

# ДІАГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОГО УРАЖЕННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ

*В.Е. Маркевич, В.О. Петрашенко*

Сумський державний університет, медичний інститут, Україна

**Мета:** підвищити ефективність діагностики гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи (ЦНС) у недоношених новонароджених дітей шляхом визначення активності нейроспецифічної ендолази (НСЕ) та дослідження стану енергетичного забезпечення протягом неонатального періоду.

**Пацієнти та методи.** У дослідженні взяли участь 15 умовно здорових недоношених новонароджених та 64 недоношених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, які були поділені на три групи: I група — 26 дітей із малою масою тіла (ММТ) та легким ураженням ЦНС, II група — 20 немовлят із ММТ і важким гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, III група — 18 новонароджених із важким ураженням ЦНС та дуже малою масою тіла (ДММТ). У зазначених дітей концентрація НСЕ визначалася імуноферментним методом, сукцинатдегідрогенази (СДГ) — кількісним цитохімічним методом, лактатдегідрогенази (ЛДГ) — кінетичним методом.

**Результати.** У недоношених новонароджених із ММТ легке перинатальне ураження ЦНС спричинило альтерацію нейрональних мембран, про що засвідчило зростання рівня НСЕ на 45%. Крім того, у дітей цієї групи легка гіпоксія призвела до пригнічення активності аеробного гліколізу та зниження морфометричних показників активності СДГ (загальна кількість гранул формазану знизилася на 35%). Рівень ЛДГ у сироватці крові, навпаки, збільшився в 2,5 рази. У передчасно народжених із ММТ на тлі важкого ураження ЦНС спостерігалися глибокі деструктивні зміни клітинних мембран та зростання енергодефіциту. Це проявлялося у зростанні сироваткової концентрації НСЕ та зменшенні кількості гранул формазану в лімфоцитах. У недоношених новонароджених із ДММТ важка гіпоксія призвела до максимального підвищення концентрації НСЕ. Про розвиток глибокого енергодефіциту засвідчило зменшення загальної кількості гранул формазану у лімфоцитах та збільшення вмісту ЛДГ у сироватці крові.

**Висновки.** У якості маркерів тяжкості перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у недоношених новонароджених протягом неонатального періоду доцільно використовувати показники активності СДГ, ЛДГ та НСЕ.

**Ключові слова:** гіпоксія, нейроспецифічна ендолаза, сукцинатдегідрогеназа, лактатдегідрогеназа, недоношений новонароджений.

## Вступ

Гіпоксія плода та новонародженого посідає особливе місце серед пошкоджувальних факторів центральної нервової системи (ЦНС). Ця патологія, як правило, є наслідком плацентарної недостатності, що супроводжує майже всі ускладнення вагітності — невиношування, гестози, затримку розвитку плода, передчасні пологи, інфекції. Особливо велике значення має гіпоксичне ураження недоношених новонароджених, у яких воно в 10–15 разів частіше стає причиною загибелі дітей [2].

Будь-яка форма кисневої недостатності супроводжується розвитком біоенергетичної гіпоксії, яка призводить до напруження метаболічних процесів організму [1]. Метаболічний вплив гіпоксії виявляється у різкому зниженні активності мітохондрій через значне пригнічення активності ферментів циклу Кребса: сукцинатдегідрогенази (СДГ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ). Ці ензими є ключовими у процесах аеробного та анаеробного гліколізу, а зниження їх активності служить маркером загальної мітохондріальної дисфункції [6, 7]. Тому об'єктивним критерієм оцінки ступеня тяжкості ураження ЦНС є показники енергообміну клітин.

Механізми гіпоксичного ураження клітин головного мозку характеризуються складним каскадом патофізіологічних процесів, кінцевим результатом яких є загибель нейронів внаслідок некрозу та апоптозу [8]. Дотепер у сучасній медицині досить актуальною залишається діагностика тяжкості гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС. У новонароджених дітей не завжди можливо об'єктивно оцінити стан ЦНС, бо часто тяжкість ураження не відповідає клінічній симптоматиці, особливо у недоношених новонароджених. Різні види альтерацій нейрональних мембран, які виникають під впливом гіпоксії, супроводжуються високим рівнем у крові нейроспе-

цифічних білків, до яких належить нейроспецифічна ендолаза (НСЕ) [3].

