Донецкий национальный медицинский университета им. М. Горького, г. Донецк, ДНР

ДИНАМИКА АМИЛОИДА БЕТА 1-42 У ДЕТЕЙ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Ключевые слова: гипоксически-ишемическая энцефалопатия, новорожденный, амилоид бета 1-42.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В литературе отсутствуют данные о динамике амилоида бета 1-42 у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией в раннем неонатальном периоде.

ЦЕЛЬ

Определить концентрацию Аβ 1-42 в первые 6 ч жизни у доношенных новорожденных и его корреляции с тяжестью ГИЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в период с 2017 по 2021 гг. на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ГОУ ВПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького на базе ОРИТН ДОКТМО.

Дизайн исследования: контролируемое, проспективное, динамическое клиническое исследование.

Критерии включения в исследование: новорожденные со сроком гестации 37 недель и более; масса тела более 2200 г; оценка по шкале Апгар 6 баллов и менее на момент рождения.

Условия исключения из исследования – ГБН; дети, которым проводили переливание компонентов крови; тяжелые ВПР.

Было обследовано 58 доношенных новорожденных, рожденных в тяжелой, средней и умеренной асфиксии, которые были распределены на 3 группы – ГИЭ I, ГИЭ II и ГИЭ III в течении первых 6 часов жизни, а так же 10 здоровых новорожденных.

Программа исследования включала в себя определение Ab1-42 методом конкурентного ИФА.

Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием программы STATISTICA 10.0. Количественные показатели представлены в виде $M \pm sd$, где M – среднее арифметическое

значение, а sd – стандартное отклонение, также определяли медиану (Me), минимум и максимум значения. Для множественных сравнений с контрольной группой применялся ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Для парных сравнений использовался критерий Вилкоксона для сопряженных групп, а для несопряженных групп рассчитывали U-критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование динамики концентрации в сыворотке бета-амилоида 1-42 в группе здоровых новорожденных.

Рисунок 1 демонстрирует - через 6 часов средняя концентрация в сыворотке крови бета-амилоида 1-42 в группе здоровых новорожденных составила $250,7 \pm 46,1$ пг/мл; Me=247,6; (187,3-300). В динамике через 72 часа она снизилась и составила $211,1 \pm 63,4$ пг/мл; Me=221,3; (80,6-299,2), однако данное снижение не было статистически значимым.

К 7 суткам жизни средняя концентрация бета-амилоида 1-42 продолжала снижаться и составила $179,1 \pm 85,8$ пг/мл; Me=174,1; (56,4-298,6). Данное снижение концентрации статистически значимо отличалось ($p < 0,05$) от концентрации Аβ 1-42 в первые 6 часов жизни новорожденных.

Исследование динамики концентрации бета-амилоида 1-42 в группе новорожденных с ГИЭ I.

Анализируя динамику средней концентрации бета-амилоида 1-42 в группе новорожденных с ГИЭ I (Рисунок 2) можно отметить, что в период с 6 часов и до 7 суток жизни происходит снижение концентрации Аβ 1-42.

Так, в первые 6 часов жизни, значение Аβ 1-42 составило $99,3 \pm 69,0$ пг/мл; Me=65,1(42,1-248,1), которое к 3 суткам

Рис.1

Динамика концентрации Аβ 1-42 в группе здоровых новорожденных

жизни снизилось до $74,3 \pm 62,2$ пг/мл; $Me=50,1$; (27,8-240,1) и к концу 7 суток жизни, продолжив свое снижение, достигло уровня $68,9 \pm 53,3$ пг/мл; $Me=54,2$; (4,0-230,10). Данное снижение средней концентрации в исследуемой группе детей с ГИЭ I имело статистически значимое различие ($p < 0,001$) через 6 часов и 72 ч, а также через 6 часов и 168 часов жизни.

Сравнивая среднюю концентрацию Аβ 1-42 через 72 ч и 168 ч в группе детей с ГИЭ I можно также заметить ее снижение, которое не имело статистической значимости.

Исследование динамики концентрации бета-амилоида 1-42 в группе новорожденных с ГИЭ II.

При рассмотрении динамики бета-амилоида 1-42 внутри группы новорожденных с ГИЭ II (Рисунок 3) нами было обнаружено, что в период с 6 часов и до 178 часов жизни происходит постепенное увеличение концентрации Аβ 1-42 от

$25,7 \pm 2,5$ пг/мл; $Me=26,2$; (22,0-31,1) в первые 6 часов до $28,7 \pm 26,6$ пг/мл; $Me=15,9$ (4,97-80,6) и $33,4 \pm 26,9$ пг/мл; $Me=28,8$; (6,96-92,7) к 3 и 7 суткам жизни соответственно. Данное повышение концентрации оказалась статистически значимо отличной ($p < 0,05$) между 72 ч. и 168 ч. жизни и не отличалась достоверно в остальные периоды.

