



## ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ЦНС

Назарова Ф.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр  
акушерства и гинекологии, г. Ташкент, Республика Узбекистан

### ✓ Резюме

*Перинатальное поражение ЦНС объединяет целую группу различных по причине и по происхождению поражений головного и спинного мозга, возникающих во время беременности, родов и в первые дни жизни новорожденного.*

*От 5 до 55% детей первого года жизни получают такой диагноз, поскольку в это число иногда включают детей с лёгкими преходящими нарушениями со стороны нервной системы. Тяжёлые формы перинатальных поражений ЦНС наблюдаются у 1,5–10% доношенных и в основном у 60–70% недоношенных детей. Тяжёлые перинатальные поражения мозга такие как, внутричерепные кровоизлияния, тяжёлая ишемия мозга представляют угрозу для жизни и здоровья у недоношенных новорожденных, даже при своевременно оказанной высококвалифицированной медицинской помощи. Среднетяжёлые и лёгкие формы поражения мозга непосредственной угрозы для жизни не представляют, но они могут быть причиной неврологических нарушений и нарушений развития двигательной активности у новорожденных детей. При этом, особое место занимает разработка методов ранней диагностики, профилактики, лечения заболеваний, а также совершенствование выхаживания недоношенных новорожденных.*

*Ключевые слова: Прокальцитонин, протейн S100β, недоношенные дети, гипоксические поражения ЦНС, аутомозговые антитела, гемостаз.*

## CHANGES IN THE CONTENT OF NEUROSPECIFIC PROTEINS IN PREMATURE INFANTS WITH PERINATAL LESIONS OF THE CNS

Nazarova F.A

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology,  
Tashkent, Republic of Uzbekistan

### ✓ Resume

*Perinatal lesion of the central nervous system unites a whole group of lesions of the brain and spinal cord of various causes and origin that occur during pregnancy, childbirth and in the first days of a newborn's life. From 5 to 55% of children in the first year of life receive such a diagnosis, since this number sometimes includes children with mild transient disorders of the nervous system. Severe forms of perinatal CNS lesions are observed in 1.5–10% of term infants and mainly in 60–70% of premature infants.*

*Severe perinatal brain lesions such as intracranial hemorrhage, severe cerebral ischemia pose a threat to life and health in premature newborns, even with timely highly qualified medical care.*

*Moderate and mild forms of brain damage do not pose an immediate threat to life, but they can cause neurological disorders and disorders in the development of motor activity in newborns. At the same time, a special place is occupied by the development of methods for early diagnosis, prevention, treatment of diseases, as well as improving the nursing of premature newborns.*

*Key words: Procalcitonin, S100β protein, premature infants, hypoxic CNS lesions, autobrain antibodies, hemostasis.*

# MUDDATIDAN OLDIN TUG'ILGAN CHAQALOQLARDA MARKAZIY NERV SISTEMASINI PERINATAL SHIKASTLANISHDA NEYROSPECIFIK OKSILLARNI UZGARISHI

Nazarova F.A

Respublika Ixtisoslashtirilgan Akusherlik va Ginekologiya Ilmiy Amaliy Tibbiyot Markazi,  
Toshkent, O'zbekiston Respublikasi

## ✓ Резюме

*Markaziy asab tizimining perinatal shikastlanishi homiladorlik, tug'ish va yangi tug'ilgan chaqaloqning hayotining birinchi kunlarida yuzaga keladigan turli sabablar va kelib chiqadigan miya va orqa miya shikastlanishlarining butun guruhini birlashtiradi.*

*Hayotning birinchi yilidagi bolalarning 5 dan 55 foizigacha bunday tashxis qo'yiladi, chunki bu raqam ba'zida asab tizimining engil vaqtinchalik buzilishi bo'lgan bolalarni o'z ichiga oladi. Perinatal CNS lezyonlarining og'ir shakllari muddatli chaqaloqlarning 1,5-10 foizida va asosan erta tug'ilgan chaqaloqlarning 60-70 foizida kuzatiladi.*

*Intrakranial qon ketishlar, og'ir miya yarim ishemiyasi kabi og'ir perinatal miya shikastlanishlari, hatto o'z vaqtida yuqori malakali tibbiy yordam ko'rsatilsa ham, erta tug'ilgan chaqaloqlarning hayoti va sog'lig'iga tahdid soladi. Miya shikastlanishining o'rtacha va engil shakllari hayotga bevosita tahdid solmaydi, ammo ular yangi tug'ilgan chaqaloqlarning motor faolligini rivojlantirishda nevrologik kasalliklar va buzilishlarni keltirib chiqarishi mumkin. Ayni paytda kasalliklarni erta tashxislash, oldini olish, davolash usullarini ishlab chiqish, shuningdek, erta tug'ilgan chaqaloqlarni parvarish qilish.*

*Kalit so'zlar: Prokalsitonin, S100b oqsili, erta tug'ilgan chaqaloqlar, markaziy asab tizimining gipoksik lezyonlari, avtomiya antikorlari, gemostaz.*

## Актуальность

Перинатальное поражение ЦНС объединяет большую группу различных по причине, по происхождению поражений головного и спинного мозга, возникающих во время беременности, родов и в первые дни жизни малыша.

