

УДК 616.831-005.4-053-31

## НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ РЕАКТИВНОСТЬ В ГЕНЕЗЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ

Лукьянова Е.А., Бережанская С.Б., Каушанская Е.Я., Тодорова А.С., Созаева Д.И.

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону*

Проведено комплексное исследование, включающее в себя изучение нейрогуморальных соотношений, которые в значительной степени характеризуются содержанием в крови катехоламинов и серотонина, обладающих высокой биологической активностью, вследствие чего важна их роль в реализации вегетативной регуляции и патогенезе вегето-висцеральных расстройств у детей, перенесших церебральную ишемию. Дана характеристика и приводится частота различных вегето-висцеральных нарушений в зависимости от степени перенесенной церебральной ишемии. Клинические, инструментальные и биохимические показатели позволили подтвердить, что одним из адекватных методов изучения состояния вегетативной нервной системы является определение уровня катехоламинов и серотонина в крови, свидетельствуя о значимости выявленных нарушений в формировании нейросоматической патологии у изучаемого контингента детей.

Ключевые слова: катехоламины, серотонин, церебральная ишемия, новорожденные

## NEUROENDOCRINE REACTIVITY IN THE GENESIS OF FUNCTIONAL DISORDERS IN NEWBORNS WITH CEREBRAL ISCHEMIA

Lukyanova E.A., Berezhanskaya S.B., Kaushanskaya E.Y., Todorova A.S., Sozaeva D.I.

*FGBU "Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics," Health Ministry, Rostov-on-Don*

It has been carried out a comprehensive study, including the study of neurohormonal relationships, which is largely characterized by blood levels of catecholamines and serotonin, with high biological activity, so that their important role in the pathogenesis of autonomic regulation and vegetative-visceral disorders in children who had cerebral ischemia. The characteristics and frequency of different vegetative visceral disorders, depending on the past cerebral ischemia are given. Clinical, biochemical and instrumental performance led to confirm that one of the appropriate methods of studying the state of the autonomic nervous system is the determination of the level of catecholamines and serotonin in the blood, indicating the importance of violations in the formation of neurosomatic pathology in the studied cohorts of children.

Keywords: catecholamines, serotonin, cerebral ischemia, newborns

**Введение.** Основные патогенетические механизмы гипоксически-ишемического поражения ЦНС связаны с нарушением мозгового кровотока, изменением реологических свойств крови, нарушением обмена транмиттеров, метаболическими расстройствами, гибелью нейронов [1]. Большинство этих процессов сопряжено с действием таких биологически активных веществ, как катехоламины и серотонин, обладающих широким спектром действия в организме человека, начиная с ранних этапов внутриутробного развития [6].

В литературе имеются свидетельства того, что стрессовые воздействия во время беременности влияют на гормональную активность, нарушают регуляцию функций гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы и значительно усиливают секрецию кортикоидов. Механизмы стресса в той или иной мере связаны как с глюкокортикоидами, так и с моноаминами. Острый и хронический стресс вызывает в отдельных структурах мозга в

разной мере выраженное изменение уровня катехоламинов и серотонина, числа пре- и постсинаптических рецепторов [3]. Эти факты свидетельствуют о том, что серотонинергическая система является мишенью воздействия гормонов стресса, особенно кортикоидов. В ответные реакции эмбрионов и плодов на воздействие материнского стресса вовлекается развивающаяся серотонинергическая система.

Доказаны нейротрофические эффекты катехоламинов и серотонина на развивающуюся нервную ткань. Так, серотонин оказывает влияние на пролиферацию нейроглии, дифференцировку нейронов, синаптогенез, миелинизацию аксонов и ускоряет формирование функциональной активности нервных клеток [7]. В экспериментальных работах доказано негативное влияние дефицита серотонина на нервную ткань в критические периоды внутриутробного развития ЦНС [4]. Высказано предположение, что при антенатальной гипоксии замедляется вращание серотонинергических волокон в гиппокамп и кору головного мозга, усиливается дегенерация серотонинергических аксонов и нарушается баланс биогенных аминов в мозге плода и новорожденного ребенка.

