в крови ниже 150 г/л, эритроцитов менее  $4,5 \cdot 10^{12}/л$  и гематокрита (Ht) менее 0,4 у новорожденных первых 2 недель жизни, на 3–4-й неделе – гемоглобин менее 120 г/л, эритроциты – менее  $4,0 \cdot 10^{12}/л$  [10–12]. Критерии исключения для анемического синдрома – наличие данных за гемолиз и кровопотерю.

Определение гемоглобина, количества эритроцитов осуществляли на гемоанализаторе «Hitachi»-902. Подсчет Ht, Rt осуществлялся вручную врачом-лаборантом.

Исследование NSE и GFAP проводили дважды: при поступлении пациентов в стационар (ранний неонатальный период) и на 25–28-й день жизни (поздний неонатальный период) методом иммуноферментного анализа по стандартному протоколу с использованием наборов Bender Medsystems (США) на базе ООО «Лаборатория

ИХМИ». Материалом для проведения биохимического анализа была венозная кровь в объеме 1,0 мл, взятая у обследуемых детей натошак из вены в сухую центрифужную пробирку. Пробирку с кровью в целях лучшей ретракции сгустка форменных элементов выдерживали в термостате при 37 °С в течение 40–45 мин. После этого пробирку центрифугировали 20 мин при 3000 об/мин и сыворотку отделяли от осадка. Отдельные образцы сывороток содержали в морозильной камере холодильника при температуре –20 °С до проведения исследований в течение срока, не превышавшего 6 месяцев.

Статистическую обработку материала проводили согласно общепринятым методам статистического анализа с использованием подходов описательной статистики. Достоверность различий определяли при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни. Для анализа различия частот в двух независимых группах объектов использовали точный критерий Фишера. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5% ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и их обсуждение

Учитывая ведущую патогенетическую роль хронической и острой гипоксии в развитии церебральной ишемии, нами была предпринята попытка проанализировать зависимость активности маркеров поражения нейронов и астроцитов (уровней NSE и GFAP) от следующих факторов:

- 1) тяжесть перенесенной асфиксии (шкала Апгар);
- 2) судорожный синдром и степень нарушения сознания;
- 3) наличие гипотрофического варианта задержки внутриутробного развития (ЗВУР) (как вероятное проявление хронической гипоксии плода);
- 4) характер ведущей причины в развитии церебральной ишемии.

На основании полученных данных установлено, что оценку по шкале Апгар 0–3 балла имели в

1-й группе 14 детей ( $56 \pm 9,9\%$ ), во 2-й группе – 13 детей ( $46,4 \pm 9,4\%$ ).

Уровень NSE в раннем неонатальном периоде был одинаково высоким в обеих группах вне зависимости от тяжести асфиксии с последующим снижением в позднем неонатальном периоде до контрольных цифр. Число детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов в 1-й группе составило 11 ( $44 \pm 9,9\%$ ) и 15 ( $53,6 \pm 9,4\%$ ) – во 2-й группе. У новорожденных с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов в ранний неонатальный период значения NSE были следующими: в 1-й группе –  $5,13 \pm 3,427$  нг/мл, во 2-й группе –  $7,259 \pm 6,05$  нг/мл без достоверных различий в сравнении с детьми с оценкой по шкале Апгар 0–3 балла (рис. 1). В позднем неонатальном периоде показатели NSE соответствовали норме в обеих группах.

Уровень GFAP в раннем неонатальном периоде у детей 2-й группы с оценкой по шкале Апгар 0–3 балла был самым высоким и составил  $0,054 \pm 0,0567$  нг/мл против  $0,021 \pm 0,031$  нг/мл в 1-й группе ( $p = 0,05$ ). Полученные результаты являются убедительным подтверждением преимущественного влияния тяжелой асфиксии на повреждение астроцитарных клеток мозга. В позднем неонатальном периоде отмечено примерно двукратное снижение рассматриваемого показателя в отсутствии достоверных различий между группами. В раннем и позднем неонатальных периодах показатели GFAP у новорожденных с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов составили  $0,026 \pm 0,041$  нг/мл в 1-й группе, во 2-й группе –  $0,037 \pm 0,041$  нг/мл и достоверно не отличались от уровня данного белка у пациентов с оценкой по шкале Апгар 0–3 балла. Полученные данные указывают на некоторую тенденцию к более высоким значениям NSE при тяжелой асфиксии (0–3 балла) по шкале Апгар с последующей нормализацией данного показателя в позднем неонатальном периоде; при этом более существенная обратная динамика в значениях NSE отмечена для 1-й группы. Наряду с этим минимальные уровни GFAP были у новорожденных с церебральной ишемией и анемическим синдромом (рис. 2).

