

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЕСШИХ ГИПОКСИЮ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Созаева Д.И., Бережанская С.Б.

ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия (344012, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова,43), e-mail: D.Sozaeva@rambler.ru

В обзоре литературы представлены актуальные проблемы патогенеза перинатальных гипоксически-ишемических повреждений головного мозга у детей раннего возраста. С современных позиций рассмотрены основные патогенетические механизмы, участвующие в формировании гипоксических поражений головного мозга на 1-м году жизни. Указаны и обсуждаются ведущие факторы формирования церебральной ишемии, гипоксических (нетравматических) кровоизлияний и сочетанных форм поражения церебральных структур в перинатальном периоде. Отдельно обозначена роль нейроспецифических белков как маркеров повреждения гематоэнцефалического барьера и запуска процессов аутосенсibilизации, усиливающих повреждение мозга. Обращено внимание на необходимость дальнейшего изучения повреждающих и протективных клеточных механизмов, приводящих к формированию неврологического дефицита у детей в раннем постнатальном онтогенезе и разработки новых терапевтических стратегий коррекции выявленных нарушений.

Ключевые слова: гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга, патогенетические механизмы, дети раннего возраста

PATHOGENETIC MECHANISMS OF BRAIN DAMAGE IN INFANTS UNDERGOING HYPOXIA IN THE PERINATAL PERIOD

Sozaeva D.I., Berezhanskay S.B.

«RNIAP» Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don (344012, Rostov-on-Don street Mechnicova,43), e-mail: D.Sozaeva@rambler.ru

In the review of the literature actual problems of a pathogenesis perinatal hypoxic-ischemic damages of a brain at children of early age are presented. From modern positions the basic pathogenetic mechanisms participating in formation hypoxic of lesions of a brain on 1-st year of a life are considered. Leading factors of formation of a cerebral ischemia, hypoxic (not traumatic) hemorrhages and combined forms of a lesion of cerebral structures in perinatal the period are specified and are discussed. The role neurospecific proteins as markers of damage of a hematoencephalic barrier and the start of processes of an autoserotherapy strengthening damage of a brain is separately designated. Drew attention to the need for further study of damaging and protective cellular mechanisms leading to the formation of neurological deficits in children and early postnatal development of new therapeutic strategies for correcting the violations.

Keywords: hypoxic-ischemic damage of a brain, pathogenetic mechanisms, children of early age

В структуре детской инвалидности поражения нервной системы составляют около 50%, при этом заболевания нервной системы, приводящие в 70-80% случаев к инвалидизации и дезадаптации детей, обусловлены перинатальными факторами. Таким образом, подавляющее большинство детей-инвалидов – это инвалиды вследствие перинатальных поражений нервной системы. Вместе с тем, некоторые заболевания, не приводящие к инвалидизации ребенка, но в значительной степени определяющие его биологическую и социальную дезадаптацию, также могут быть ассоциированы с перинатальным поражением мозга [10, 2].

Неблагополучно протекающие беременность и роды оказывают часто более пагубное воздействие на нервную систему и психику человека, чем эндо- и экзогенные факторы в

постнатальном периоде. Кроме того, существует закономерность, по которой более ранние повреждения нервной системы имеют более тяжелые последствия для развития ребенка, чем поздние. Принимая во внимание специфичность и тяжесть поражения мозга плода и ребенка, необходимо отметить, что антенатальные факторы, как правило, играют более драматическую роль в формировании здоровья ребенка, чем интра- и ранние постнатальные факторы. В этом аспекте особенно важно подчеркнуть значение хронической маточно - плацентарной недостаточности, внутриутробных инфекций, дефицита питания, воздействия неблагоприятных экологических факторов на нервную систему плода. Между тем, новейшие исследования показали, что в определенных случаях более раннее поражение головного мозга приводит и к более ранней, несовершенной реорганизации нервной системы, что может снизить тяжесть неврологического дефицита [4, 21, 1].

В развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных (ГИЭН) играют роль как гипоксия, так и ишемия, тесно взаимосвязанные, при этом преобладание того или иного фактора исключительно индивидуально. К одному из ведущих компонентов в числе патогенетических процессов формирования указанной патологии относят симптомокомплекс фетоплацентарной недостаточности с нарушением общей и церебральной гемодинамики крови у плода и новорожденного, предопределяющее развитие энергетического дефицита и лактатацидоза, запускающих каскад патобиохимических реакций в условиях оксидантного стресса, фокальной ишемии и эйксатоксичности, это приводит к развитию неврологического дефицита не только сразу после рождения, но и в отдаленные периоды постнатального онтогенеза, характер и степень выраженности которого определяется локализацией патологического процесса в мозговом веществе [14, 15, 16].

Согласно современным представлениям, в основе гипоксической энцефалопатии лежат метаболические расстройства (метаболическая катастрофа), приводящие к нарушениям фетоплацентарного кровообращения, а затем к изменениям церебрального кровотока плода. То есть среди множества различных теорий возникновения последней в настоящее время ведущими являются две взаимосвязанных: теория «метаболического криза» и «цереброваскулярная теория» [13, 5].

В результате сочетанного воздействия гипоксии и ишемии в веществе мозга новорожденного возникает ряд нейрохимических процессов, которые заключаются в анаэробном метаболизме глюкозы, дефиците АТФ и АТФ-зависимых насосов, образовании свободных радикалов, потере внутриклеточного K^+ и деполяризации пресинаптических нейронов, выбросе в синаптическую щель возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата), которые активируют соответствующие рецепторы с открытием на мембране

нейрона каналов Na^+ , Cl^- и Ca^{2+} , аккумуляции воды и приводят к его гибели. Кроме того, накопление внутриклеточного Ca^{2+} способствует активации фосфолипазы и окиси азота, потенцируя перекисное окисление липидов с распадом липидной составляющей мембраны, и также приводит к гибели нервной клетки. Воздействие внутриклеточного тока Ca^{2+} на эндотелий капилляров артериол способствует вазоспазму и усугублению ишемии с повторением указанных процессов по принципу порочного круга [9, 8].

Следствием перечисленных нейрохимических сдвигов являются морфологические нарушения в нервной системе, которые имеют свою специфику в зависимости от индивидуальных особенностей ребенка. Для доношенных новорожденных при гипоксии мозга характерно парасагиттальное поражение коры головного мозга и подкоркового белого вещества, закономерным исходом которого при неблагоприятном течении может быть спастическая тетраплегия и интеллектуальная недостаточность. Другим специфическим морфологическим паттерном гипоксического поражения мозга у доношенных является *status marmoratus* базальных ганглиев и таламуса, приводящий к развитию хориоатетоза и задержки психического развития. Фокальный и мультифокальный некроз коркового и подкоркового белого вещества свойственен ГИЭН, как у доношенных, так и у недоношенных детей, при этом могут формироваться гемипарез и фокальные припадки. Таким общим типом поражения мозга для детей любого срока гестации является селективный и диффузный некроз нейронов. Особенностью селективного некроза у доношенных детей является его локализация в коре головного мозга, таламусе, мозжечке, стволе и при этом острая и тяжелая гипоксия приводит, как правило, к стволowym и спинальным нарушениям, а хроническая и легкая гипоксия – к корковым. При неблагоприятном исходе у детей развиваются спастическая тетраплегия, интеллектуальная недостаточность, стволовая дисфункция, судороги [22, 26].

С другой стороны, в мозге новорожденных, перенесших гипоксию в перинатальном периоде, в силу метаболических расстройств происходит накопление, а реже – дефицит тех или иных биохимических субстратов, которые можно расценить как маркеры мозговых повреждений, являющихся свидетелями происшедшей биохимической катастрофы в обмене веществ [3, 11]. При этом обилие маркеров не позволяет отдать предпочтение какому-либо одному, а определение всех перечисленных не под силу даже хорошо оснащенному научному учреждению. Желание объяснить выявленные метаболические расстройства привело к необходимости создания обобщающих гипотез патогенеза.

