

ДИНАМІКА РІВНЯ СИРОВАТКОВИХ БІОМАРКЕРІВ УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРОТЯГОМ ГОСТРОГО ПЕРІОДУ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

Д.М. Сурков

КЗ "Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР", Україна, Дніпро

Ключові слова:
новонароджені,
енцефалопатія,
NSE, S-100,
лейкомаляція.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.18, №2
(68). С.72-79.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVIII.2.68.2019.240

E-mail: densurkov@
hotmail.com

На сьогодні залишається нез'ясованою відповідність абсолютних сироваткових концентрацій нейрон-специфічної енолази (NSE) та протеїну S-100 ступеня важкості та можливим наслідкам гіпоксично-ішемічної енцефалопатії (ГІЕ), а також їх прогностична значущість стосовно потенційного розвитку такого небажаного результату ГІЕ, як церебральна лейкомаляція.

Мета роботи - дослідити динаміку зміни сироваткових показників нейрон-специфічної енолази (NSE) та протеїну S-100 у доношених новонароджених протягом гострого періоду ГІЕ та з'ясувати їх можливий зв'язок з розвитком церебральної лейкомаляції.

Матеріали та методи. Проспективне, одноцентрове, когортне дослідження у 205 доношених немовлят, які у 2012-2017 рр. перебували на лікуванні у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених з діагнозом гіпоксично-ішемічна енцефалопатія. Діти були стратифіковані за діагнозом церебральної лейкомаляції, яка ускладнювала перебіг помірної та важкої неонатальної гіпоксично-ішемічної енцефалопатії. Були досліджені сироваткові концентрації нейрон-специфічної енолази (NSE) та протеїну S-100 у 1й, 3й та 5й день лікування як в цілому в усій когорті, так і у підгрупах з розвитком та без розвитку лейкомаляції.

Результати. Концентрації обох біомаркерів достовірно перевищували нормативні значення в усій когорті протягом усіх етапів спостереження, але динаміка їх зниження відрізнялась одна від одної. За результатами мультиваріантного дисперсійного аналізу ANOVA визначений достовірний зв'язок рівня протеїну S-100 у 1-й день лікування з вірогідністю розвитку у подальшому церебральної лейкомаляції ($p=0,024$), але такого не знайдено відносно нейрон-специфічної енолази ($p=0,656$), хоч власне її динаміка істотно змінювалась на всіх етапах дослідження.

Висновки. Визначення сироваткових концентрацій біомаркерів ураження головного мозку протеїну S-100 та нейрон-специфічної енолази в гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених має достовірне діагностичне та прогностичне значення і корелює з перебігом та клінічними наслідками ГІЕ.

Ключевые слова:
новорожденные,
энцефалопатия,
NSE, S-100,
лейкомаляция.

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.18, №2
(68). С.72-79.

ДИНАМІКА УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНЫХ БИОМАРКЕРОВ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПЕРИОДА ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Д.Н. Сурков

На сегодняшний день остается невыясненным соответствие абсолютных сывороточных концентраций нейрон-специфической энолазы (NSE) и протеина S-100 степени тяжести и возможным последствиям лечения гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ), а также их прогностическая значимость относительно потенциального развития такого нежелательного результата ГИЭ, как церебральная лейкомаляция.

Цель работы - исследовать динамику изменения сывороточных показателей нейрон-специфической энолазы (NSE) и протеина S-100 у доношенных новорожденных в течение острого периода ГИЭ и выяснить их возможную связь с развитием церебральной лейкомаляции.

Материалы и методы. Проспективное, одноцентровое, когортное исследование 205 доношенных младенцев, которые в 2012-2017 гг. находились на лечении в отделении анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных с диагнозом гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Дети были стратифицированы по диагнозу церебральной лейкомаляции, которая осложняла течение умеренной и тяжелой неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии. Были исследованы сывороточные концентрации нейрон-специфической энолазы (NSE) и протеина S-100 в 1й, 3й и 5й день лечения как в целом во всей когорте, так и в

подгруппах с розвитием и без развития лейкомаляции.

Результаты. Концентрации обоих биомаркеров достоверно превышали нормативные значения во всей когорте в течение всех этапов наблюдения, но динамика их снижения отличалась друг от друга. По результатам мультивариантного дисперсионного анализа ANOVA была определена достоверная связь уровня протеина S-100 в 1й день лечения с вероятностью развития в дальнейшем церебральной лейкомаляции ($p=0,024$), но такого не было выявлено относительно нейрон-специфической энolahзы ($p=0,656$), хотя ее собственная динамика существенно менялась на всех этапах исследования.

Выводы. Определение сывороточных концентраций биомаркеров поражения головного мозга протеина S-100 и нейрон-специфической энolahзы в остром периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных имеет достоверное диагностическое и прогностическое значение и коррелирует с течением клиническими последствиями ГИЭ.