Самыми важными клиническими критериями тяжести повреждения мозга являются степень нарушения сознания и судорожный синдром. Исходя из этого, проведено сопоставление неврологической симптоматики с активностью НСБ и гематологическими изменениями в раннем и позднем неонатальных периодах.

Наши результаты показали, что в раннем неонатальном периоде судорожный синдром диагностирован у 10 ( $40 \pm 9,8\%$ ) детей 1-й группы и 14 ( $50 \pm 9,4\%$ ) – во 2-й группе (рис. 3). Активность NSE в плазме периферической крови была самой высокой у новорожденных с судорожным синдромом и составила в 1-й группе  $8,96 \pm 6,0$  нг/мл и во 2-й группе –  $9,73 \pm 9,87$  нг/мл. У больных без судоро-

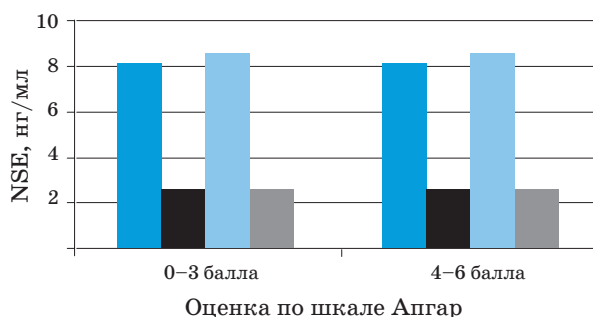


Рис. 1. Уровень NSE в периферической крови в зависимости от тяжести асфиксии.

Здесь и на рис. 2: ■ – 1-я группа в возрасте 0–7 суток, ■ – 1-я группа в возрасте 21–28 суток, ■ – 2-я группа в возрасте 0–7 суток, ■ – 2-я группа в возрасте 21–28 суток.

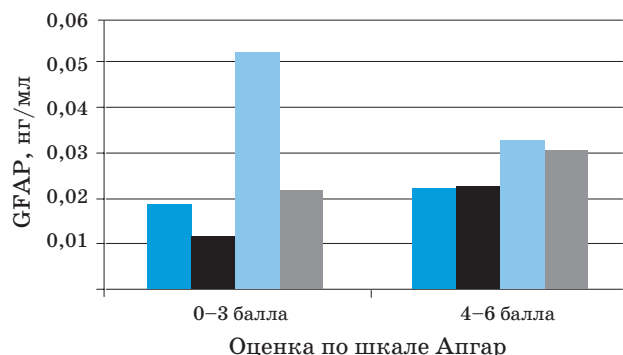


Рис. 2. Уровень GFAP в периферической крови в зависимости от тяжести асфиксии.

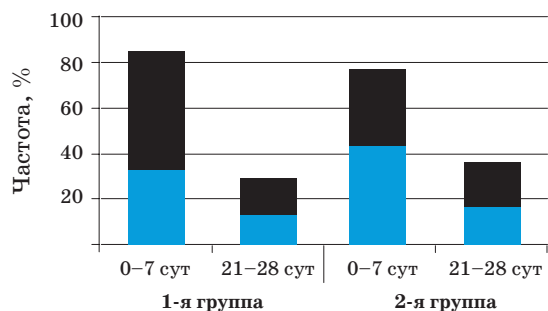


Рис. 3. Распределение детей в раннем и позднем неонатальных периодах в зависимости от нарушения сознания и судорожного синдрома.

■ – судорожный синдром, ■ – нарушения сознания.