От 5 до 55% детей первого года жизни получают такой диагноз, поскольку в это число иногда включают детей с лёгкими преходящими нарушениями со стороны нервной системы.

Тяжёлые формы перинатальных поражений ЦНС наблюдаются у 1,5–10% доношенных и у 60–70% недоношенных детей. Тяжёлые перинатальные поражения мозга такие как, внутречерепные кровоизлияния, тяжёлая ишемия мозга представляют угрозу для жизни и здоровья ребёнка, даже при своевременно оказанной высококвалифицированной медицинской помощи.

Среднетяжёлые и лёгкие формы поражения мозга непосредственной угрозы для жизни не представляют, но они могут быть причиной неврологических нарушений и нарушений развития двигательной активности у новорожденных детей. Основная причина перинатального поражения ЦНС у плода и новорождённого — гипоксия, возникающая под влиянием различных факторов. Неблагоприятные условия для развития плода в утробе матери могут быть заложены задолго до наступления беременности вследствие различных заболеваний у будущей матери.

Инфекционные и неинфекционные заболевания, гормональные нарушения, вредные привычки, производственные вредности во время беременности вызывают усиление гипоксии будущего ребёнка.

Предшествующие аборты приводят к нарушению кровотока между матерью и плодом и, следовательно, к внутриутробной гипоксии. Следовательно, перинатальный период является самым значимым периодом в развитии нервной, иммунной, эндокринной и других систем организма новорожденного, когда как, тяжёлые состояния, перенесённые в период новорожденности, оказывают на организм существенное влияние. Нередко перенесённые критические состояния вызывают необратимые изменения в работе органов и систем у новорождённых. Внутриутробная или интранатальная гипоксия один из наиболее частого

фактора отрицательно влияющий на развития ребенка в периоде новорожденности. Им типичны неврологические нарушения разной степени выраженности. Известно, что перинатальная гипоксия инициирует процессы, приводящие к повышению проницаемости клеточных мембран, гибели нейронов и глиальных клеток в результате некроза и/или апоптоза, нарушению целостности структуры гематоэнцефалического барьера, попаданию в системный кровоток мозговых антигенов, стимулирующих иммунную систему на выработку аутомозговых антител.

При этом, особое место занимает разработка методов ранней диагностики, профилактики, лечения заболеваний, а также совершенствование выхаживания новорожденных. Ранний неонатальный период (первые 7 суток жизни) является одним из самых опасных периодов в жизни новорожденного, это обусловлено переходом организма ребенка от внутриутробного к внеутробному существованию.

Как Вам известно, что тяжелые состояния, возникающие в периоде новорожденности, формируют у детей предрасположенность к будущим болезням. В связи с тем, что перинатальный период является самым значимым периодом в развитии нервной, иммунной, гемостезиологические и гормональные изменения организма ребенка, когда как, тяжелые состояния, перенесенные в период новорожденности, оказывают на организм существенное влияние. В периоде новорожденности особенно у недоношенных система гемостаза претерпевает ряд изменений, обуславливающих ее меньшую устойчивость. И при этом недоношенные новорожденные составляют группу высокого риска геморрагических и тромботических осложнений.

Для диагностики повреждений головного мозга у новорожденных среди биохимических маркеров исследуется уровень нейроспецифических белков. Часть из этих белков является аутоантигенами и, попадая в кровоток, могут вызывать образование аутоантител, которые из кровеносного сосуда попадают в мозг.

Когда нарушается функция гематоэнцефалического барьера аутоантитела вызывают морфологические изменения, деструктивные процессы в нейронах, а также развивается неспецифические острофазовые реакций по типу отека и воспаления. Так, как они исследуются у новорожденных для выявления, определения прогнозов и тяжести черепно-мозговых травм, хронической ишемии головного мозга, перинатального поражения нервной системы, а также при послеоперационных церебральных осложнениях В настоящий момент наибольший интерес, в неонатальном периоде представляют такие нейропептиды, как протеин S100β, прокальцитонин., гемостазиологические показатели.