DYNAMICS FOR SERUM BIOMARKERS OF BRAIN DAMAGE IN TERM INFANTS DURING ACUTE PERIOD OF HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

D.M. Surkov

To date, it remains unclear whether serum levels of the neuron-specific enolase (NSE) and the S-100 protein definitely correspond to the severity and possible outcomes of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE), as well as their predictable values regarding to the potential development of such an unfavorable result of HIE treatment as cerebral leukomalacia.

Objective to evaluate the dynamics of such serum biomarkers as neuron-specific enolase (NSE) and protein S-100 in full-term newborns during the acute period of HIE and find out their possible correlation with the development of cerebral leukomalacia.

Materials and methods. A prospective, single-center cohort study was performed in 205 full-term infants, who were treated in the neonatal intensive care unit due to hypoxic-ischemic encephalopathy in 2012-2017. All the babies were stratified by the diagnosis of cerebral leukomalacia, which complicated the treatment of moderate to severe neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Serum concentrations of neuron-specific enolase (NSE) and protein S-100 were determined on 1st, 3rd and 5th days of treatment both in total cohort and in subgroups with and without development of leukomalacia.

Results. Serum concentrations of both biomarkers significantly exceeded the normal values in whole cohort during all days of the research, but the dynamics of their decline differed from each other. Based on multivariate analysis of variance ANOVA, a significant correlation of the S-100 protein level on the 1st day of treatment with the possible development of cerebral leukomalacia was determined ($p=0.024$), but we did not reveal the same to the neuron-specific enolase ($p=0.656$), despite its dynamics significantly changed at all stages of the study.

Conclusions. Evaluation for serum concentrations of such biomarkers of brain damage as protein S-100 and neuron-specific enolase in the acute period of hypoxic-ischemic encephalopathy in full-term newborns has a significant diagnostic and prognostic value and correlates with the severity and outcomes of HIE.

Key words:

newborns, encephalopathy, NSE, S-100, leukomalacia.

Clinical and experimental pathology. Vol. 18, №2 (68). P.72-79.

Вступ

Важка гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) наразі залишається основною причиною перинатальної смертності та розвитку неврологічного дефіциту різної тяжкості, таких як церебральний параліч, судоми, порушення зору, розумова відсталість, порушення здатності до навчання та епілепсія [1, 2]. Прогноз у дітей, що перенесли важку ГІЕ у неонатальному періоді, часто песимістичний і асоціюється із неврологічною інвалідізацією різного ступеня [3].

Діагностичні критерії ГІЕ в Україні регламентуються Наказом МОЗ від 28.03.2014 № 225 Уніфікований клінічний протокол "Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні" та базуються на класифікації Sarnat (в модифікації А. Hill,

J.J. Volpe, 1994).

Проте на сьогодні залишається відкритим питання прогнозу ступеня відновлення когнітивних функцій головного мозку, подальшого моторного та психоневрологічного розвитку та здатності до набуття освіти у дітей, що перенесли середньоважку або важку ГІЕ у неонатальному періоді. Серед діагностичних методів значна кількість дослідників приділяють увагу визначенню рівня сироваткових білків - маркерів ураження головного мозку [4, 5].

До останніх можна віднести нейрон-специфічну енолазу (NSE), білок S-100, гліальний фібрилярний кислотний протеїн (Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP), убіквітин карбокси-термінальну гідролазу (Ubiquitin Carboxyl-terminal Hydrolase, UCH-L1), тау-протеїн (Таур-

rotein), мікро-РНК (miRNA), лактат-дегідрогеназу (LDH), та мозкову креатинкіназу (СК-ВВ) [6, 7]. Між собою біомаркери відрізняються як специфічністю, так і чутливістю при різних варіантах пошкодження головного мозку [8]. Також для більшості з них відсутні порогові величини, які, з одного боку, прогностично корелювали би з наслідками ГІЕ, а з другого - дали б змогу визначити тяжкість ішемічного пошкодження в перші години або дні після народження.

Нашу увагу привернули можливості визначення біохімічних маркерів ураження головного мозку нейрон-специфічної енолази (NSE) та протеїну S-100 як найбільш досліджених та, за даними багатьох авторів, прогностично значущих в неонатальному періоді [9].

NSE - один з ферментів гліколізу (2-фосфо-D-гліцерато-гідроліаза), існуючий у вигляді декількох димеризованих ізоферментів (aa, ab, ay, bb і уу), утворених з трьох субодиниць - a, b та у. Даний фермент ідентифікований і вивчений в 70-80 рр. XX століття. За останній період накопичений великий експериментальний і клінічний матеріал, що стосується аналізу NSE в біологічних рідинах при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії [10].