рог уровень данного белка в 1,5–2 раза ниже (1-я группа –  $4,99 \pm 2,7$  нг/мл, 2-я группа –  $6,8 \pm 4,77$  нг/мл). В позднем неонатальном периоде значения NSE имели тенденцию к снижению, но по-прежнему оставались сравнительно высокими во 2-й группе –  $5,39 \pm 4,5$  нг/мл у новорожденных с судорожным синдромом без достоверных отличий в сравнении с ранним неонатальным периодом. В других подгруппах показатели NSE приближались к контрольным значениям. В позднем неонатальном периоде выявлена положительная клиническая динамика на фоне лечения, частота судорожного синдрома уменьшилась в 1-й группе на 50%, и во 2-й группе отмечено достоверное снижение ( $p=0,023$ ) численности детей с судорогами до 5 пациентов ( $17,9 \pm 7,2\%$ ).

Активность GFAP в раннем неонатальном периоде в 1-й группе не имела достоверных различий в подгруппах детей с судорогами ( $0,010 \pm 0,02$  нг/мл) и без судорожного синдрома ( $0,026 \pm 0,04$  нг/мл). Средние значения GFAP у новорожденных без судорожного синдрома составили в 1-й группе  $0,026 \pm 0,04$  нг/мл и во 2-й группе –  $0,037 \pm 0,037$  нг/мл и имели тенденцию к более низким величинам в сравнении с подгруппами детей с судорогами. Показатель GFAP был самым высоким во 2-й группе –  $0,055 \pm 0,059$  нг/мл

у больных с судорожным синдромом в раннем неонатальном периоде и оставался повышенным в позднем неонатальном периоде –  $0,053 \pm 0,036$  нг/мл, а самый низкий уровень выявлен у пациентов с судорогами в 1-й группе –  $0,010 \pm 0,02$  нг/мл ( $p=0,03$  в сравнении со 2-й группой). Стойкий судорожный синдром, сохраняющийся в позднем неонатальном периоде, выявлен у детей с церебральной ишемией без анемического синдрома. Важно, что это сопровождалось высоким уровнем GFAP без положительной динамики, что еще раз подтверждает отсутствие влияния анемии на тяжесть поражения мозга. Вместе с тем, полученные данные указывают на диагностическую значимость GFAP в оценке тяжести церебральной ишемии, т.е. более глубокое поражение мозга сопровождается повышением данного НСБ не только в ранний неонатальный период, но и сохраняется на фоне выраженной неврологической симптоматики в течение всего острого периода. Анализ значений НСБ не показал значимых различий в уровнях GFAP и NSE при различных значениях гемоглобина крови, что подтверждает высказанные выше предположения о незначительном вкладе анемии легкой степени в гипоксическое поражение ЦНС.

Наряду с оценкой причастности судорожного синдрома к тяжести поражения ЦНС рассмотрена взаимосвязь лабораторных маркеров поражения мозга со степенью нарушения сознания. Проведенный анализ выявил следующие изменения: в раннем неонатальном периоде доля детей с нарушением сознания в 1-й группе составила 48%, во 2-й группе – 30%. В позднем неонатальном периоде отмечена положительная динамика по восстановлению сознания в 1-й группе: так, доля новорожденных с нарушением сознания уменьшилась в 2 раза, а во 2-й группе сознание восстановилось лишь у 2 детей; у 20% новорожденных (6 пациентов) апаллический синдром сохранялся длительно (рис. 3).

У детей 1-й группы активность NSE в раннем неонатальном периоде была высокой –  $8,34 \pm 5,71$  нг/мл, но без достоверных различий в зависимости от степени нарушения сознания. В позднем неонатальном периоде у новорожденных 1-й группы с нарушением и сохраненным сознанием отмечено значимое снижение NSE до уровня  $3,41 \pm 1,42$  нг/мл против  $7,0 \pm 5,4$  нг/мл в раннем неонатальном периоде ( $p=0,02$ ) и до  $2,74 \pm 1,43$  нг/мл против  $7,0 \pm 5,8$  нг/мл в позднем неонатальном периоде ( $p=0,02$ ). Показатели GFAP в 1-й группе не имели какой-либо закономерности или достоверных различий в зависимости от наличия или отсутствия сознания. Представленная динамика NSE с учетом степени нарушенного сознания указывает на диагностическую значимость данного маркера преимущество в раннем неонатальном периоде; при этом сохранение тяжелой невроло-

гической симптоматики с нарушением сознания в позднем неонатальном периоде сопровождается значимым снижением показателя.