Церебральная гипотеза основана на утверждении, что пусковым механизмом «метаболической катастрофы» являются дефицит кислорода, а непосредственными повреждающими мозг факторами – продукты извращенного метаболизма. Наступающие

цереброваскулярные нарушения обусловлены повреждением механизма ауторегуляции мозгового кровотока. В центре внимания этой гипотезы находится реальный факт существования «сцепленности» мозгового кровотока с метаболизмом мозга. При этом одна из предлагаемых схем нейрональных потерь такова: повреждение гематоэнцефалического барьера → нарушение метаболизма глюкозы (гексозомонофосфатный путь) → нарушение синтеза липидов и нуклеиновых кислот → снижение рН тканей (в перинатальном пространстве) → накопление молочной кислоты и повышения pCO_2 → снижение артериального давления и скорости мозгового кровотока → нарушение гомеостаза кальция и снижение высокоэнергетических фосфатных соединений → повышение уровня лактата в тканях мозга → накопление жирных кислот (арахидоновой кислоты) → изменение проницаемости нейронов → гиперпродукция NO → утрата церебральной ауторегуляции мозгового кровотока [12, 29, 20].

Глутаматная гипотеза основана на том, что асфиксия является активатором клеточных биохимических процессов и обуславливает непродолжительные или же продолжительные нарушения функции клеток, приводящее к их гибели. Это связывают с тем, что гипоксия и ишемия тканей мозга ведут к деполяризации нейронных мембран, нарушению ионного гомеостаза в клетках и изменениям энергетического метаболизма, что сопровождается повышенным выделением и сниженным повторным захватом нейротрансмиттеров, включая возбуждающую аминокислоту глутамат. Механизмы реализации этих процессов, по мнению последователей [30, 31], осуществляются через гиперстимуляцию глутаматных рецепторов и каскад внутриклеточных реакций. Особое значение в этой гипотезе придается накапливанию в мозге глутамата. Это объясняется тем, что на долю глутаматных рецепторов (α -метил-D-аспартат рецепторов) приходится около 80% синапсов и нейронов в коре и гиппокампе. Являясь основными возбуждающими факторами в мозге, они участвуют в интегративных процессах центральной нервной системы, регуляции сенсорной и моторной функций, дыхании и кардиоваскулярной деятельности.

Повреждение или гибель нейронов, согласно этой гипотезе, при токсическом воздействии глутамата сопровождается повышением комплекса Ca^{2+} и зависимых от него процессов. Это приводит к чрезмерной активности протеаз, киназ, эндонуклеаз и, как следствие, к изменениям генетического аппарата, фрагментации ДНК, необратимой деструкции внутриклеточных структур мембран. В свою очередь, повышенная концентрация внутриклеточного Ca^{2+} способствует усилению свободно-радикального окисления. Аномальное накопление кальция в нейронах объясняется при этом рядом причин:

активацией ионных каналов через возбуждающую аминокислоту, уменьшением выхода свободного Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулама и ослабление работы кальциевого «насоса». Повышенные «внутриклеточные» уровни Ca^{2+} способствуют гибели клеток из-за активации протеаз, липаз, протеинкиназы C, а также вследствие формирования свободных радикалов. Все перечисленные факторы оказывают синергическое действие и способны вызывать некроз клетки в течении нескольких минут или часов [32]. При этом нейрональные потери могут быть обусловлены не только некрозом, но и апоптозом. Разница состоит в том, что при дегенерации нейрона вследствие некроза морфологическая картина представлена явлениями отека и набухания, вакуолизацией, распадом и лизисом внутриклеточных его структур. При гибели нейронов вследствие апоптоза речь идет о запрограммированной клеточной смерти (apoptosis or programmed cell death). Считается, что основная масса клеточных структур гибнет в результате апоптоза. Гибель нейрона осуществляется под контролем системы функционально связанных генов. Исследователи утверждают, что помимо генов, провоцирующих процессы апоптоза, в нейронах функционируют и гены, предупреждающие и подавляющие их «смертный приговор» (своеобразная служба безопасности). Программа смерти, запускаемая «суицидными» генами реализуется через внутриклеточные белки p53, p54, получившие название «танантины». Принципиальным отличием гибели нейронов при некрозе и апоптозе является то, что процесс гибели нейронов путем апоптоза растянут во времени. В этой связи гипоксические повреждения мозга носят проградентный характер, а обнаружение психоневрологических дефектов на протяжении постнатального развития следует рассматривать как феномен отсроченных страданий [17, 18, 25, 7].