Благодаря, современным технологиям проведен Экспресс анализ количественной оценки степень повреждений головного мозга, оценки внутриутробного инфицирование путем измерения уровня прокальцитонина, уровень белка S100 β, C –реактивный белок и система гемостаза. Для этой цели использованы Флуоресцентный анализатор FINECARE.FIA Meter plus. Производства Wondfo.

**Цель исследования.** Изучить и оценить степень повреждений головного мозга у недоношенных новорожденных первой недели жизни. Определить уровня прокальцитонина, маркеров S100 β, C- реактивного белка и комплексное изучение гемостазиологических показателей для раннего прогноза при различной степени повреждения гипоксических состояниях и при внутриутробном инфицировании у недоношенных новорожденных.

### **Материал и методы**

Для решения задач, поставленных работ было проведено обследование 30 новорожденных. Из них 15 здоровые недоношенные новорожденные (I-группа) и 15 новорожденных с врожденной пневмонией и перенесших внутриутробную гипоксию(II-группа). Исследования проводились на базе РСНПМЦАиГ г.Ташкента. Проведен анализ анамнестических данных, клинико-лабораторное обследование новорожденных, нейросонография , обзорная рентгенография грудной клетки. Состояние здоровья матери, наличие экстрагенитальной и инфекционной патологии также может влиять и на внутриутробное развитие плода.

## Результат и обсуждения

Измерения уровня S100  $\beta$  используется для прогноза перинатальных гипоксических поражений мозга у доношенных и недоношенных новорожденных. Количественное измерения концентрации S100  $\beta$ , позволяет объективно контролировать состояние, степень повреждения, восстановления и развития мозга, что является чрезвычайно важным для новорожденных при гипоксических состояниях.

По нашим наблюдениям у новорожденных первые 48—72 часов жизни с тяжелым поражением ЦНС повышение уровня белка S100  $\beta$  является прогностический неблагоприятным. Более высокие уровни белка S100  $\beta$  наблюдались у детей, рожденных на 30—35 й неделе гестации, с тяжелой гипоксии. Кроме того, белок S100  $\beta$  является одним из перспективных маркеров в области инфекционных заболеваний. Одним из повреждающих факторов, действующих на систему гемостаза, у недоношенных новорожденных также является инфекционно-воспалительный процесс. Состояние здоровья матери, наличие экстрагенитальной и инфекционной патологии также может влиять и на внутриутробное развитие плода. В 1-й группе возраст матерей составил  $29,4 \pm 1,1$  лет, во 2-й группе -  $30,4 \pm 1,3$ . Экстрагенитальная патология у матерей первой группы была выявлена в 30,7%, а у матерей второй группы в 51% случаев. Среди всех заболеваний матерей первое место занимала анемия, которой в обеих группах была одинакова и составила 78%.

Нами было проанализировано уровень прокальцитонина в периферической крови у новорожденных на 3 сутки жизни в среднем составлял от  $5,1 \pm 3,9$  нг/мл, что существенно выше, чем у новорожденных без проявлений инфекционного процесса что составило от  $0,05-0,1$  нг/мл. Но при этом показатель СРБ оставалось в пределах 5-6 мг/л. Кроме того, проводилось количественное измерения концентрации S100 $\beta$ , который позволяет объективно контролировать состояние, степень повреждения, восстановления и развития мозга, что является чрезвычайно важным для новорожденных при гипоксических состояниях. Нами исследован белок S100  $\beta$  в сыворотке венозной крови у новорожденных;

Установлено, что уровень белка S100  $\beta$  у детей здоровых недоношенных новорожденных ( $0,439 \pm 0,105$ ,  $0,532 \pm 0,115$  и  $0,588 \pm 0,069$  мкг/л соответственно;  $p > 0,05$ ). Однако при наличии у недоношенных новорожденных перенесших внутриутробную гипоксию и врожденную пневмонию имеется тенденция к повышению ( $0,889 \pm 0,205$  мкг/л). Индивидуальный анализ показал, что тенденция к повышению белка S100  $\beta$  имеется у недоношенных новорожденных детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию и врожденную пневмонию ( $0,939 \pm 0,196$  мкг/л, против  $0,588 \pm 0,069$  мкг/л у здоровых недоношенных).

При анализе динамике функциональной активности тромбоцитов отмечается незначительное повышение тромбоцитов. Отмечалось повышение агрегационной активности на АДФ агрегацию тромбоцитов на вторые сутки. Агрегация на ристоцетин остается без изменений до пяти суток жизни новорожденных. Повышение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) до  $53,8 \pm 1,1$  сек указывает на резкое торможения протромбинообразования и отражает низкую активность факторов контактной фазы свертывания крови. Увеличение протромбинового времени на вторые сутки жизни свидетельствовало о сниженной активности факторов протромбинового комплекса у обеих групп. При изменении тромбинового времени выявлено его достоверное уменьшение на 5-й день жизни у новорожденных до  $22,1 \pm 0,8$  сек против  $26,5 \pm 0,7$  сек ( $p < 0,05$ ).