Фракція гліальних білків мозку, які продукуються головним чином астроцитами, відкрита в 1965 році і названа S-100. Назва "S-100" пов'язана зі здатністю білка розчинятися в 100% розчині сульфату амонію при рН 7,2. Церебральний протеїн S-100 являє собою комбінацію двох тісно пов'язаних білків сімейства: S-100A1 (S-100 α) та S-100B (S-100 β). Білки S-100 синтезуються гліальними клітинами, а потім транспортуються в нейрони. Основна частина білків S-100B (до 85-90% від загального вмісту в нервовій тканині) зосереджена в астроцитах; 10-15% розташована в нейронах, мінімальне кількість визначається в олігодендроцитах. Припускають, що біологічна роль S-100B є різною: у фізіологічних (наномолярних) концентраціях переважає нейротрофічний ефект у період розвитку або нервової регенерації, а у високих (мікромольних) концентраціях - можливі прояви нейротоксичних ефектів, як в гострому періоді ГІЕ [11-13].

На сьогодні доведений зв'язок нейрон-специфічної енолази (NSE) та протеїну S-100 з клінічними проявами та віддаленими наслідками неонатальної ГІЕ [14], але залишаються нез'ясованими динаміка зміни цих показників протягом гострого постасфіктичного періоду та їх прогностична значущість стосовно розвитку небажаних наслідків ГІЕ.

Мета роботи

Дослідити динаміку зміни сироваткових показників нейрон-специфічної енолази (NSE) та протеїну S-100 у доношених новонароджених протягом гострого періоду ГІЕ та з'ясувати їх можливий зв'язок з розвитком церебральної лейкомаляції.

Матеріали та методи досліджень

Проведено проспективне одноцентрове когортне дослідження у 205 доношених немовлят, які у 2012-2017 рр. перебували на лікуванні у відділенні анестезіології

та інтенсивної терапії для новонароджених (ВАІТН) КЗ "Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР" з діагнозом "Важка гіпоксично-ішемічна енцефалопатія" (P91.6 за МКХ-10).

Критерії включення: доношені новонароджені гестаційного віку 37-42 тижнів та масою тіла ≥ 2500 г. із оцінкою за Апгар при народженні менше 7 балів та оцінкою за Sarnat II-III ст., післянатальний вік до 72 годин після пологів.

Критерії виключення: уроджені вади розвитку серця та центральної нервової системи, гестаційний вік <37 тижнів, маса тіла при народженні <2500 г., післянатальний вік більше 72 годин після пологів.

Діагноз "Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія" встановлювали відповідно до Наказу МОЗ України від 08.06.2007 року №312 "Про затвердження клінічного Протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим" та Наказу МОЗ України від 28.03.2014 року №225 "Уніфікований клінічний протокол "Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомоги новонародженим в Україні" за шкалою Sarnat (Н.В. Sarnat, M.S. Sarnat, 1976 в модифікації A. Hill, I.I. Volpe, 1994).

Усім дітям проводили рутинну інтенсивну терапію відповідно до Наказу МОЗ України від 28.03.2014 року №225 "Уніфікований клінічний протокол "Початкова, реанімаційна та післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні", що включала раннє застосування терапевтичної гіпотермії 33-35°C протягом 72 годин.

Кінцевими точками дослідження обрана частота розвитку церебральної лейкомаляції (шифр P91.2 за МКХ-10) як небажаного результату лікування. Діагноз церебральної лейкомаляції встановлювали попередньо на підставі нейросонографічного скринінгу; у разі наявності ультразвукових ознак, діагноз остаточно підтверджувався після проведення КТ/МРТ сканування. У якості проміжних показників досліджували сироваткові концентрації біохімічних маркерів ураження мозку NSE та протеїну S-100.

Етапи дослідження: при надходженні до ВАІТН, на 3ту, та 5ту добу лікування.

Сироваткова концентрація нейрон-специфічної енолази (NSE) та протеїну S-100 вимірювали імунохімічним методом з електрохемилюмінесцентною детекцією (ECLIA, лабораторія Synevo, GCLP 2011, ISO 9001:2000, сертифікат акредитації МОЗ України МЗ №012850). Референтними показниками відповідно до стандартів лабораторії вважали діапазони норми для NSE до 16,3 нг/мл, для протеїну S-100 до 0,105 мкг/л. За даними Simon-Pimmel J. et al. (2017), у новонароджених та малюків до 1 місяця життя верхньою границею норми вважають рівень протеїну S-100 до 0,51 мкг/л, а за даними Abbasoglu A. et al. (2015), нормативною величиною концентрації NSE у доношених здорових немовлят є 18,06 \pm 12,83 нг/мл (95% CI 13,94-22,19 нг/мл) [15, 16].

Статистичну обробку матеріалів дослідження проведено з використанням пакету програмного забезпечення JASP 0.9.0.1 (Amsterdam, The Netherlands, 2018) відповідно до загальноприйнятих стандартів математичної статистики.