Нейроспецифічна ендолаза — це гліколітичний фермент, який міститься у цитоплазмі та дендритах нейронів і нейроендокринних клітин. Значне проникнення його у кров через уражені плазматичні мембрани клітин головного мозку внаслідок перинатального ураження ЦНС може свідчити про значні структурно-функціональні та деструктивні порушення цитомембран мозку [5]. А отже, НСЕ є одним із найбільш специфічних і ранніх діагностичних маркерів ураження нейронів, що обумовлює актуальність його дослідження у недоношених новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС.

**Мета** роботи — підвищити ефективність діагностики гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у недоношених новонароджених дітей шляхом визначення активності НСЕ та дослідження стану енергетичного забезпечення протягом неонатального періоду.

## Матеріал і методи дослідження

Активність НСЕ визначали імуноферментним методом за допомогою реактивів фірми «Fujirebio» (Швеція) на автоматичному аналізаторі «Multiscan Plus» фірми «Labsystems» (Фінляндія). Матеріалом для дослідження була периферійна венозна кров новонароджених, яку брали шляхом венепункції зранку натщесерце.

Стан енергетичного забезпечення у новонароджених дітей оцінювали за показниками активності СДГ у лімфоцитах і ЛДГ у сироватці крові.

Активність СДГ у лімфоцитах периферійної крові визначали кількісним цитохімічним методом із застосуванням реактивів фірми «SIGMA-ALDRICH» (Швейцарія).

Для дослідження стану анаеробного обміну в новонароджених визначали активність ЛДГ у сироватці крові

Таблиця 1

Частота патологічних станів неонатального періоду в недоношених новонароджених, P±s (%)

Патологічний стан	I група	II група	III група	УЗНН
Респіраторний дистрес-синдром	10,1±3,66 p**	44,4±8,4 p*; p1**	92,3±3,73 p*; p1*; p2*	–
Неонатальна жовтяниця	23,2±5,12	16,7±6,3	32,7±6,57 p***	12,0±4,64
Рання анемія недоношених	5,8±2,83 p***	8,33±4,67 p1***	13,5±4,78 p**	–
Виразково-некротичний ентероколіт	–	8,33±4,67 p***; p1***	13,5±4,78 p**; p1**	–
Реалізація інфекції	34,8±5,78 p*	44,4±8,4 p*	46,2±6,98 p*	–
Відкриті фетальні комунікації	14,5±4,27 p*	19,4±6,69 p3**	13,5±4,78 p**	–
Синдром поліорганної недостатності	–	22,2±7,03 p*; p1*	34,6±6,66 p*; p1*	–
Постгіпоксична кардіопатія	13,0±4,08 p**	16,7±6,3 p**	17,3±5,3 p*	–

Примітки: p1 – достовірність різниці показників відносно дітей групи I; p2 – достовірність різниці показників відносно дітей групи II; p – достовірність різниці показників відносно УЗНН. \* – p<0,001; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,05.

кінетичним методом на напівавтоматичному фотометрі з використанням наборів реактивів фірми «Ольвекс», відповідно до оптимізованого стандартизованого методу DGKC (Німецьке Товариство Клінічної Хімії) UV-тест (піруват ==>лактат).

Вміст ферментів у крові досліджували у ранньому неонатальному та наприкінці неонатального періодів.

Концентрацію НСЕ, СДГ та ЛДГ визначали у 15 умовно здорових недоношених новонароджених (УЗНН) та 64 недоношених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, які були поділені на три групи: I група – 26 дітей із малою масою тіла (ММТ) та легким ураженням ЦНС, II група – 20 немовлят із малою масою тіла та важким гіпоксично-ішемічним ураженням, III група – 18 новонароджених із важким ураженням ЦНС та дуже малою масою тіла (ДММТ).

Перинатальне ураження ЦНС діагностували за даними анамнезу, об'єктивної оцінки стану новонародженого, результатів оцінки неврологічного статусу у динаміці та інструментальних методів обстеження (НСГ). Основними критеріями ступеня тяжкості ураження ЦНС були рівень порушення свідомості, тону м'язів, активність смоктання, фізіологічні рефлекси, наявність чи відсутність судом, стовбурові рефлекси та дихання дитини.

Статистична обробка результатів досліджень проведена за допомогою програм Excel та Statistica 6.0. Використано методи варіаційної статистики, придатні для медико-біологічних досліджень. Визначено середньоарифметичне (M), похибку середньоарифметичного (m). За допомогою критерію Стьюдента (t) визначено показник достовірності (P).