Во 2-й группе пациентов с церебральной ишемией в коме в раннем неонатальном периоде уровень NSE был высоким –  $8,34 \pm 5,71$  нг/мл, имел тенденцию к снижению в позднем неонатальном периоде без достоверных отличий от предыдущего значения. У новорожденных этой группы без нарушения сознания среднее значение NSE не отличалось от подгруппы с нарушением сознания и составило  $8,2 \pm 8,57$  нг/мл, достоверно снижалось на фоне лечения ( $p=0,02$ ) и достигло нормальных значений в позднем неонатальном периоде –  $3,65 \pm 2,0$  нг/мл ( $p=0,03$ ). Уровень GFAP в раннем неонатальном периоде у детей 2-й группы, находящихся в коме, был достоверно выше –  $0,075 \pm 0,061$  нг/мл в сравнении с больными этой группы без нарушения сознания –  $0,029 \pm 0,021$  нг/мл ( $p=0,006$ ). Получены достоверные различия активности GFAP у больных 2-й группы –  $0,0075 \pm 0,061$  нг/мл против 1-й группы –  $0,015 \pm 0,03$  нг/мл ( $p=0,009$ ), находящихся в коме в раннем неонатальном периоде, а также в позднем неонатальном периоде –  $0,039 \pm 0,036$  нг/мл во 2-й группе против  $0,0065 \pm 0,017$  нг/мл в 1-й группе ( $p=0,014$ ). Представленные данные указывают на более существенное астроцитарное поражение мозга у детей с церебральной ишемией при нарушенном сознании, т.е. имеется определенная взаимосвязь клинической симптоматики тяжелого поражения мозга и метаболических нарушений с вовлечением в патологический процесс астроцитов. Отсутствие значимых изменений GFAP как в раннем, так и позднем неонатальном периодах в 1-й группе может быть дополнительным подтверждением протективного влияния анемического синдрома, возникшего внутриутробно, на экспрессию НСБ в периферической крови. Данный результат указывает на повреждения нейроцитов и астроцитов у детей с нарушенным сознанием, т.е. тяжелая неврологическая симптоматика (нарушение сознания и судороги) сопровождается выраженными метаболическими изменениями в головном мозге.

ЗВУР ассоциирована с асфиксией, внутриутробной гипоксией, однако в 40% случаев этиология ЗВУР остается неизвестной. Среди возможных причин ЗВУР выделяют 4 основные группы: материнские (заболевания сердечно-сосудистой системы с недостаточностью кровотока, эндокринные заболевания, курение, алкоголизм и др.), плацентарные (недостаточность массы плаценты и поверхности плаценты, структурные аномалии и аномалии присоединения плаценты), социально-биологические (образование матери, подростковый возраст, профессиональные вредности), фетальные (врожденные пороки развития, хромосомные аномалии и др.). Одним из типичных

проявлений ЗВУР в раннем неонатальном периоде у детей являются асфиксия при рождении и признаки внутриутробной хронической гипоксии. При анализе физического развития новорожденных детей в исследуемых группах выявлено, что в 1-й и 2-й группах зарегистрировано значительно большее число детей с ЗВУР – 11 детей ( $44 \pm 9,9\%$ ) и 9 ( $32,0 \pm 8,8\%$ ) соответственно, против 4-й группы, где отмечено только 4 ( $12,0 \pm 6,5\%$ ) таких ребенка ( $p=0,04$ ). Полученные данные подтверждают известное предположение о взаимосвязи ЗВУР с гипоксией.

Для уточнения этого факта проведен анализ активности НСБ в подгруппах детей с ЗВУР и с нормальным физическим развитием. Установлено, что в раннем неонатальном периоде у новорожденных 1-й группы с ЗВУР уровень NSE составил  $4,61 \pm 2,1$  нг/мл и был достоверно ниже ( $p=0,008$ ) в сравнении с пациентами, имеющими нормальное физическое развитие, –  $8,61 \pm 5,49$  нг/мл (рис. 4). В позднем неонатальном периоде в 1-й группе имеет место достоверное снижение активности NSE –  $2,62 \pm 0,85$  нг/мл как у пациентов с ЗВУР ( $p=0,03$ ), так и у больных с нормальным физическим развитием –  $3,35 \pm 1,71$  нг/мл ( $p=0,009$ ). На основании полученных результатов можно предположить, что комбинация пренатальных факторов риска (ЗВУР, внутриутробная гипоксия и анемия) не всегда является отягчающим обстоятельством при поражении головного мозга. Вместе с тем, более низкие показатели NSE при ЗВУР в рассматриваемой группе могут свидетельствовать об адаптации структур головного мозга к стрессовым ситуациям, т.е. дети, подвергшиеся нескольким повреждающим воздействиям во внутриутробном периоде, показывают менее выраженный ответ нейроцитов на асфиксию в родах.