Перед статистичною обробкою всі дані перевірені на нормальність розподілу із застосуванням W тесту Шапіро-Вілкса. Для непараметричних даних первинна статистична обробка містила розрахунок медіани, 25% та 75% перцентилів. Для статистичного порівняння значень досліджуваних груп використовували U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U-test). Для визначення кореляційного зв'язку використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Динаміку зміни показників оцінювали із застосуванням знакового рангового критерію Вілкоксона. Для визначення достовірності впливу на досліджуваний результативний показник кожного із факторів проведений мультиваріантний дисперсійний аналіз ANOVA. Критерій $p < 0,05$ прийнятий як значущий в усіх тестах.

Результати та їх обговорення

Усього проаналізовані результати лікування 205 доношених новонароджених, середній гестаційний вік у тижнях становив $39,6 \pm 1,4$ [37-42], вага при народженні у грамах - 3573 ± 549 [2440-5300]. За статевою ознакою 128 немовлят (62,4%) - хлопчики та 77 (37,6%) - дівчатка. У перші 0-6 годин від народження до відділення надійшли 56 дітей (27,4%), у період 6-24 години - 144 (70,2%), 24-72

години - 5 (2,4%). 28-денна летальність становила 3 з 205 дітей (1,46%). У 82 випадках (40%) відбулися перші пологи, у 123 (60%) - повторні. Частота кесарських розтинів становила 42 з 205 немовлят (20,5%). З 42 народжених кесарським розтином 17 (40,5%) вперше народжені та 25 (59,5%) при повторних пологах ($p = 0,994$).

Результати вимірювання сироваткових концентрацій біомаркерів NSE та протеїну S-100 в досліджуваній популяції представлені у таблиці.

З представлених у таблиці даних видно, що сироваткова концентрація біохімічних маркерів ураження головного мозку в усіх новонароджених з діагнозом ГІЕ істотно перевищувала нормативні референтні лабораторні значення.

Достовірність зміни динаміки показників протягом етапів дослідження проаналізована із застосуванням знакового рангового критерію Вілкоксона. Результати вивчення динаміки показника протеїну S-100 наведені на рисунку 1.

Дані, представлені на рисунку 1, демонструють суттєве статистично значуще зниження медіани показників протеїну S-100 з 1го до 3го дня ($p < 0,001$) і у подальшому до 5го дня ($p = 0,005$ порівняно з 3го по 5й день; $p < 0,001$ порівняно з 1го по 5й день), що, вірогідно, засвідчує про зменшення ступеня ураження нейронів та

Таблиця

Сироваткова концентрація NSE та протеїну S-100 у доношених новонароджених з ГІЕ при надходженні до ВАІТН, на 3й та 5й дні лікування

Етап дослідження	S-100, мкг/л	NSE, нг/мл
	Медіана [25%-75%]	
День 1	0,94 [0,55-2,1]	64,4 [41,9-83,3]
День 3	0,63 [0,27-1,28]	57,5 [36,9-86]
День 5	0,42 [0,3-0,75]	49 [28,1-76,9]

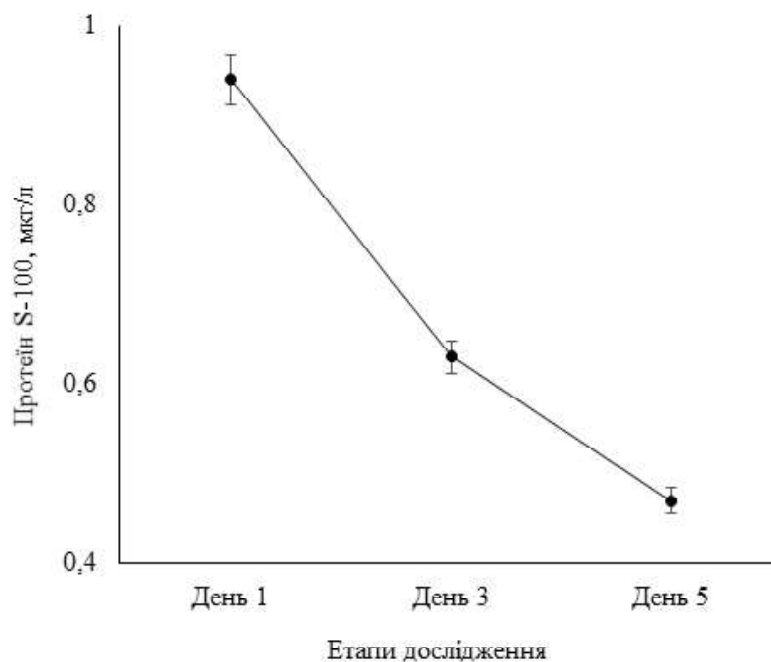


Рисунок 1. Динаміка показника протеїну S-100 у доношених новонароджених з ГІЕ у 1й, на 3й та 5й дні лікування

проявів ГІЕ.

Результати вивчення динаміки показника NSE наведені на рисунку 2.