**Результати досліджень та їх обговорення**

Середній гестаційний вік і маса тіла при народженні у групах дітей становили відповідно 33,77±0,26 тижня і 2024±32,1 г у I групі, 33,16±0,58 тижня та 2015,48±34,2 г – у II групі і 28,88±0,72 тижня та 1126,48±24,3 г – у III групі. До групи УЗНН увійшли діти, народжені у термін 35,26±0,51 тижня, маса тіла яких при народженні становила 2194,8±81,11 г.

Перебіг вагітності без патологічних відхилень спостерігався лише у 34,8% матерів I групи, 27,8% жінок II групи та 13,5% породіль III групи. У 48,0% матерів, які народили УЗНН, вагітність перебігала фізіологічно.

Через природні пологів шляхи народжено 86,9% немовлят I групи, 83,3% дітей II групи та 78,8% новонароджених III групи. Решта дітей народжені шляхом кесаревого розтину. Частота кесаревого розтину у групі УЗНН становила 12,0%.

У клінічній картині гострого періоду хвороби у новонароджених I групи домінував синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості (84,1%). Основним клінічним синдромом гіпоксично-ішемічного ураження

ЦНС у дітей II та III у 83,3% та 90,4% випадків відповідно був синдром пригнічення.

Перинатальна гіпоксія значною мірою ускладнює перебіг раннього неонатального періоду в недоношених новонароджених і створює преморбідний фон для розвитку патологічних станів і хвороб. Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС знижує захисні механізми новонароджених і призводить до порушення ранньої адаптації немовлят. Структура захворюваності протягом неонатального періоду наведена у таблиці 1.

Визначення рівня НСЕ у сироватці крові недоношених новонароджених встановило, що наприкінці раннього неонатального періоду у клітинах головного мозку дітей із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС виявлялися деструктивні зміни мембран нейронів, про що свідчило достовірне зростання рівня цього ферменту. Так, у дітей із ММТ у разі перинатального ураження ЦНС легкого ступеня вміст НСЕ у плазмі крові збільшувався на 45% відносно УЗНН (p<0,05). Отже, навіть легка гіпоксія спричиняла значну альтерацію нейрональних мембран та ураження тканин мозку. У немовлят із ММТ на фоні важкої гіпоксії спостерігалось ще більше зростання активності даного ферменту у крові, що проявлялося збільшенням сироваткової концентрації НСЕ у 2,2 разу відносно дітей I групи (p<0,001) (рис. 1).

Свого максимального значення концентрація НСЕ досягла у недоношених новонароджених з ДММТ і важким гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС – 85,22±7,32 мг/мл (рис. 1).

Отже, гіпоксично-ішемічне ушкодження ЦНС викликає підвищення проникності клітинних мембран та вихід у кров нейроспецифічного білка НСЕ. Високі показники НСЕ у сироватці крові недоношених новонароджених на фоні гіпоксичного ураження свідчать про порушення функціонального стану клітинних мембран нейронів та відповідають ступеню тяжкості ураження головного

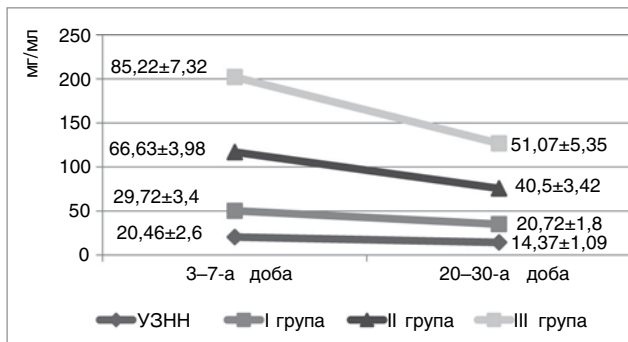
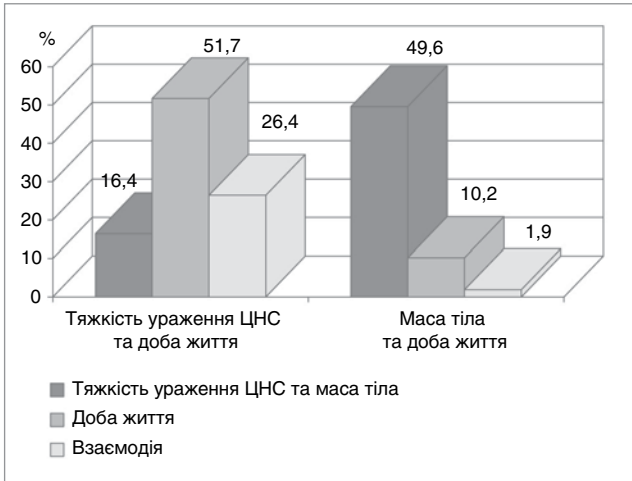