Исследование динамики концентрации бета-амилоида 1-42 в группе новорожденных с ГИЭ III.

Внутри группы новорожденных с ГИЭ III изучение динамики концентрации амилоида бета 1-42 продемонстрировало схожую с группой детей ГИЭ II картину увеличения концентрации исследуемого маркера в период с 6 ч. до 3 суток жизни (Рис. 4). Так, в первые 6 ч. она составила $10,6 \pm 5,8$ пг/мл; $Me=8,6$; (2,6-22,1), затем в 72 ч. увеличилась до $29,2 \pm 26,7$ пг/мл; $Me=21,3$; (2,14-74,2) (диаграмма 4, таблица 3). Это увеличение было статистически значимым ($p < 0,05$). К концу 7 суток

Рис.2

Динамика концентрации Аβ 1-42 в группе новорожденных с ГИЭ I

жизни средняя концентрация Аβ 1-42 составила $24,99 \pm 18,5$ пг/мл; Ме=18,02; (2,6-59,4). Она оказалась в 2,3 выше по сравнению со средней концентрацией в первые 6 ч. жизни. Данное отличие также было статистически значимо ($p < 0,05$). Однако, сравнивая концентрации Аβ 1-42, к концу 3 суток и концу 7 суток жизни в исследуемой группе детей с ГИЭ III мы отмечаем, что в отличие от детей с ГИЭ II, происходит незначительное снижение средней концентрации бета-амилоида 1-42.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что баланс Аβ, по-видимому, играет ключевую роль в болезни Альцгеймера. Было показано, что плазменные концентрации Аβ 1-42 снижаются по мере прогрессирования заболевания, и были показаны отрицательные корреляции между плазменным Аβ 1-42 и отложением амилоида в неокортексе [14].

Кроме того, данные, приведенные в исследованиях [9, 8] говорили, что

энцефалопатия и смерть младенцев с тяжелой травмой головы были связаны с гипоксически-ишемическим повреждением, сопровождающимся повышенными уровнями белка предшественника амилоида (APP) в стволе мозга и мозжечке.

Следовательно, возможно снижение уровня Аβ в плазме крови у пациентов с ГИЭ также может быть связано с усилением центрального амилоидоза и нейродегенерации, в то время как проводимая интенсивная терапия несколько уравнивает этот эффект, что и объясняет некоторое повышение уровня изучаемого маркера в динамике к 3 и 7 суткам жизни в группе детей с ГИЭ II-III.

Полученные нами данные, указывающие на снижение концентрации амилоида бета 1-42 у новорожденных с ГИЭ, согласуются и с ранее опубликованными данными единственного экспериментального и единственного клинического исследования, затрагивающего данную

Рис.3

Динамика концентрации Аβ 1-42 в группе новорожденных с ГИЭ II

тематику [4, 12].

Концентрация бета амилоида 1-42 у здоровых новорожденных во все периоды наблюдения оказалась выше, чем у детей с умеренной и тяжелой степенью ГИЭ.

Высокие уровни этого пептида у здоровых новорожденных без явлений ГИЭ подтверждают физиологическую роль этих пептидов в развитии мозга. В пользу данного утверждения говорят и данные экспериментальных исследований, в которых иммунизация мутантных мышей по APP человеческим Аβ 1-42 приводила к повышению концентрации амилоида бета и к удалению отложений Аβ из головного мозга и устранению когнитивных нарушений [3].

В ходе нашего исследования было установлено, что группе новорожденных с проявлениями ГИЭ III, в отличие от группы детей с ГИЭ II происходило снижение концентрации изучаемого маркера между 3 и 7 сутками жизни.

Хотя данная закономерность не выяви-

ла своей статистической достоверности в периоде между 72 и 168 ч. жизни в группе детей с ГИЭ III ($p < 0,67$), при этом следует учитывать имеющиеся сведения о том, что изменение уровня Аβ и непрерывная агрегация могут способствовать хроническому ответу врожденной иммунной системы за счет активации микроглии, что может привести к потере нейронов из-за прямого фагоцитоза. Следовательно, данный факт может говорить в пользу предположения о том, что и к концу 7 суток жизни продолжают и более выражены нейродегенеративные процессы в ЦНС новорожденных, приводя в последующем к формированию более тяжелой патологии у детей с тяжелой ГИЭ III по сравнению с группой детей с ГИЭ II. Более того, этот процесс может влиять и на всю последующую жизнь новорожденного даже без тяжелого поражения ЦНС, увеличивая, возможно, риск развития нейродегенеративных заболеваний во взрослом возрасте.