Дані, представлені на рисунку 2, демонструють зниження рівня NSE протягом усього періоду дослідження. Рівень NSE був найвищим у 1й день і достовірно зменшився протягом лікування до 5го дня ($p=0,004$). Не виявлено статистично значущої різниці між рівнями NSE, виміряними на 1й і 3й день лікування ($p=0,865$). Проте різниця між 3м і 5м днями була статистично значущою ($p=0,017$). Порівняно з динамікою протеїну S-100 (див. рис. 1), зменшення рівня цього маркера відбувалось повільніше, при чому швидкість зміни концентрації NSE була неоднаковою протягом різних етапів дослідження.

Наступним кроком було проведення мульти-

варіантного дисперсійного аналізу зв'язку сироваткових концентрацій досліджуваних біомаркерів та результатів лікування ГІЕ, для цього немовлята були стратифіковані за ознакою розвитку небажаного наслідку у вигляді церебральної лейкомаляції ($n=12$). Результати тесту ANOVA стосовно показника протеїну S-100 протягом етапів дослідження та вірогідності розвитку лейкомаляції головного мозку продемонстровані на рисунку 3.

Аналіз динаміки протеїну S-100 у новонароджених з діагнозом церебральної лейкомаляції показав достовірно більш високі його показники у 1й день при надходженні до ВАІТН порівняно з немовлятами, у яких не було у подальшому розвитку цього ускладнення ($p=0,024$). Також відрізнялась власне динаміка S-100 у порівнюваних групах, як видно з графіків на малюнку 3. У малюків з лейкомаляцією мозку S-100 значуще і

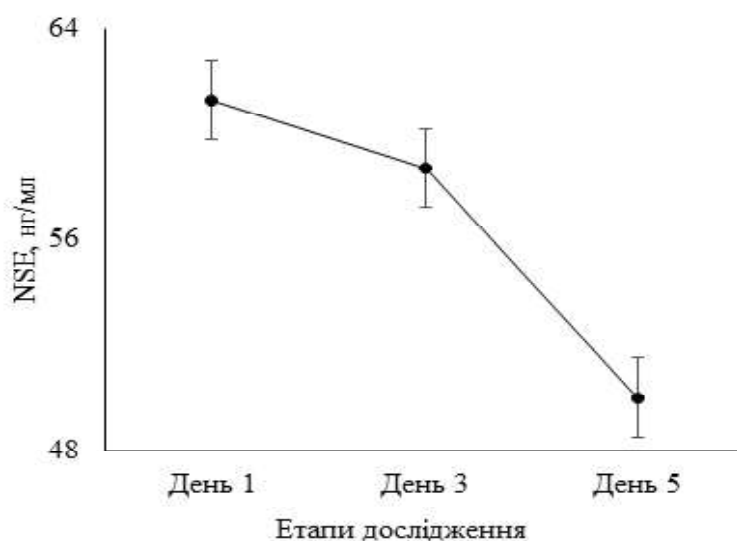


Рисунок 2. Динаміка показника NSE у доношених новонароджених з ГІЕ у 1й, на 3й та 5й дні лікування

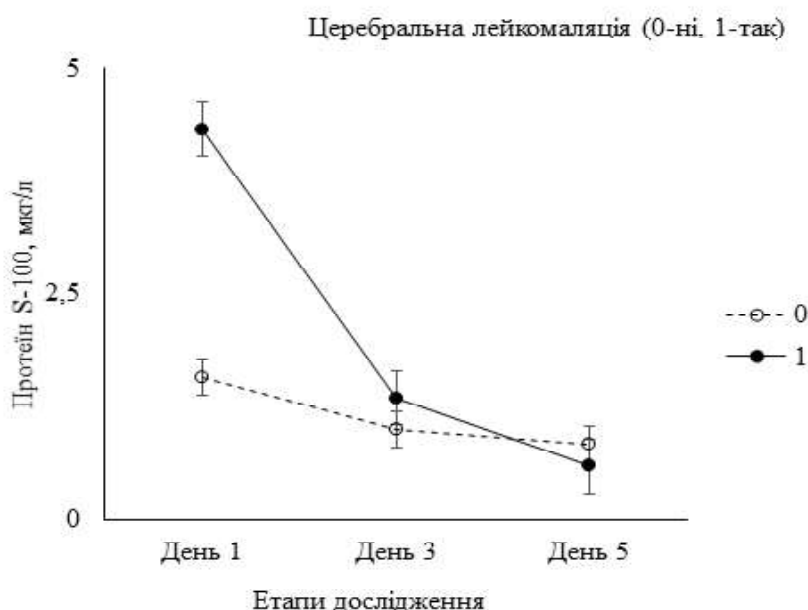


Рисунок 3. Порівняльний аналіз показника протеїну S-100 на 1й, 3й та 5й дні лікування у доношених новонароджених з ГІЕ, у яких в подальшому виникла або не розвилась церебральна лейкомаляція

достовірно знижувався на 3ю добу ($p < 0,001$). При цьому треба відзначити, що концентрація протеїну S-100, виміряна на 5й день дослідження, була навіть нижчою в групі новонароджених з церебральною лейкомаляцією, порівняно з групою контролю.