Гипотеза, связанная с гиперпродукцией оксида азота (NO). При повторных гипоксических воздействиях, в условиях хронической внутриутробной гипоксии плода, повышается устойчивость организма к последующей гипоксической атаке. Эту своеобразную «тренировку», повышающую адаптацию к гипоксии и ее следует рассматривать как чрезвычайно важный феномен самозащиты мозга. В этом механизме адаптации, как полагают, наиболее важную роль могут играть универсальные факторы регуляции таких физиологических систем, как нервная, эндокринная, сердечно-сосудистая, дыхательная, мышечная, а также экспрессия генов. Причем при адаптации к периодической гипоксии в органах и тканях происходят, как утверждают авторы, изменения экспрессии генов, кодирующих разные изоформы NO-зависимых реакций [28].

В то же время в этом механизме участвуют ингибиторы NO- синтазы (NOS), препятствующие развитию адаптации к гипоксии. Очень существенно и то, что защитный эффект предварительной адаптации к периодически возникающей гипоксии может быть

связан с механизмами ограничения апоптоза. Из этого логично вытекает, что при адаптации к гипоксии NO может выступать как фактор эндогенной защиты, ограничивающей клеточные повреждения, наступления и развитие апоптоза. Более того, NO может играть две прямо противоположные роли: активации процесса апоптоза и защиты от него.

NO-синтаза содержится в эндотелиальных клетках, астроцитах, нейронах. Существует 3 изоформы NOS: nNOS (нейронная NOS) регулирует синаптогенез и ремоделирование и зависит от Ca^{2+} , eNOS (эндотелиальная NOS) регулирует сосудистый тонус, особенно вазодилатацию, и зависит от Ca^{2+} , iNOS (индуцируемая NOS) присутствует в макрофагах и астроцитах, индуцируется цитокинами, независима от Ca^{2+} . NOS продуцирует свободный радикал NO^+ [19, 27].

Аntenатальные поражения нервной системы иногда манифестируют не так остро и тяжело, как родовая травма и острая гипоксия, но зачастую их течение носит проградентный или псевдопроградентный характер, что и приводит к непоправимым последствиям. Подобный вариант развития перинатальных поражений нервной системы позволяет отнести их к категории эволюционных заболеваний, то есть заболеваний, манифестация которых определяется развитием не только патологического процесса, но и особенностями постнатального формирования нервной системы младенца. К эволюционным повреждениям мозга, наступившим в перинатальном периоде относят внутриутробные и неонатальные инфекции нервной системы, метаболические энцефалопатии и перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, родовую мозговую травму.

Вместе с тем, на современном этапе доказана роль вторичного иммунного механизма нейродегенерации при перинатальной гипоксии-ишемии, определяющего объем конечного дефекта и отдаленный исход церебрального повреждения. Для исследования этого процесса и проницаемости ГЭБ в направлении мозг-кровь на молекулярном уровне широко применяется иммуноферментный анализ нейроспецифических белков и антител к ним в различных биологических жидкостях: кровь, ликвор [23]. НСБ тканеспецифичны для нервной системы и гистологически относятся к нейроэпителиальной ткани, т.е. нейронам и глиальным компонентам нервной системы.

Изучение и использование НСБ в качестве маркеров различных физиологических и патологических состояний в нейробиологии, нейропатологии и медицине имеет важное практическое значение. Высвободившиеся в результате того или иного патологического состояния в крайне малых концентрациях НСБ, являются сильными иммуногенами, способными при попадании в кровеносное русло инициировать развитие процессов аутосенсбилизации, продукцию противомозговых аутоантител или иммунных комплексов, усиливающих процессы повреждения мозга еще до появления видимых структурных

нарушений. С другой стороны, в условиях параллельных репаративных процессов особое значение приобретают концентрации ростовых пролиферативных факторов, а также баланс системного воспалительного и противовоспалительного цитокинового ответов [24].