Рис.4

Динамика концентрации Аβ 1-42 в группе новорожденных с ГИЭ III

Данный факт требует дальнейшего исследования, изучаемого нами маркера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Серьезность осложнений, связанных с ГИЭ, и ограниченность доступных биомаркеров заставляют искать новые прогностические альтернативы.

Насколько нам известно, динамика данного маркера ранее не оценивалась у новорожденных с ГИЭ в раннем неонатальном периоде. Между тем, наши настоящие результаты свидетельствуют в пользу дальнейшего изучения Аβ 1-42 как биомаркера ГИЭ, а также возможного использования его роли в качестве мишени для терапевтического вмешательства.

Литература

1. Задворнов, А. А. Биомаркеры перинатального поражения центральной нервной системы [Текст] / А. А. Задворнов, А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев // Неонатология: новости, мнения, обучение. –

– 2017. – № 1 (15). – С. 47-57.

2. Колесников, А. Н. Бета амилоид как возможный маркер нейродегенерации гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных / А. Н. Колесников, Г. В. Маноченко, А. Г. Маноченко. – DOI 10.26435/uc.v0i3(28).156 // Университетская клиника. – 2018. – № 3 (28). – Р. 78-84.

3. A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease [Text] / D. Morgan, D. M. Diamond, P. E. Gottschall [et al.] // Nature. – 2000. – Vol. 408. – P. 982-985.

4. Altered plasma-type gelsolin and amyloid-β in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy under therapeutic hypothermia [Text] / I. Benavente-Fernandez, J. Ramos-Rodriguez, C. Infante-Garcia [et al.] // Journal of cerebral blood flow and metabolism. – 2018. – Vol. 39, N 7. – 1349-1354.

5. Amyloid beta: structure, biology and

structure-based therapeutic development [Text] / G. Chen, T. Xu, Y. Yan [et al.] // *Acta pharmacologica sinica*. – 2017. – Vol. 38, N 9. – P. 1205-1235.

6. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy [Text] / S. E. Jacobs, M. Berg, R. Hunt [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD003311.pub3 // *The Cochrane database of systematic reviews*. – Vol. 1. – P. 1-52 (pag. var.).

7. Douglas-Escobar, M. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns / M. Douglas-Escobar, M. D. Weiss. – DOI 10.3389/fneur.2012.00144 // *Frontiers in neurology*. – 2012. – Vol. 3, N 144. – P. 1-5 (pag. var.).

8. Encephalopathy and death in infants with abusive head trauma is due to hypoxic-ischemic injury following local brain trauma to vital brainstem centers [Text] / J. Matschke [et al.] // *International journal of legal medicine*. – 2015. – Vol. 129, N 1. – P. 105-114.

9. Erratum to: encephalopathy and death in infants with abusive head trauma is due to hypoxic-ischemic injury following local brain trauma to vital brainstem centers [Text] / J. Matschke [et al.] // *International journal of legal medicine*. – 2015. – Vol. 129, N 1. – P. 115-116.

10. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000 / L. Liu [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 2151–2161.

11. Neuropathological alterations in Alzheimer disease / A. Serrano-Pozo, M. P. Frosch [et al.]. – DOI 10.1101/cshperspect.a006189 // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. – 2011. – Vol. 1, N 1. – P. 1-23 (pag. var.).

12. Perinatal asphyxia may influence the level of beta-amyloid (1-42) in cerebrospinal fluid: an experimental study on newborn pigs [Text] / T. Benterud, L. Pankratov, R. Solberg [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, N 10. – P. 1091-1103.

13. Serum amyloid A protein and hypoxic ischemic encephalopathy in the newborn / H. Aly, Z. Hamed [et al.] // *Journal of perinatology*. – 2011. – Vol. 31, N 4. – P. 263-268.

14. Toledo, J. B. Plasma amyloid beta

measurements – a desired but elusive Alzheimer's disease biomarker [Text] / J. B. Toledo, L. M. Shaw, J. Q. Trojanowski. – DOI 10.1186/alzrt162 // *Alzheimer's research and therapy*. – 2013. – Vol. 5, N 2. – P. 1-10 (pag. var.).

Сведения об авторах

Маноченко Г. В.

Аспирант кафедры анестезиологии реаниматологии и неонатологии ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет

им.М.Горького». Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003.

Врач-анестезиолог Зеленоградской ЦРБ