Це підтверджує, що протеїн S-100 достовірно відображає ступінь ішемічного пошкодження головного мозку і, вірогідно, первинна тяжкість перинатального ураження нейронів є більш важливою щодо подальшого розвитку церебральної лейкомаляції, ніж інтенсивна терапія постасфіктичного періоду.

Результати тесту ANOVA стосовно показника NSE протягом етапів дослідження та вірогідності розвит-

ку лейкомаляції головного мозку продемонстровані на рисунку 4.

Динаміка NSE незначно змінилася протягом 5 днів всередині обох груп ($p=0,726$). Також поміж групами без лейкомаляції та з подальшим її розвитком не знайдено достовірної відмінності сироваткової концентрації NSE на всіх трьох етапах спостереження ($p=0,656$).

Таким чином, отримані результати показали, що в гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених сироваткові концентрації біомаркерів ураження головного мозку протеїну S-100 та NSE істотно перевищують референтні значення з перших годин після народження і залишаються вище

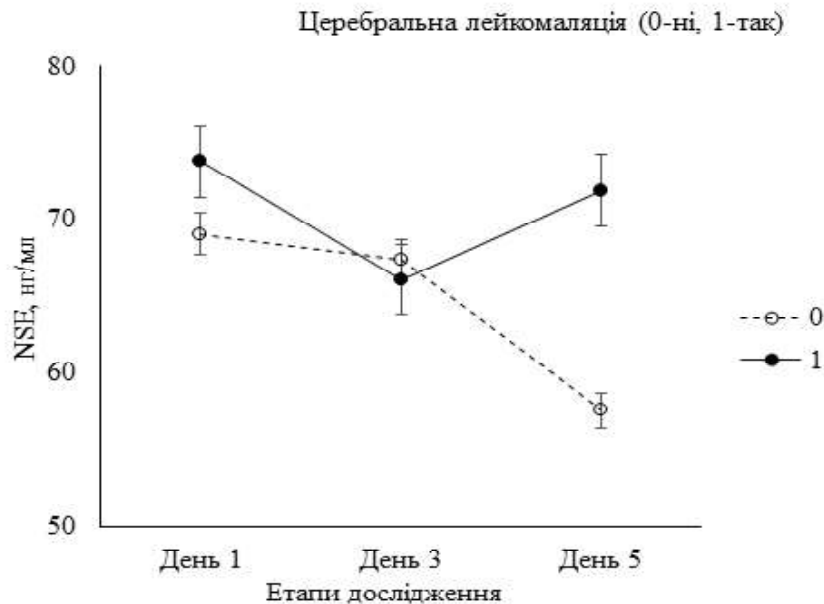


Рисунок 4. Порівняльний аналіз показника NSE на 1й, 3й та 5й дні лікування у доношених новонароджених з ГІЕ, у яких в подальшому виникла або не розвилась церебральна лейкомаляція

нормативних до 5ї доби життя. Динаміка вказаних показників достовірно змінюється протягом цього періоду.

Стосовно прогностичної значущості, то за даними проведеного дослідження більш важливим було вимірювання рівня протеїну S-100, що співпадає з результатами робіт Zaigham M., et al. (2017) та El-Meshad G.M., et al. (2017)[17, 18]. З іншого боку, незважаючи на відсутність достовірного зв'язку рівня NSE з подальшим розвитком церебральної лейкомаляції, цей біомаркер значно перевищував нормативні показники протягом всього періоду спостереження, а його достовірна динаміка спонукає до подальшого більш глибокого вивчення прогностичної цінності NSE та підтверджується думкою Yildiz E.P., et al. (2017) та Nair J., Kumar V.H. (2018) стосовно доцільності визначення обох біомаркерів пошкодження мозку в гострому періоді неонатальної ГІЕ [19, 20].

Висновки

1. Визначення сироваткових концентрацій біомаркерів ураження головного мозку протеїну S-100 та нейрон-специфічної енолази NSE в гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених має достовірне діагностичне та прогностичне значення. Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №2 (68)

nosticne значення і корелює з перебігом та клінічними наслідками ГІЕ.

2. Оскільки рівень протеїну S-100 та NSE має різну прогностичну значущість стосовно вірогідності розвитку церебральної лейкомаляції, представляється доцільним вимірювати рівень обох біомаркерів в сироватці крові, що підвищуватиме інформаційну цінність цих методів.

Відповідність до етичних стандартів.

Дослідження схвалене локальним етичним комітетом КЗ "Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР", протокол №5 від 21 лютого 2011 року.