Рис. 1. Динаміка рівня нейроспецифічної енoлази в недоношених із гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи у неонатальному періоді, мг/мл



**Рис. 2.** Результати двофакторного дисперсійного аналізу впливу маси тіла, доби життя та ступеня тяжкості гіпоксії на показники нейроспецифічної ендолази в сироватці крові (%)

мозку внаслідок гіпоксії [8]. Тому для оцінки тяжкості гіпоксії уже в ранньому неонатальному періоді у недоношених новонароджених доцільно визначити вміст НСЕ у сироватці крові.

Протягом неонатального періоду у сироватці крові немовлят усіх груп достовірно знизилася концентрація НСЕ, що свідчило про поступове відновлення стану нейронів. Але навіть до кінця неонатального періоду рівень НСЕ у сироватці крові дітей усіх груп був високим.

Отже, у недоношених новонароджених у разі перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС за відсутності будь-якої клінічної симптоматики на кінець неонатального періоду стан клітинних мембран нейронів не стабілізується, на що вказують високі показники НСЕ у сироватці крові. Ці дані свідчать про можливість розвитку віддалених наслідків ураження ЦНС і вказують на необхідність контролю рівня НСЕ протягом неонатального періоду.

З метою дослідження впливу маси тіла, доби життя та ступеня тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС на рівень НСЕ у сироватці крові проведено двофакторний дисперсійний аналіз, за результатами якого встановлено, що на рівень НСЕ у групах дітей із ММТ переважно впливав вік дитини (51,7%), тоді як концентрація ензиму на 16,4% залежала від ступеня тяжкості гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС. Крім того, велике значення мала комбінація зазначених факторів, сила дії яких склала 26,4% (рис. 2).

У групах передчасно народжених із ММТ та ДММТ на тлі важкого гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС концентрація НСЕ переважно залежала від маси тіла (49,6%). Не слід заперечувати і впливу віку дитини — 10,2% (рис. 2).

Таким чином, глибока гестаційна незрілість недоношених новонароджених у поєднанні з дією гіпоксії визначають тяжкість перебігу перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС. Предиктором вкрай важкого перебігу гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС є маса тіла дитини. Ступінь морфофункціональної зрілості організму прямопропорційно залежить від гестаційного віку дитини та маси тіла при народженні. У недоношених із ММТ, а особливо ДММТ, через морфофункціональну незрілість клітинних мембран гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС призводить до значного пошкодження останніх та апоптозу клітин. Крім того, у передчасно народжених новонароджених значно збільшена проникність гематоенцефалічного бар'єру, функція якого ще більше порушується в умовах ураження ЦНС.

Саме тому гестаційний вік дитини найбільше визначає здатність організму до постнатальної адаптації в умовах перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС.

Крім того, перинатальна гіпоксія призводить до напруження усіх метаболічних процесів в організмі. У недоношених новонароджених метаболічний вплив гіпоксії уже у ранньому неонатальному періоді проявляється різким пригніченням дихальної активності мітохондрій, про що свідчить зниження активності основного аеробного ферменту СДГ.

Так, у немовлят із ММТ на фоні легкого перинатального ураження ЦНС у ранньому неонатальному періоді загальна кількість гранул формазану у клітинах знизилася на 33% відносно УЗНН ( $p < 0,001$ ). Низьким був даний показник і в групах дітей із перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС важкого ступеня (табл. 2).

Поряд зі зменшенням загальної кількості гранул формазану, знизилася кількість клітин, яка містила ці гранули, а також показник середньої кількості гранул на клітину. Зниження активності СДГ вказало на початкові етапи процесу декомпенсації, яка супроводжувалася порушенням енергетичного обміну та призвела до формування тканинної гіпоксії. При тяжкому ураженні ЦНС подальше зниження активності цього ферменту засвідчило прогресування декомпенсації та формування тяжких енергетичних розладів.

Протягом неонатального періоду в лімфоцитах периферійної крові недоношених новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС спостерігалася лише тенденція до відновлення активності СДГ. Достовірно низькою залишалася кількість клітин, яка містила ензим.

