

НЕЙРОТРОФИНЫ – МАРКЕРЫ РЕПАРАТИВНО-ДЕСТРУКТИВНОГО ПРОЦЕССА В ЦНС У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

М.Г. Соколова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

В статье представлены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 66 детей, больных детским церебральным параличом (ДЦП). Выявлено, что уровень фактора роста нерва (NGF) и цилиарный нейротрофический фактор (CNTF) в сыворотке крови достоверно выше у детей, больных ДЦП с синдромом локально обусловленной эпилепсии, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) не имеет статистически значимых отличий от данных контрольной группы.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, нейротрофический фактор головного мозга, фактор роста нерва, цилиарный нейротрофический фактор, локально обусловленная эпилепсия, иммуноферментный метод.

Введение

Поиску новых биохимических маркеров патологических процессов в ЦНС у детей посвящено много исследований. Основным предметом этих исследований является острая патология головного мозга – это, прежде всего, гипоксически-ишемические состояния новорожденных и травматические повреждения ЦНС у детей. Изучена роль белка S-100 (S-100B), нейронспецифической эналазы, глиального фибриллярного кислого белка и натрийуретического пептида мозга в развитии гипоксически-ишемических повреждений головного мозга у новорожденных [1, 2]. Доказано, что белок S-100 в острый период гипоксически-ишемического повреждения головного мозга может служить критерием оценки тяжести состояния новорожденного и прогноза тяжести постгипоксической энцефалопатии [3,4]. Несколько иная ситуация наблюдается в исследовании маркеров у детей с резидуально-органическим поражением ЦНС перинатального генеза. Научные исследования последних лет доказывают, что детский церебральный паралич можно рассматривать как лонгитюдный патологический процесс, активно протекающий на протяжении всей жизни больного ребенка [5]. По нашему мнению, исследование нейротрофической регуляции у детей, больных ДЦП, поможет оценить баланс репаративно-деструктивных процессов в нервной ткани, даст возможность индивидуального подбора терапии больному ребенку и создаст условия для проведения мониторинга течения заболевания. Изучение процессов нейротрофической регуля-

ции невозможно без определения нейротрофических факторов (НТФ), которые синтезируются клетками-мишенями, нейронами и клетками глии [6]. НТФ – полипептидные соединения, обеспечивающие жизнеспособность нейронов, регуляцию их роста и процессы клеточной дифференцировки. Для оценки репаративных процессов в ЦНС нами выбраны следующие НТФ: нейротрофический фактор роста, выделенный из головного мозга (brain derived neurotrophic factor – BDNF), в период развития он участвует в дифференцировке нейронов, созревании и формировании синапсов [7]; фактор роста нерва (nerve growth factor – NGF), необходимый для дифференцировки нейрональных клеток, роста аксонов и их ветвления [8, 9]; цилиарный нейротрофический фактор (ciliary neurotrophic factor – CNTF), который относится к семейству нейропоэтических цитокинов и рассматривается как ключевой фактор дифференцировки для развивающихся нейронов и глиальных клеток [10]. Эти НТФ обеспечивают нейропластичность мозга, вследствие чего изучение их при резидуально-органической патологии ЦНС перинатального периода поможет оценить активность репаративно-деструктивных процессов нервной ткани у детей, больных ДЦП.

Цель исследования: выявить маркеры активности репаративно-деструктивного процесса у детей, больных ДЦП, определяя уровни нейротрофинов: нейротрофического фактора головного мозга, фактора роста нерва и цилиарного нейротрофического фактора в сыворотке крови, проводя сопоставления данных иммунофермент-

ного анализа с результатами клинико-неврологического и нейрофизиологического обследования.

Материалы и методы

На базе стационарного отделения «Хоспис (детский)» в г. Санкт-Петербурге было обследовано 66 пациентов в возрасте 5–10 лет с органическим поражением ЦНС перинатального генеза (дети, больные ДЦП). Анамнестические сведения обследуемых детей подтверждались данными соответствующих документов (выписные эпикризы из родильного дома, из стационаров и т.д.). Контрольную группу составляли 30 здоровых детей. Всем детям основной и контрольной группы проводилось клинико-неврологическое, нейрофизиологическое (ЭЭГ) и лабораторное обследование. Электроэнцефалография проводилась на компьютерном энцефалографе. Наложение электродов осуществлялось по международной схеме «10x20», монополярно с референтным электродом. Определение уровня BDNF, NGF и CNTF проводили иммуноферментным методом в образцах сыворотки крови с использованием коммерческих иммуноферментных наборов фирмы RayBiotech, Inc в соответствии с инструкциями производителя. Пороговые величины определения BDNF – 20 пг/мл, NGF – 14 пг/мл, CNTF – 8 пг/мл. Статистическая обработка проводилась с использованием непараметрического метода с вычислением t-критерия Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение

Анализ анамнестических данных выявил у больных ДЦП детей в структуре перинатальной патологии: в 47% случаев гипоксически-ишемическое поражение, в 41% – сочетанное гипоксически-ишемическое и инфекционное поражение ЦНС, в 7% случаев имела место травматическая миелопатия шейного отдела позвоночника и в 5% – сочетанное поражение ЦНС гипоксически-ишемического и интоксикационного характера (наркомания у матери). Клинико-неврологические исследования выявили у всех детей двигательные нарушения в виде спастического тетрапареза (78%), гемипареза (12%), атаксически-атонического синдрома (10%). Двигательные нарушения сочетались у 21% детей с псевдобульбарным синдромом, у 26% – с гиперкинетическим синдромом и у 33% – с гипертензионно-гидроцефальным синдромом. Все дети имели выраженную задержку психомоторного и речевого развития. У 67% детей имел место синдром локально обусловленной эпилепсии, подтвержденной ЭЭГ исследова-

нием. Это позволило выделить две группы: группа I – дети, больные ДЦП без эпилепсии и группа II – дети, больные ДЦП с локально обусловленной эпилепсией. Характер биоэлектрической активности головного мозга детей свидетельствовал о нарушениях функционального состояния, которые проявлялись диффузными изменениями потенциалов ЭЭГ и дисфункцией стволовых структур мозга различной степени выраженности: ирритацией гипоталамических (69%) и диэнцефальных (20%) образований.

При проведении анализа данных ИФА сыворотки крови было выявлено, что уровень BDNF у детей, больных ДЦП, не имеет достоверных различий в сравнении с контрольной группой ($U=162$; $p=0,42$). Однако диапазон значений находится в более широких границах (9080 пг/мл – 55940 пг/мл), чем в контрольной группе (16040 пг/мл – 41960 пг/мл). Также не выявлено достоверных различий при сопоставлении данных уровня BDNF у детей с локально обусловленной эпилепсией и без эпилепсии ($U=110$; $p=0,50$). Уровень NGF у детей, больных ДЦП, имеет достоверные различия в сравнении с контрольной группой ($p=0,03$). Диапазон значений NGF находится в контрольной группе в границах 110 пг/мл – 452 пг/мл, у больных – 128 пг/мл – 8460 пг/мл. Анализ результатов CNTF в сыворотке крови выявил достоверные различия между группой II (дети, больные ДЦП с синдромом локально обусловленной эпилепсией) и контрольной группой ($U=72,5$; $p=0,037$). Диапазон значений CNTF находится в контрольной группе в границах 5,8 пг/мл – 62,9 пг/мл, в группе II – 28,5 пг/мл – 168,4 пг/мл. Не выявлено достоверных различий при сопоставлении данных уровня BDNF, NGF и CNTF в группе детей, больных ДЦП, по полу ($p=0,50$).

Повышенный уровень NGF и CNTF в сыворотке крови может свидетельствовать о том, что у детей, больных ДЦП с синдромом локальной эпилепсии, процессы деструкции и репарации нервной ткани протекают более активно, чем у здоровых детей. Известно, что в очаге эпилептической активности часть нейронов подвергается деструкции. У больных эпилепсией была выявлена повышенная экспрессия рецепторов к НТФ [11, 12]. Возможно, выявленный высокий уровень NGF можно рассматривать как компенсаторный механизм, который запускается в нервной ткани для поддержания жизнеспособности сохранившихся нейронов, которые вынуждены образовывать новые синаптические контакты. Повышенный синтез CNTF у детей с локально

обусловленной эпилепсией направлен также на поддержание жизнедеятельности нервной ткани. Однако активация нейротрофических факторов (NGF, CNTF), с одной стороны, обеспечивает трофическую поддержку поврежденным нейронам, с другой – усиливает процесс дифференцировки глиальных клеток. Вследствие глиоза происходит частичное замещение нейрональных клеток на глиальные элементы, что приводит к структурно-морфологическим изменениям в головном мозге с утратой отдельных функций. Это, безусловно, тормозит развитие нервной системы больного ребенка, утяжеляет его состояние и увеличивает неврологический дефицит. Полученные результаты диктуют необходимость проведения дальнейшего научного поиска для определения роли нейротрофинов в патогенезе неврологических нарушений у детей, больных ДЦП.