За пределами ЦНС серотонин стимулирует сокращение гладкой мускулатуры, обладает сосудосуживающим эффектом, усиливает перистальтику кишечника, оказывает слабое бронхоспастическое действие, а также вызывает агрегацию тромбоцитов. Описано нормализующее влияние физиологических концентраций серотонина на микроциркуляцию [5].

**Цель исследования.** В рамках комплексного исследования изучить нейрогуморальные соотношения и роль катехоламинов и серотонина, обладающих высокой биологической активностью, в реализации вегетативной регуляции и патогенезе вегето-висцеральных расстройств у детей, перенесших церебральную ишемию.

**Материалы и методы.** Обследованы 146 доношенных новорожденных, перенесших церебральную ишемию (ЦИ) различной степени тяжести, с выраженными вегетативными нарушениями, с определением уровня серотонина и катехоламинов: адреналина (А), норадреналина (НА), ДОФА, дофамина (ДА) в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии методом (Krustulovic et al., 1981).

Все дети были разделены на две группы: I группа – 104 ребёнка, перенесших ЦИ I–II степени; II группа – 42 ребёнка, перенесших ЦИ III степени тяжести. В число обследованных не были включены дети с врождённой или наследственной патологией, внутриутробными инфекциями, гемолитической болезнью новорождённых.

**Обсуждение результатов.** Анализ причин, предопределивших у обследованного контингента детей развитие перинатальной гипоксии с последующим поражением ЦНС, свидетельствовал о том, что большинство из них родилось от женщин с отягощённым

акушерским анамнезом при осложнённом течении беременности, которое определялось частотой ранних (34,61; 19,04 %) и поздних гестозов (17,30; 33,33 %), угрозой прерывания беременности (15,38; 19,04 %). Сочетанные формы патологии беременности явились наиболее существенными факторами риска, приводившими к нарушениям маточно-плацентарного кровообращения и патологии родов, проявившейся более чем у 25,0 % женщин аномалией родовой деятельности, потребовавшей её стимуляции, применения акушерских и оперативных пособий. Следствием вышеуказанных неблагоприятных факторов явились хроническая гипоксия плода (75,00; 85,71 %) и асфиксии при рождении (24,03; 57,14 %).

Так, 42,8 % детей II группы имели при рождении оценку по шкале Апгар 0–3 балла, причём только у половины из них эта оценка повысилась к 5-й мин. Оставшаяся же половина новорождённых указанной группы требовала проведения в родзале более интенсивных реанимационных мероприятий, направленных на восстановление дыхания и коррекцию метаболических нарушений с последующим переводом в отделение интенсивной терапии.

Закономерно, что именно во II группе преобладали синдром общего угнетения (35,71 %), судорожный синдром (14,28 %), обусловленные не только гипоксией, ишемией мозга или деструктивными процессами вследствие ишемических инфарктов и внутричерепных кровоизлияний, но и метаболическими нарушениями на фоне респираторного дистресс-синдрома.

Обращено внимание на высокую частоту у новорожденных обеих групп гипертензионного и гипертензионно-гидроцефального (34,61; 38,09 %) синдромов, подтверждённых изменениями со стороны глазного дна, нейросонографическими и доплерометрическими данными.

В результате проведённых исследований чётко определено, что уже в неонатальном периоде имели место вегето-висцеральные нарушения различной степени выраженности, выходящие в ряде наблюдений за рамки функциональных.

Среди клинических проявлений вегетативных нарушений в периоде новорождённости ведущими были желудочно-кишечные дисфункции, в числе которых наиболее часто отмечены синдромы срыгиваний (85,29; 93,75%) и рвоты (11,76; 25,00%), характер последнего особенно существенно зависел от тяжести поражения ЦНС. Синдромы срыгиваний и рвоты сочетались с диспепсическим синдромом, который встречался в обеих группах с большой частотой. Однако, более детальный анализ свидетельствовал об отличительных особенностях его проявлений у новорождённых с тяжёлым поражением ЦНС, которые характеризовались частотой и выраженностью метеоризма (29,41; 50,00%) с дисфункцией желудочно-кишечного тракта (14,70; 31,25%), неустойчивым характером стула

(23,52; 43,75 %), периодами беспокойства (23,524; 34,38 %).