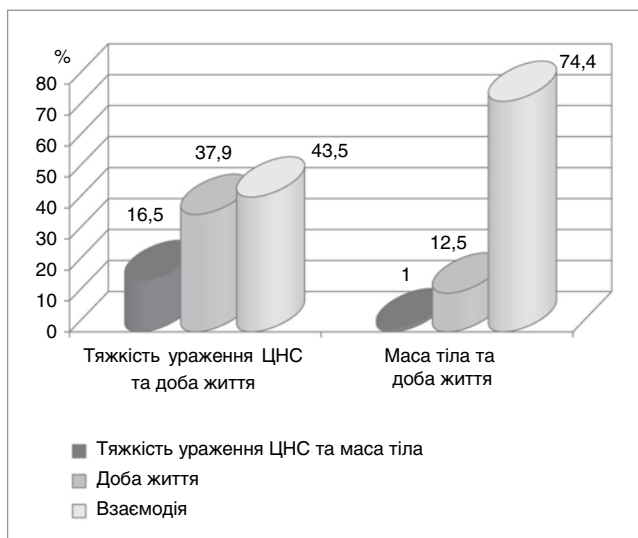
Дані показники вказали на неефективність процесів аеробного гліколізу навіть наприкінці першого місяця життя, що дало змогу говорити про довготривалий енергодефіцит у недоношених новонароджених внаслідок гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, а це потребує розробки ефективних методів корекції.

Таблиця 2

**Морфоцитохімічні показники активності сукцинатдегідрогенази у лімфоцитах периферійної крові**

Група	Загальна кількість гранул	Кількість клітин з гранулами	Кількість гранул на клітину
УЗНН n=15	424,62±14,9	43,5±0,5	9,76±0,3
	20–30-а доба	43,4±0,5	9,66±0,5
I група n=26	319,0±17,3 p*; p1**; p2*	36,4±0,7 p*; p1**; p2*	8,73±0,4 p2*
	20–30-а доба	39,9±0,7 p**; p1*; p2*	8,95±0,4 p1***; p2*
II група n=20	249,37±10,4 p*	32,5±0,9 p*	7,70±0,4 p**; p2***
	20–30-а доба	34,2±0,9 p*	7,74±0,4 p**
III група n=18	207,87±18,1 p*	30,6±1,9 p*	6,72±0,2 p*
	20–30-а доба	32,8±1,1 p*	7,09±0,2p*

Примітки: p – достовірність різниці показників відносно групи порівняння; p1 – достовірність різниці показників відносно II групи; p2 – достовірність різниці показників відносно III групи; \* –  $p < 0,001$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,05$ .



**Рис. 3.** Результати двофакторного дисперсійного аналізу впливу маси тіла, доби життя та ступеня тяжкості гіпоксії на морфометричні показники сукцинатдегідрогенази (%)

Дослідження впливу тяжкості гіпоксії та віку дитини на деякі морфометричні показники активності СДГ методом двофакторного аналізу встановило, що рівень загальної кількості гранул формазану у лімфоцитах на 43,5% залежав від взаємного впливу віку та ступеня тяжкості гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС.

У той самий час у малюків із ММТ та ДММТ комбінована дія маси та віку вплинула на рівень гранул із силою у 74,4% (рис. 3).

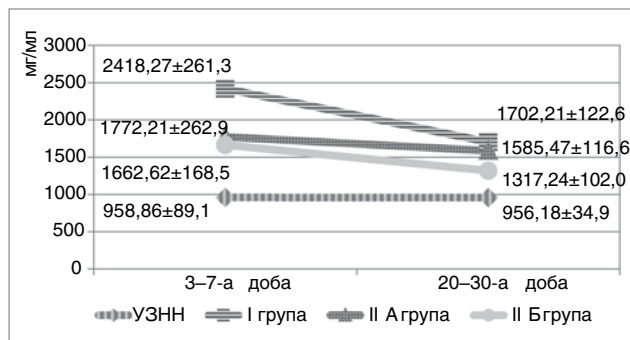
На підставі отриманих даних можна припустити, що ступінь активності метаболічних процесів в організмі дитини залежить не тільки від патологічних станів і хвороб, але ще й від гестаційного віку. У передчасно народжених із ММТ та ДММТ, у міру своєї морфофункціональної незрілості, ефективність енергообміну значно знижена та ще більше страждає в умовах гіпоксичного навантаження.

Таким чином, результати цитохімічного дослідження лімфоцитів встановили, що у недоношених новонароджених на фоні перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС спостерігаються виражені зміни метаболічної адаптації.