Выводы

1. Проведенное исследование показывает, что содержание BDNF в сыворотке крови у детей, больных ДЦП, не имело статистически значимых отличий от данных контрольной группы.
2. Содержание NGF и CNTF в сыворотке крови у детей, больных ДЦП с синдромом локально обусловленной эпилепсии, имеет статистически значимые различия в сравнении с данными контрольной группы.
3. Нейротрофины (NGF, CNTF) можно рассматривать как маркеры патологического процесса у детей, больных ДЦП, отражающие степень активности деструктивного процесса в ЦНС.
4. Повышенное содержание CNTF в сыворотке крови у детей с локально обусловленной эпилепсией может указывать на активно протекающий процесс глиоза в ЦНС.

Литература

1. Смирнов, И.Е. Нейроспецифические биомаркеры в диагностике последствий перинатальных поражений нервной системы у детей 1-го года жизни / И.Е. Смирнов [и др.] // Росс. Пед. журнал. – М. – 2011. – № 2. – С. 4–7.
2. Blennow, M. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated

newborn infants / M. Blennow [et al.] // Acta Paediatr. – 2001. – №90. – P. 1171–1175.

3. Скоромец, А.П. Поиск биомаркеров церебральной гипоксии у новорожденных / А.П. Скоромец [и др.] // Известия Коми НЦ РАН. – 2013. – №13. – С. 76–82.

4. Ровенская, Ю.В. Нейроспецифические биомаркеры при перинатальных церебральных поражениях у детей первого года жизни / Ю.В. Ровенская [и др.] // Мед. Вестн. Сев. Кавк. – Ставрополь. – 2010. – Т. 19, № 3. – С. 54–55.

5. Петрухин, А.С. Неврология детского возраста / А.С. Петрухин // – М.: Медицина, 2004. – 784 с.

6. Davies, A.M. The role of neurotrophins in the developing nervous system / A.M. Davies [et al.] // J. Neurobiol. – 1994. – V. 25, № 11. – P. 1134–1148.

7. Liu, Y. Ontogeny of brain-derived neurotrophic factor gene expression in the forebrain of prairie and montane voles / Y. Liu [et al.] // Dev Brain Res. – 2001. – Vol.127, №1. – P.51–61.

8. Forgie, A. In vivo survival requirement of a subset of nodose ganglion neurons for nerve growth factor / A. Forgie [et al.] // J. Neurosci. – 2000. – № 12. – P. 70–76.

9. Siegel, S. Neurotrophic factor is required for motoneuron sprouting / S. Siegel [et al.] // Exp. Neurol. – 2000. – V. 166. – P. 205–212.

10. Leibinger, M. Neuronal STAT3 activation is essential for CNTF-and inflammatory stimulation-induced CNS axon regeneration / M. Leibinger [et al.] // Cell Death Dis. – 2013. – № 11. – P. 10–18.

11. Shetty, A.K. Hippocampal neurotrophin levels in a kainate model of temporal lobe epilepsy: a lack of correlation between brain-derived neurotrophic factor content and progression of aberrant dentate mossy fiber sprouting / A.K. Shetty [et al.] // J Neurochem. – 2003. – №87(1). – P. 147–159.

12. Fang, Q. Effects of nerve growth factor on neural cells in the epileptiform discharge region of the hippocampus in children with intractable epilepsy / Q. Fang [et al.] // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2011. – № 13(3). – P. 236–239.

М.Г. Соколова

Тел.: +7 921 9137335

E-mail: sokolova.m08@mail.ru

Соколова М.Г. Нейротрофины – маркеры репаративно-деструктивного процесса в цнс у детей, больных детским церебральным параличом // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Том 7, № 1. – С. 93–96.

NEUROTROPHINS-MARKERS REPARATIVE-DESTRUCTIVE PROCESSES
IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

M.G. Sokolova

North-West state medical university named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

The article provides results of complex clinical and laboratory examination of 66 children with cerebral palsy (CP). It was found that the level of nerve growth factor (NGF) and ciliary neurotrophic factor (CNTF) in blood serum are authentically higher in children with CP and syndrome of localization related epilepsy, thus brain-derived neurotrophic factor (BDNF) have no significant differences from the results of control group.

Keywords: infantile cerebral paralysis, epilepsy, nerve growth factor (NGF), brain derived neurotrophic factor (BDNF), ciliary neurotrophic factor (CNTF), immunoenzyme method.

Authors

M.G. Sokolova

Tel.: +79312082392

E-mail: endocrinology@list.ru

Sokolova M.G. Neurotrophins-markers reparative-destructive processes in children with cerebral palsy // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2015. – Vol. 7, № 1. – С. 93–96.