На втором месте по частоте встречаемости вегето-висцеральных нарушений были изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Для детей I группы наиболее характерными явились изменения цвета кожи в виде её бледности (76,47 %), периорального цианоза (73,52 %), реже акроцианоза, проявлявшихся после нагрузки (32,35 %), «мраморный» рисунок кожи (76,47 %), нарушение ритма сердечных сокращений (64,70) в виде тахикардии, реже систолического шума, лабильность АД (29,41 %).

У детей II группы изменение цвета кожи встречалось чаще в виде акро- и тотального цианоза (62,50; 25,00 %), нарушение ритма сердечных сокращений наблюдалось в 90,63 % случаев и сочеталось с систолическим шумом различной интенсивности, лабильность АД была диагностирована почти в половине наблюдений (46,88 %), нарушение микроциркуляции характеризовалось не только «мраморным» рисунком кожи, но и расширением сети подкожных венозных капилляров (18,75 %).

Выявлена зависимость интенсивности клинических проявлений вегето-висцеральных дисфункций от степени выраженности внутричерепной гипертензии и тяжести поражения ЦНС у детей обследованных групп. Установлено увеличение частоты и кратности проявлений различных дисфункций у детей обеих групп, имевших выраженные клинические, электрофизиологические и нейросонографические признаки внутричерепной гипертензии и дисфункции стволовых структур.

В связи с указанным, логичен интерес к изучению состояния ВНС, результатом которого явились данные кардиоинтервалографического исследования, позволившие говорить об исключительной симпатической направленности исходного вегетативного тонуса у обследованных новорождённых, в пользу чего свидетельствовали укорочение сердечного цикла, а следовательно, моды ( $0,39 \pm 0,01$ ;  $0,38 \pm 0,01$  с), уменьшение вариационного размаха ( $0,08 \pm 0,02$ ;  $0,07 \pm 0,01$  с), увеличение амплитуды моды ( $61,60 \pm 10,25$ ;  $64,47 \pm 12,50$  %).

В процессе сохранения или развития в неонатальном периоде выраженного гипертензионно-гидроцефального синдрома в подавляющем числе формировалась наиболее тяжёлая гиперсимпатикотония, сочетавшаяся с гипер- или асимпатикотонической вегетативной реактивностью.

Определено, что среди новорождённых, имевших на ЭЭГ признаки общемозговых изменений, ирритации коры и признаки пароксизмальной активности, достоверно значимо ( $p < 0,05$ ) преобладали дети с нарушениями вегетативной реактивности при крайней степени гиперсимпатикотонии, что определялось, видимо, распространением возбуждения на гипоталамические и стволовые структуры, принимающие участие в вегетативной регуляции.

Проведёнными исследованиями показано, что формирование комплекса вегетативных

нарушений нельзя объяснить без учёта изменений нейромедиаторных структур, поскольку именно на этом уровне происходит сопряжение регуляторной и эффекторной функций симпатoadреналовой системы (САС). Снижение уровня предшественников и особенно тотальное падение уровня всех параметров САС свидетельствовали о глубоком нарушении катехоламинового обмена, вплоть до истощения, видимо, обусловленного нарушением синтеза аминов, что более характерно для новорождённых II группы (см. таблицу).

Уровень катехоламинов и серотонина в крови новорождённых с учётом характера вегетативной реактивности, мкг/л

Вегетативная реактивность	Группа	А	НА	ДА	ДОФА	Серотонин
Гиперсимпатикотоническая	I, $n = 3$	1,83± ±0,35	1,49± ±0,38	0,25± ±0,06	1,39± ±0,37	14,33± ±3,67
	II, $n = 10$	0,60± ±0,12	0,65± ±0,15	0,61± ±0,15	2,25± ±0,48	11,54± ±3,22
Нормальная	I, $n = 17$	1,22± ±0,22	1,21± ±0,31	0,39± ±0,09	1,61± ±0,32	13,87± ±2,23
	II, $n = 7$	1,02± ±0,41	0,75± ±0,19	0,50± ±0,12	2,06± ±0,41	10,03± ±1,75
Асимпатикотоническая	I, $n = 5$	1,43± ±0,31	1,23± ±0,31	0,28± ±0,08	1,23± ±0,32	15,96± ±4,49
	II, $n = 7$	0,97± ±0,12	0,86± ±0,17	0,43± ±0,11	1,77± ±0,30	9,18± ±2,15
Здоровые	$n = 15$	0,72± ±0,14	0,93± ±0,11	0,36± ±0,14	1,86± ±0,26	12,24± ±0,52