Мозок як основний орган-мішень у разі гіпоксії дуже чутливий до гіпоксії. Енергетичне забезпечення мозку обумовлене передусім аеробними механізмами. В умовах енергетичної напруги компенсаторно активується анаеробний шлях утилізації глюкози, при якому підвищується активність анаеробних ферментів, насамперед ЛДГ.

Дослідження рівня ЛДГ у сироватці крові недоношених новонароджених дітей на фоні перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС встановили, що в умовах кисневої недостатності у немовлят усіх груп достовірно підвищується рівень цього ензиму, а отже, активується анаеробний гліколіз. Так, у ранньому неонатальному періоді у дітей із ММТ та легким гіпоксичним ураженням концентрація ферменту збільшилася у 2,5 рази відносно УЗНН ( $p < 0,001$ ). Це свідчить про максимальне напруження компенсаторно-приспосувальних механізмів, спрямованих на ефективне засвоєння енергетичних субстратів з метою запобігання розвитку енергодефіциту. В умовах важкої гіпоксії значно виснажені ці компенсаторні механізми активації анаеробного гліколізу (рис. 4).

Протягом неонатального періоду поступово деактивувався анаеробний гліколіз та відновився аеробний шлях



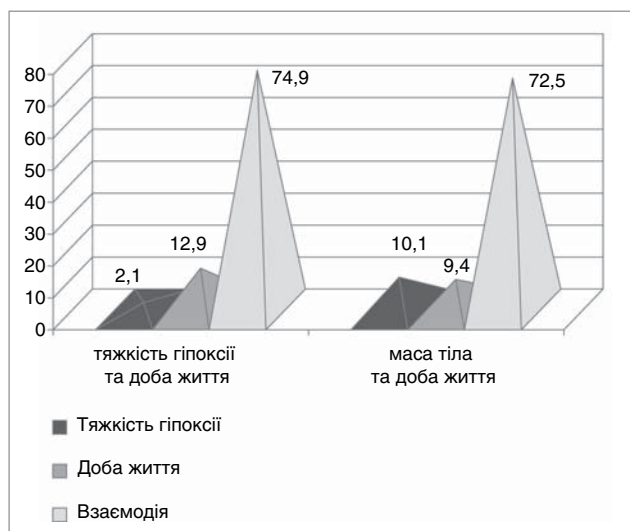
**Рис. 4.** Динаміка рівня лактатдегідрогенази у недоношених із гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, мг/мл (%)

утилізації глюкози, на що вказувало деяке зниження рівня ЛДГ у сироватці крові новонароджених із перинатальним гіпоксичним ураженням ЦНС. Достовірне зменшення концентрації цього ензиму спостерігалось лише у немовлят на фоні легкої гіпоксії. Але слід зауважити, що навіть наприкінці першого місяця вміст ЛДГ у крові дітей усіх груп був високим, що вказало на відсутність відновлення адекватного енергообміну в клітинах.

Двофакторний дисперсійний аналіз встановив, що на концентрацію ЛДГ у сироватці крові малюків із ММТ переважно вплинула взаємодія ступеня тяжкості гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС та доба життя — 74,9%. Тоді як окремо тяжкість гіпоксії та вік дитини вплинув на сироватковий вміст ЛДГ лише на 2,1% і 12,9% відповідно.

Схожа динаміка спостерігалася в групах дітей із ММТ та ДММТ на фоні важкого перинатального ураження ЦНС, де рівень ЛДГ у сироватці крові на 72,5% залежав від поєданого впливу маси тіла та доби життя. У випадку окремого впливу зазначених факторів сила дії становила 10% (рис. 5).

Отже, на підставі отриманих даних можна стверджувати, що навіть у недоношених новонароджених із ММТ легке перинатальне ураження ЦНС спричиняє альтерацію нейрональних мембран, про що свідчить зростання рівня НСЕ на 45%. Крім того, у дітей даної групи легка гіпоксія призводить до пригнічення активності аеробного



**Рис. 5.** Результати двофакторного дисперсійного аналізу впливу ступеня тяжкості гіпоксії, доби життя та маси тіла на показники лактатдегідрогенази в сироватці крові (%)

гліколізу та зниження морфометричних показників активності СДГ (загальна кількість гранул формазану знижується на 35%). Поряд із тим, рівень ЛДГ у сироватці крові, навпаки, збільшується у 2,5 разу.