Список літератури

- Allanson E, Tunçalp Ö, Gardosi J, Pattinson RC, Erwich JJ, Flenady VJ, et al. Classifying the causes of perinatal death. Bull World Health Organ [Internet]. 2016[cited 2019 Apr 29];94(2):79-79A. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4750440/pdf/BLT.15.168047.pdf> doi: 10.2471/BLT.15.168047
- Arnaez J, García-Alix A, Arca G, Valverde E, Caserío S, Moral MT, et al. Incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy and use of therapeutic hypothermia in Spain. An Pediatr (Barc). 2018; 89(1):12-23. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.06.008
- Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, Vos T, Bahalim A, Darmstadt GL, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010

with trends from 1990. *Pediatr Res.* 2013;74(Suppl 1):50-72. doi: 10.1038/pr.2013.206

4. Chalak LF, Sánchez PJ, Adams-Huet B, Laptook AR, Heyne RJ, Rosenfeld CR. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. *J Pediatr* [Internet]. 2014[cited 2019 Apr 29];164(3):468-74.e1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006934/pdf/nihms575017.pdf> doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.067

5. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Front Neurol.* 2012;3:144. doi: 10.3389/fneur.2012.00144

6. Lv H, Wang Q, Wu S, Yang L, Ren P, Yang Y, et al. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta.* 2015;450:282-97. doi: 10.1016/j.cca.2015.08.021

7. Qian J, Zhou D, Wang YW. Umbilical artery blood S100 beta protein: a tool for the early identification of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Eur J Pediatr.* 2009;168(1):71-7. doi: 10.1007/s00431-008-0711-4

8. Muniraman H, Gardner D, Skinner J, Paweletz A, Vayalakkad A, Chee YH, et al. Biomarkers of hepatic injury and function in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and with therapeutic hypothermia. *Eur J Pediatr.* 2017;176(10):1295-1303. doi: 10.1007/s00431-017-2956-2

9. Douglas-Escobar M, Yang C, Bennett J, Shuster J, Theriaque D, Leibovici A, et al. A pilot study of novel biomarkers in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res.* 2010;68(6):531-6. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181f85a03

10. Massaro AN, Chang T, Kadom N, Tsuchida T, Scafidi J, Glass P, et al. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia. *Journal of Pediatrics.* 2012;161(3):434-40. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.047

11. Massaro AN, Chang T, Baumgart S, McCarter R, Nelson KB, Glass P. Biomarkers S100b and NSE predict outcome in hypothermia-treated encephalopathic newborns. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(7):615-22. doi: 10.1097/PCC.0000000000000155

12. Chaparro-Huerta V, Flores-Soto ME, Merin Sigala ME, Barrera de León JC, Lemus-Varela ML, Torres-Mendoza BM, et al. Proinflammatory cytokines, enolase and S-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(1):70-6. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.05.001

13. Белобородова НВ, Дмитриева ИБ, Черневская ЕА. Диагностическая значимость белка S100B при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2011;7(6):72-6. doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-6-72>

14. Merchant N, Azzopardi D. Early predictors of outcome in infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(Suppl 3):8-16. doi: 10.1111/dmcn.12726

15. Simon-Pimmel J, Lorton F, Masson D, Bouvier D, Hanf M, Gras-Le Guen C. Reference ranges for serum S100B neuroprotein specific to infants under four months of age. *Clin Biochem.* 2017;50(18):1056-60. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.08.014

16. Abbasoglu A, Sarialioglu F, Yazici N, Bayraktar N, Haberal A, Erbay A. Serum neuron-specific enolase levels in preterm and term newborns and in infants 1-3 months of age. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(2):114-9. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.07.005

17. Zaigham M, Lundberg F, Olofsson P. Protein S100B in umbilical cord blood as a potential biomarker of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated newborns. *Early Hum Dev.* 2017;112:48-53. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.07.015

18. El-Meshad GM, El-Lahoney DM, Barseem NF, Helwa MA, Elsisy AA. Umbilicalcord S100B protein in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Menoufia Med J.* 2017;30(2):588-594. doi: 10.4103/mmj.mmj_655_16

19. Yildiz EP, Ekiçi B, Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(5):449-59. doi: 10.1080/14737175.2017.1259567

20. Nair J, Kumar VHS. Current and emerging therapies in the management of hypoxic ischemic encephalopathy in neonates. *Children (Basel).* 2018;5(7):pii: E99. doi: 10.3390/children5070099

References

1. Allanson E, Tunçalp Ö, Gardosi J, Pattinson RC, Erwich JJ, Flenady VJ, et al. Classifying the causes of perinatal death. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2016[cited 2019 Apr 29];94(2):79-79A. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4750440/pdf/BLT.15.168047.pdf> doi: 10.2471/BLT.15.168047

2. Arnaez J, García-Alix A, Arca G, Valverde E, Caserio S, Moral MT, et al. Incidence of hypoxic-ischaemic encephalopathy and use of therapeutic hypothermia in Spain. *An Pediatr (Barc).* 2018;89(1):12-23. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.06.008