В то же время повышенное содержание катехоламинов в крови и спинномозговой жидкости при церебральной гипоксии и ишемии, видимо, обусловленное значительным увеличением их высвобождения из нейронов в результате ишемической деполяризации мембран, в свою очередь оказывает токсическое влияние на мозговую ткань, что также может лежать в основе её повреждения и развития неврологических нарушений [2].

Проведенные исследования показали, что уровень серотонина в крови новорождённых существенно отличается от такового здоровых взрослых. У обследованных детей отмечен достаточно большой диапазон колебаний уровня серотонина (4,45–26,90 мкг/л). Значительно более высокий уровень серотонина имел место в крови новорождённых I группы в возрасте 8–14 дней. Он превышал уровень серотонина в крови детей II группы той же возрастной подгруппы на 43,34 % ( $p < 0,05$ ). В оставшийся отрезок неонатального периода вследствие разнонаправленной возрастной динамики амина концентрация его в крови детей обеих групп не имела особых отличий ( $12,09 \pm 0,75$ ;  $13,70 \pm 1,85$  мкг/л).

Определено, что наиболее высокая концентрация серотонина сочеталась с высоким уровнем норадреналина и дофамина в крови, что могло усугублять состояние мозгового кровообращения, с одной стороны, в связи с участием в деятельности лимбико-ретикулярных структур мозга, с другой – непосредственным воздействием на сосуды при поступлении в общую циркуляцию.

**Заключение.** Приведенные данные свидетельствуют, что у обследованных детей раннего возраста на фоне отсутствия полной нормализации вегетативного тонуса и реактивности отмечались изменения нейрогуморальных соотношений (в рамках изучаемых параметров), что способствовало сохранению не только некоторых синдромов поражения ЦНС, но и вегето-висцеральных нарушений.

В настоящее время нет указаний на точные механизмы, с помощью которых происходит повышение уровня катехоламинов и серотонина в экстрацеллюлярном пространстве при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС. Высвобождаемые катехоламины и серотонин путём диффузии могут проникать в окружающую ткань и спинномозговую жидкость, а при перфузии – и в общий кровоток. Возникающая «биохимическая патология», как правило, свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания и может иметь значение не только в повреждении мозга, но и висцеральных органов [2].

Сопоставление клинических, инструментальных и биохимических показателей позволило подтвердить, что одним из адекватных методов изучения состояния ВНС является определение уровня катехоламинов и серотонина в крови, свидетельствуя о значимости выявленных нарушений в формировании нейросоматической патологии у изучаемого контингента детей.

### Список литературы

1. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 1. – С. 6–13.
2. Веденина Ю.А., Захарова С.Ю. Неврологические исходы у детей раннего возраста, перенесших церебральную ишемию // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4. – № 1. – С. 88.
3. Влияние острой прегестационной гипоксии на баланс биогенных аминов в головном мозге у потомства белых крыс и их пептидная коррекция / М.В. Маслова [и др.] // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – № 136(8). – С. 142–144.
4. Отелин В.А. Формирование патологий головного мозга в эмбриональный период //

Природа. – 2003. – № 9. – С. 23–28.

5. Применение серотонина адипината для восстановления нарушенной функции гладкой мускулатуры у хирургических и терапевтических больных / А.П. Симоненков [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 1. – С. 1–6.

6. Содержание серотонина в сыворотке крови новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС / И.Г. Михеева [и др.] // Педиатрия. – 2008. – Т. 87. – № 1. – С. 40–44.

7. Anderson G.M., Czarkowski K, Ravski N, Epperson C.N. Platelet serotonin in newborns and infants: ontogeny, heritability and effect of in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Pediatric Research*. 2004. 56. 418-422.

**Рецензенты:**

Симованьян Э.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России, г.Ростов-на-Дону.

Галкина Г.А., д.м.н., доцент кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ГБОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России, г.Ростов-на-Дону.