На пятый день жизни показатель протромбинового времени снизился до  $31,1 \pm 1,2$  сек ( $p < 0,05$ ). На пятые сутки показатели коагуляционного времени возвращаются к показателям крови при рождении. При исследовании имело место повышения фибриногена на 5 сутки жизни до  $2,9 \pm 0,2$  г/л против  $2,2 \pm 0,1$ . Уровень растворимых фибриногенных комплексов (РФМК) с фенантролиновым тестом был отрицательным. У здоровых недоношенных новорожденных и недоношенных перенесших внутриутробную бронхопневмонию прокоагуляционные тесты (эталонный и протамин-сульфатный) был отрицательным.

Активность антитромбина III на 2 сутки жизни у детей была снижена. На пятый день жизни происходит большая активация антитромбина III,  $86,3 \pm 2,0$  против  $62,6 \pm 1,9$ . При этом происходит в системе гемостаза адаптационные механизмы которая предотвращает образования тромбов.

Переходные состояния у недоношенных представляют динамические перестройки всех функциональных систем и сопровождается у здорового недоношенного новорожденного адекватными изменениями в системе гемостаза, обеспечивающие адаптационные процессы в организме.

### Выводы

И так, повышение содержания нейроспецифических белков в крови может ассоциироваться с признаками ранних неврологических нарушений, объемом повреждений головного мозга, ранними клиническими ухудшениями, прогностическими признаками исхода заболеваний. Выявлено, раннее определение и контроль уровня S100  $\beta$  позволяет выявить и подтвердить у новорожденных наличие повреждения мозга на ранней стадии, когда возможно успешное лечение.

Измерения уровня S100  $\beta$  используется для прогноза перинатальных гипоксических поражений мозга у доношенных и недоношенных новорожденных. Количественное измерения концентрации S100  $\beta$ , позволяет объективно контролировать состояние, степень повреждения, восстановления и развития мозга, что является чрезвычайно важным для новорожденных при гипоксических состояниях.

По нашим наблюдением, у новорожденных первые 48—72 часов жизни с тяжелым поражением ЦНС повышение уровня белка S100  $\beta$  является прогностический неблагоприятным. Более высокие уровни белка S100  $\beta$  наблюдались у детей, рожденных на 30—35 й неделе гестации, с тяжелой гипоксии. Кроме того, белок S100  $\beta$  является одним из перспективных маркеров в области инфекционных заболеваний. Одним из повреждающих факторов, действующих на систему гемостаза, у недоношенных новорожденных также является инфекционно-воспалительный процесс.

И так, система гемостаза у здоровых недоношенных имеет свои особенности. На первые сутки жизни отмечается умеренная активация плазменного звена гемостаза. Это полностью компенсируется высокой антикоагуляционной активностью. На пятые сутки жизни новорожденных, перенесших внутри утробную бронхопневмонию, отмечается увеличение факторов протромбинового комплекса и концентрация фибриногена. Гипокоагуляционные изменения развивающиеся на вторые сутки новорожденных, является саногенетической реакцией, тормозящий активацию вторичного гемостаза и направленной на восстановление нарушенной саморегуляции организма.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Gazzolo, D. Elevated S100 blood level as early indicators of intraventricular hemorrhage in preterm infants. Correlation with cerebral Doppler velocimetry / D. Gazzolo [et al.] // *J. neurol. sci.* – 1999. – № 170. – P. 32–35.
2. Haimoto, H. Differential distribution of immunoreactive S100B and S100 $\beta$  proteins in normal non-nervous human tissues / H. Haimoto, S. Hosoda, K. Kato // *Lab. invest.* – 1987. – № 57. – P. 489–498.
3. Sedaghat, F. S100 protein family and its application in clinical practice / F. Sedaghat, A. Notopoulos // *Hippokratia.* – 2008. – Т. 12, № 4. – P. 198–204. 12. Sorci, G. S100B protein, a damage-associated mo
4. Loukovaara, M. Amniotic fluid S100  $\beta$  protein and erythropoietin in pregnancies at risk for fetal hypoxia / M. Loukovaara [et al.] // *European journal of obstetrics gynecology and reproductive biology.* – 2009. – Vol. 142, № 2. – P. 115–118.
5. Кольцова Е.М., Балашова Е.Н. Лабораторные аспекты гемостаза новорожденных // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2018. Т. 17. № 4. С. 100-113.
6. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. / М.; Тверь: Триада, 2005.

Поступила 09.07.2022