3. Lee AC, Kozuki N, Blencowe H, Vos T, Bahalim A, Darmstadt GL, et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res.* 2013;74(Suppl 1):50-72. doi: 10.1038/pr.2013.206

4. Chalak LF, Sánchez PJ, Adams-Huet B, Laptook AR, Heyne RJ, Rosenfeld CR. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. *J Pediatr* [Internet]. 2014[cited 2019 Apr 29];164(3):468-74.e1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006934/pdf/nihms575017.pdf> doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.067

5. Douglas-Escobar M, Weiss MD. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Front Neurol.* 2012;3:144. doi: 10.3389/fneur.2012.00144

6. Lv H, Wang Q, Wu S, Yang L, Ren P, Yang Y, et al. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta.* 2015;450:282-97. doi: 10.1016/j.cca.2015.08.021

7. Qian J, Zhou D, Wang YW. Umbilical artery blood S100 beta protein: a tool for the early identification of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Eur J Pediatr.* 2009;168(1):71-7. doi: 10.1007/s00431-008-0711-4

8. Muniraman H, Gardner D, Skinner J, Paweletz A, Vayalakkad A, Chee YH, et al. Biomarkers of hepatic injury and function in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy and with therapeutic hypothermia. *Eur J Pediatr.* 2017;176(10):1295-1303. doi: 10.1007/s00431-017-2956-2

9. Douglas-Escobar M, Yang C, Bennett J, Shuster J, Theriaque D, Leibovici A, et al. A pilot study of novel biomarkers in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res.* 2010;68(6):531-6. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181f85a03

10. Massaro AN, Chang T, Kadom N, Tsuchida T, Scafidi J, Glass P, et al. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia. *Journal of Pediatrics.* 2012;161(3):434-40. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.047

11. Massaro AN, Chang T, Baumgart S, McCarter R, Nelson KB, Glass P. Biomarkers S100b and NSE predict outcome in hypothermia-treated encephalopathic newborns. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(7):615-22. doi: 10.1097/PCC.0000000000000155

12. Chaparro-Huerta V, Flores-Soto ME, Merin Sigala ME, Barrera de León JC, Lemus-Varela ML, Torres-Mendoza BM, et al. Proinflammatory cytokines, enolase and S-100 as early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy following perinatal asphyxia in newborns. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(1):70-6. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.05.001

13. Beloborodova NV, Dmitriyeva IB, Chernevskaya EA. Diagnosticheskaya znachimost' belka S100B pri kriticheskikh sostoyaniyax [Diagnostic Value of S100B Protein in Critical Conditions]. *General Reanimatology.* 2011;7(6):72-6. doi: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2011-6-72> (in Russian)

14. Merchant N, Azzopardi D. Early predictors of outcome in infants treated with hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(Suppl 3):8-16. doi: 10.1111/dmcn.12726

15. Simon-Pimmel J, Lorton F, Masson D, Bouvier D, Hanf M, Gras-Le Guen C. Reference ranges for serum S100B neuroprotein specific to infants under four months of age. *Clin Biochem.* 2017;50(18):1056-60. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.08.014

16. Abbasoglu A, Sarialioglu F, Yazici N, Bayraktar N, Haberal A, Erbay A. Serum neuron-specific enolase levels in preterm and term newborns and in infants 1-3 months of age. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(2):114-9. doi: 10.1016/j.pedneo.2014.07.005

17. Zaigham M, Lundberg F, Olofsson P. Protein S100B in

umbilical cord blood as a potential biomarker of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated newborns. *Early Hum Dev.* 2017; 112:48-53. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.07.015

18.El-Meshad GM, El-Lahoney DM, Barseem NF, Helwa MA, Elsisy AA. Umbilicalcord S100B protein in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Menoufia Med J.* 2017;30(2):588-594. doi: 10.4103/mmj.mmj_655_16

19. Yildiz EP, Ekici B, Tatli B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(5):449-59. doi: 10.1080/14737175.2017.1259567

20.Nair J, Kumar VHS. Current and emerging therapies in the management of hypoxic ischemic encephalopathy in neonates. *Children (Basel).* 2018;5(7):pii: E99. doi: 10.3390/children5070099

Відомості про авторів:

Сурков Д. М. -завідувач відділенням анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених, к.мед.н., КЗ "Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня ДОР"

Информация об авторах:

Сурков Д. Н. - заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии для новорождённых, к.мед.н., КУ "Днепропетровская областная детская клиническая больница ДОР"

Information about authors:

Denys Surkov - Head of Neonatal Intensive Care Unit, MD, PhD, Dnipropetrovs'k Regional Children's Hospital

Стаття надійшла до редакції 12.03.2019

Рецензент – проф. В.М. Коновчук

© Д.М. Сурков, 2019