Во 2-й группе в раннем неонатальном периоде у детей с ЗВУР средний показатель NSE был наиболее высоким (в 2 раза выше по сравнению с 1-й группой) и составил  $8,07 \pm 4,08$  нг/мл при достоверном снижении активности NSE в позднем неонатальном периоде –  $3,23 \pm 1,43$  нг/мл

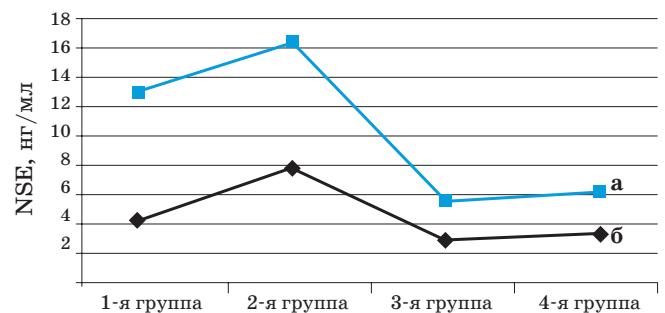


Рис. 4. Уровень NSE у новорожденных с ЗВУР и нормальным физическим развитием. Здесь и на рис. 5: а – дети с ЗВУР, б – дети с нормальным физическим развитием.

( $p=0,018$ ). Указанные данные могут быть дополнительным подтверждением большей чувствительности клеток ЦНС к асфиксии в отсутствии анемического синдрома.

В 3-й и 4-й группах у новорожденных детей без поражения ЦНС в раннем и позднем неонатальных периодах показатели NSE не превышали нормальных цифр.

Уровень GFAP в раннем неонатальном периоде у новорожденных 1-й группы при ЗВУР имел некоторую тенденцию к более высоким значениям и замедленную обратную динамику в сравнении с подгруппой нормальным физическим развитием. Во 2-й группе с церебральной ишемией на фоне ЗВУР значения GFAP составили  $0,049 \pm 0,06$  нг/мл, что достоверно выше данного показателя в 3-й группе больных с анемией без поражения ЦНС –  $0,0015 \pm 0,020$  нг/мл ( $p=0,05$ ); у детей с нормальным физическим развитием активность GFAP была достоверно выше –  $0,035 \pm 0,043$  нг/мл, чем в 3-й группе больных с анемией без поражения ЦНС –  $0,008 \pm 0,012$  нг/мл ( $p=0,017$ ) (рис. 5). Данный факт еще раз подтверждает, что GFAP, как маркер повреждения астроцитов в первую очередь отражает степень гипоксического поражения головного мозга и не зависит от показателей красной крови и физического развития.

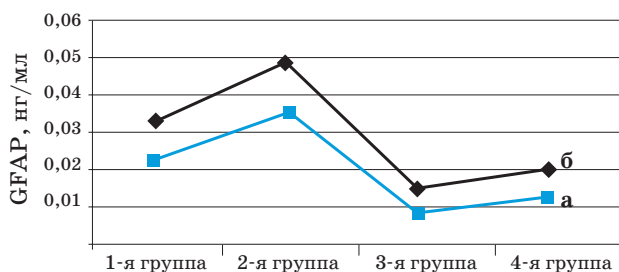


Рис. 5. Уровень GFAP у детей с ЗВУР и нормальным физическим развитием.

У новорожденных детей без поражения ЦНС в 3-й и 4-й группах в раннем и позднем неонатальных периодах показатель GFAP не превышал  $0,02$  нг/мл и не имел достоверных различий между собой и подгруппами.