У передчасно народжених із ММТ на тлі важкого ураження ЦНС спостерігається глибокі деструктивні зміни клітинних мембран та зростання енергодефіциту. Це проявляється у зростанні сироваткової концентрації НСЕ та зменшенні кількості гранул формазану в лімфоцитах.

У недоношених новонароджених із ДММТ важка гіпоксія призводить до максимального підвищення концентрації НСЕ. Про розвиток глибокого енергодефіциту свідчить зменшення загальної кількості гранул формазану у лімфоцитах та збільшення вмісту ЛДГ у сироватці крові.

Отже, процес аеробного гліколізу відбувається в мітохондріях мозкових клітин у разі дифузії в них кисню з міжклітинного простору за участю ферментів циклу Кребса, основним із яких є СДГ [1, 4].

Гіпоксія знижує активність аеробного гліколізу, що проявляється низькою активністю ферменту циклу Кребса — СДГ. Обмінні процеси у клітинах мозку набувають характеру анаеробного з активацією відповідних ферментів (ЛДГ) [1]. Функціональна активність мозку пригнічується, що клінічно проявляється прогресуючим порушенням свідомості. Гіпоксія блокує включення пірвіноградної кислоти до циклу Кребса, яка не окислюється, а перетворюється в молочну кислоту. Збільшення концентрації останньої викликає ацидоз, який є чинником руйнування клітинних мембран нейронів. Порушення цілісності

нейрональних мембран спричиняє вихід у кров нейроспецифічного маркера ураження клітин головного мозку — НСЕ, концентрація якої у сироватці крові новонароджених із гіпоксичним ураженням ЦНС різко зростає [5].

Таким чином, у якості маркерів тяжкості перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у недоношених новонароджених протягом неонатального періоду доцільно використовувати показники активності СДГ, ЛДГ та НСЕ.

## Висновки

1. У якості маркерів тяжкості перинатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у недоношених новонароджених протягом неонатального періоду доцільно використовувати показники активності СДГ, ЛДГ та НСЕ.

2. Метаболічний ефект впливу гіпоксії у передчасно народжених малюків проявляється у різкому пригніченні дихальної активності мітохондрій, що виявляється у зниженні активності основного аеробного ферменту СДГ та активації ЛДГ у сироватці крові. Протягом неонатального періоду у малюків із перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС не нормалізуються рівні НСЕ, СДГ та ЛДГ, що свідчить про розвиток енергодефіциту та потребує розробки ефективних методів корекції цього стану.

3. Перинатальна гіпоксія у недоношених новонароджених спричиняє значну альтерацію нейрональних мембран та вихід у кров нероспецифічного білка НСЕ, концентрація якого корелює зі ступенем важкості ураження ЦНС.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Громада Н.Е. Иммунологические и структурно-метаболические нарушения у доношенных детей с гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы, прогнозирование исходов, оптимизация лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Н.Е. Громада. — Екатеринбург, 2009. — 21 с.
2. Никонов В.В. Метаболическая терапия гипоксических состояний / В.В. Никонов, А.Ю. Павленко // Медицина неотложных состояний. — 2009. — № 3—4. — С. 22—23.
3. Према Картик. Патогенез поздних гестозов беременных / Према Картик // Междунар. мед. журнал. — 2010. — №1. — С. 62—66.
4. Синчихин С.П. Прогностическое значение определения перед родами ферментативной активности лимфоцитов у беременных женщин / С.П. Синчихин, Э.У. Лечнева // Вестник ВолГМУ. — 2008. — № 2(26). — С. 68—70.
5. Хлынина Т.Н. Нейропротекторная терапия в клинко-метаболической адаптации новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы: автореф. дисс. на соискание ученой степени кандидата мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Т.Н. Хлынина — Томск, 2008. — 20 с.
6. Graham R.M. A unique pathway of cardiac myocyte death caused by hypoxia-acidosis / R.M. Graham, D.P. Frazier, J.W. Thompson // J. Exp. Biol. — 2004. — №207. — P. 3189—3200.
7. Jacob D. Feala. Metabolism as means for hypoxia adaptation: metabolic profiling and flux balance analysis / Jacob D. Feala, Laurence Coquin, Dan Zhou // BMC Systems Biology. — 2009. — P. 91—99.
8. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants / M. Blennow, K. Savman, P. Lives [et al.] // Acta Paediatr. — 2001. — Vol. 90. — P. 1171—1175.

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

**В.Э. Маркевич, В.А. Петрашенко**

Сумской государственной университет, медицинский институт, Украина

**Цель:** повысить эффективность диагностики гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы (ЦНС) у недоношенных новорожденных детей путем определения активности нейроспецифической енолазы (НСЕ) и исследования состояния энергетического обеспечения в течение неонатального периода.

**Пациенты и методы.** В исследовании приняли участие 15 условно здоровых недоношенных новорожденных и 64 недоношенных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, которые были разделены на три группы: I группа — 26 детей с низкой массой тела (НМТ) и легким поражением ЦНС, II группа — 20 малышей с НМТ и тяжелым гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, III группа — 18 новорожденных с тяжелым поражением ЦНС и очень низкой массой тела (ОНМТ). У этих детей концентрация НСЕ определялась иммуноферментным методом, сукцинатдегидрогеназы (СДГ) — количественным цитохимическим методом, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — кинетическим методом.

**Результаты.** У недоношенных новорожденных с НМТ легкое перинатальное поражение ЦНС привело к альтерации нейрональных мембран, о чем засвидетельствовало повышение уровня НСЕ на 45%. Кроме того, у детей этой группы легкая гипоксия привела к угнетению активности аэробного

гликолиза и снижению морфометрических показателей активности СДГ (общее количество гранул формазана снизилось на 35%). Уровень ЛДГ в сыворотке крови, наоборот, увеличился в 2,5 раза. У преждевременно рожденных с НМТ на фоне тяжелого поражения ЦНС наблюдались глубокие деструктивные изменения клеточных мембран и увеличение энергодефицита. Это проявлялось в повышении сывороточной концентрации НСЕ и уменьшении количества гранул формазана в лимфоцитах. В недоношенных новорожденных с ОНМТ тяжелая гипоксия привела к максимальному повышению концентрации НСЕ. О развитии глубокого энергодефицита засвидетельствовало уменьшение общего количества гранул формазана в лимфоцитах и увеличение содержания ЛДГ в сыворотке крови.

**Выводы.** В качестве маркеров тяжести перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС у недоношенных новорожденных детей в течение неонатального периода целесообразно использовать показатели активности СДГ, ЛДГ и НСЕ.

**Ключевые слова:** гипоксия, нейроспецифическая енолаза, сукцинатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа, недоношенный новорожденный.

#### DIAGNOSTIC MARKERS OF PERINATAL HYPOXIC-ISCHEMIC AFFECTS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN PRETERM INFANTS

*V.E. Markevich, V.A. Petrashenko*

Sumy State University, Medical Institute, Ukraine

**Objective:** To improve the efficiency of diagnosis of hypoxic-ischemic affect of the central nervous system (CNS) in preterm infants by determining of neurospecific enolase activity (NSE) and the research of the state of energy supply during the neonatal period.

**Patients and methods.** The study included 15 apparently healthy preterm infants and 64 premature infants with hypoxic-ischemic lesions of the CNS, which were divided into three groups: Group I — 26 children with low birth weight (LBW) and light affect of CNS, group II — 20 infants with LBW and severe hypoxic-ischemic affect of CNS, III group — 18 infants with severe affects of the central nervous system and very low birth weight (VLBW). Concentration of NSE in these children was determined by immunoenzyme method, succinate dehydrogenase (SDH) — by quantitative cytochemical method, lactate dehydrogenase (LDH) — by kinetic method.

**Results.** In preterm infants with LBW light perinatal affect of CNS is resulted to the alterations of the neuronal membrane about what certified the high level of NSE on 45%. In addition, mild hypoxia in children of this group led to inhibition of aerobic glycolysis activity and reduction of morphometric data of SDH activity (total number of formazan granules decreased on 35%). The level of LDH in the blood serum, on the contrary, increased on 2.5 once. In preterm infants with LBW in the set of severe CNS affect were observed deep destructive changes of the cell membrane and increase of energy shortage. It was expressed by the rise of serum concentration of NSE and reduces of the number of formazan granules in lymphocytes. In preterm infants with VLBW severe hypoxia is led to maximum rise of concentration of NSE. The development of a deep energy is marked by decrease of the total number of formazan granules in lymphocytes and increase of LDH in the blood serum.

**Conclusions.** It is advisable to use the indicators of activity of SDH, LDH and NSE as markers of severity of perinatal hypoxic-ischemic affects of the central nervous system in preterm infants during the neonatal period.

**Key words:** hypoxia, neurospecific enolase, succinate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, preterm infants.