Выявленные достоверные различия активности НСБ в рассматриваемых группах свидетельствуют об отсутствии выраженного негативного влияния анемического синдрома на тяжесть поражения головного мозга при церебральной ишемии и не подтверждают влияние низких значений гемоглобина на уровень изучаемых НСБ.

Для оценки выраженности метаболических изменений ЦНС в зависимости от характера перенесенной гипоксии пациенты рассматриваемых групп были разделены следующим образом: подгруппа А – дети, рожденные в асфиксии на фоне

перенесенной внутриутробной гипоксии; подгруппа Б – дети, рожденные в асфиксии без внутриутробной гипоксии. Критериями перенесенной внутриутробной гипоксии были указания на хроническую фетоплацентарную недостаточность (макроскопические и гистологические протоколы исследования плацент). На основании проведенного исследования получены следующие результаты. В 1-й и 2-й группах доля больных, имеющих в анамнезе факт внутриутробной гипоксии, составила  $40-45\%$ . Самый высокий показатель NSE  $14,0 \pm 9,38$  нг/мл был получен у новорожденных 2-й группы с перенесенной комбинированной гипоксией, в сравнении со всеми другими подгруппами, при этом выявлены достоверные различия с NSE у новорожденных 1-й группы с комбинированной гипоксией –  $6,43 \pm 3,82$  нг/мл ( $p=0,02$ ) и с уровнем NSE у больных 2-й группы, перенесших только асфиксию, –  $4,56 \pm 3,04$  нг/мл ( $p=0,0001$ ). Исходя из полученных данных, следует предполагать, что при наличии внутриутробной гипоксии, которая сопровождалась развитием анемии (с нарушением эритропоэза), выраженность метаболических нарушений с увеличением НСБ была менее значительной, чем у детей без анемического синдрома.

Наибольшая активность GFAP обнаружена у детей 2-й группы, рожденных в асфиксии без внутриутробной гипоксии, как в раннем ( $0,05 \pm 0,043$  нг/мл), так и в позднем ( $0,041 \pm 0,037$  нг/мл) неонатальных периодах, достоверно меньше активность GFAP ( $0,011 \pm 0,023$  нг/мл) у пациентов, имеющих комбинацию гипоксических факторов ( $p=0,013$ ). Можно предполагать, что при действии гипоксических факторов на этапе внутриутробного развития ЦНС новорожденного более адаптирована к острым интранатальным воздействиям, причастным к церебральной ишемии. Плод, который развивался в условиях внутриутробного благополучия, имеет большую вероятность тяжелого поражения мозга с повреждением астроцитов при интранатальной асфиксии.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о некоторой тенденции к более высоким значениям NSE при тяжелой асфиксии (0–3 балла по шкале Апгар) с последующей нормализацией данного показателя в позднем неонатальном периоде; при этом более существенная обратная динамика в значениях NSE отмечена для детей 1-й группы. Представленная динамика NSE с учетом степени нарушенного сознания указывает на диагностическую значимость данного маркера преимущество в ранний неонатальный период; при этом сохранение тяжелой неврологической симптоматики с нарушением сознания в поздний неонатальный период сопровождается значимым снижением показателя.

Минимальные уровни GFAP были у новорожденных с церебральной ишемией и анемическим

синдромом, что еще раз подтверждает отсутствие влияния анемии на тяжесть поражения мозга. Вместе с тем, полученные данные указывают на диагностическую значимость GFAP в оценке тяжести церебральной ишемии, т.е. более глубокое поражение мозга сопровождается повышением данного НСБ не только в ранний неонатальный период, но и сохраняется на фоне выраженной неврологической симптоматики в течение всего острого периода. Результаты исследования указывают на более существенное повреждение астроцитарных структур мозга у детей с церебральной ишемией при нарушенном сознании, т.е. имеется определенная взаимосвязь клинической симптоматики тяжелого поражения мозга и метаболических нарушений с вовлечением в патологический процесс астроцитов. Отсутствие значимых изменений GFAP как в раннем, так и позднем неонатальном периодах в 1-й группе может быть дополнительным подтверждением протективного влияния анемического синдрома, возникшего внутриутробно, на экспрессию НСБ в периферической крови.

На основании полученных результатов можно предположить, что комбинация пренатальных факторов риска (ЗВУР, внутриутробная гипоксия и анемия) не всегда является отягчающим обстоятельством при поражении головного мозга. Низкие показатели NSE при ЗВУР в рассматриваемой группе могут свидетельствовать об адаптации структур головного мозга к стрессовым ситуациям, т.е. эти дети показывают менее выраженный ответ нейроцитов на асфиксию в родах. Выявленные достоверные различия активности НСБ в рассматриваемых группах свидетельствуют об отсутствии выраженного влияния анемического синдрома на тяжесть поражения головного мозга при церебральной ишемии и не подтверждают влияние низких значений гемоглобина на уровень изучаемых НСБ.

Асфиксия в родах у детей с нормальными пока-

зателями красной крови является более грозным этиологическим фактором, вызывающим тяжелое поражение головного мозга, сопровождается высокой активностью NSE в раннем неонатальном периоде, GFAP в раннем и позднем неонатальных периодах. Данный факт еще раз подтверждает, что GFAP, как маркер повреждения астроцитов в первую очередь отражает степень гипоксического поражения головного мозга и не зависит от показателей красной крови и физического развития. Указанные данные могут быть дополнительным подтверждением большей чувствительности клеток ЦНС к асфиксии в отсутствии анемического синдрома. При наличии гипоксических факторов на этапе внутриутробного развития ЦНС новорожденного более адаптирована к острым интранатальным воздействиям, вызывающим церебральную ишемию; плод, который развивался в условиях внутриутробного благополучия, имеет большую вероятность тяжелого поражения мозга с повреждением астроцитов при интранатальной асфиксии.

Наибольшая диагностическая значимость в оценке тяжести поражения головного мозга на этапе раннего неонатального периода принадлежит NSE, что позволяет использовать данный показатель сразу после рождения, еще до развертывания неврологической симптоматики, и назначить патогенетически обоснованную терапию. В позднем неонатальном периоде диагностическую значимость приобретает уровень GFAP, его значения в нашем исследовании имеют прямую корреляцию с тяжестью неврологической симптоматики и тяжестью перенесенной асфиксии. Вероятно, в позднем неонатальном периоде дополнительное повреждающее действие на гематоэнцефалический барьер начинают оказывать другие механизмы, в том числе иммунные комплексы, образовавшиеся в результате выхода в кровь белков со свойствами антигенов. Данным фактом, вероятно, можно объяснить прогрессивное течение ГИЭ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н.Н. Перинатальная неврология – проблемы и пути решения. Неврология и психиатрия. 2009; 10: 4–8.
2. Пальчик А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. 2-е изд. М.: «МЕДпресс-информ», 2006: 256.
3. Володин Н.Н., Рогаткин С.О., Медведев М.И. Актуальные проблемы перинатальной неврологии на современном этапе. Неврология и психиатрия. 2001; 7: 4–9.
4. Володин Н.Н. Перинатальная медицина: проблемы, пути и условия их решения. Педиатрия. 2004; 5: 18–23.
5. Toh VC. Earli predictors of adverse outcomt in term infants with postasphyxia hypoxic ischaemic encephalopathy. Acta Paediatr. 2000; 89: 343–347.
6. Karkela J, Bock E, Kaulikinen S. CSF and serum brain-specific creatine kinase isoenzyme (CK-BB), neuron-specific enolase (NSE) and neural cell adhesion molecule (NCAM) as prognostic markers for hypoxic brain injury after cardiac arrest in man. J. Neurol. Sci. 1993; 116 (1): 100–109.
7. Чехонин В.П., Лебедев Д.В. Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных. Вопр. гин. акуш. и перинатологии. 2004; 3 (2): 50–61.
8. Рогаткин, С.О., Володин, Н.Н., Гурина О.И. Перспективы иммунохимического определения нейроспецифических белков для диагностики перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных. Педиатрия. 2001; 4: 35–42
9. Abbot NI, Ronnback L, Hansson E. Astrjcyte-endotelial interactions in the blood-brein barrier. Nature Rev. Neurosi. 2006; 7: 41–53.
10. Барашев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада X, 2001: 640.
11. Володин Н.Н. Неонатология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007: 848.
12. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие в 2 томах. Т. I. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2006: 656.
13. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей: руководство для врачей. СПб.: Питер, 2001.