Таким образом, дальнейшее углубленное изучение уровня различных органоспецифических аутоантител, популяционно-субпопуляционного состава и активации иммунокомпетентных клеточных элементов и медиаторов их межклеточного взаимодействия, уровня нейротрофического обеспечения и факторов, определяющих проницаемость ГЭБ у детей раннего возраста с церебральной гипоксией-ишемией различной степени тяжести и ее последствий, позволит не только осветить новые звенья нейроиммунного конфликта и репаративных процессов в патогенезе указанных расстройств, но и разработать эффективные терапевтические стратегии по коррекции выявленных нарушений.

Список литературы

1. Артымук Н.В. и соавт. Возможности диагностики хронической фетоплацентарной недостаточности // Медицина в Кузбассе. – 2006. - №2 (спец.выпуск). – С. 5-8.
2. Барашнев Ю.И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии // Рос.вестник перинат. и педиатрии. – 2002. - №1. – С. 6-13.
3. Блинов Д.В., Терентьев С.С. Белковые маркеры гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде // Нейрохимия. – 2013. – Т.30 (1). – С. 22-26.
4. Бомбардилова Е.П., Яцык Г.В. Лечение и реабилитация перинатальных поражений нервной системы у детей первых месяцев жизни // Лечащий врач. – 2005. - №2. – С. 67-70.
5. Володин Н.Н. Перинатальная неврология- проблемы и пути решения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. - №10. – С. 4-8.
6. Гомазков О.А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга. – М.,2003. – 200 с.
7. Гомазков О.А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. – 2013. – 136 с.
8. Гончарова О.В. и соавт. Современные биохимические критерии диагностики перинатальных гипоксических поражений ЦНС у новорожденных детей // Рос. педиатр. журнал. – 2007. - №4. – С. 13-18.
9. Игнатко И.В. и соавт. Патогенез перинатальных нарушений при беременности высокого риска // Вопросы практической педиатрии. – 2006. - №4. – С. 27.

10. Коллегия Минздрава Российской Федерации «Об итогах хода реформ и задачах по развитию здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации на 2000-2004 годы и на период до 2010 года». – М.ИМЭМО, 2005. – 41 с.
11. Курбаш М.Н. L-глутамат: современный взгляд на известную аминокислоту // Нейрохимия. – 2009. – Т.26. - №3. – С. 202-207.
12. Одинак М.М., Цыган Н.В. Факторы роста нервной ткани в центральной нервной системе. – СПб.: Наука, 2005. – 157 с.
13. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных (рук-во для врачей). – СПб.: Питер, 2000. – 224 с.
14. Пальчик А.Б. Состояние нервной системы новорожденных: методические рекомендации. – СПб.:СПБГПМА, 2004. – 22 с.
15. Пальчик А.Б., Федорова Л.А. Перивентрикулярная лейкомаляция: методические рекомендации. – СПб.:СПБГПМА, 2008. – 45 с.
16. Пальчик А.Б. Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. – М.:МЕДпресс-информ, 2013. – 288 с.
17. Самуилов В.Д. Биохимия программируемой клеточной смерти (апоптоза) у животных // Соровский образовательный журнал. – 2001. – Т.7. - №10.– С. 18-25.
18. Фильченков А.А. Каспазы: регуляторы апоптоза и других клеточных функций // Биохимия. – 2003. – Т. 68. – Вып. 4. – С. 453-466.
19. Armengou A.U. et.al. L-arginine levels in blood as a marker of nitric oxide-mediated brain amage in acute stroke: a clinical and experimental study // J.Cerebral Blood Flow Metab. – 2003. – Vol. 23 (8). – P.978-084.
20. Bassan N.F. et.al. Neurodevelopmental outcome in survivors of periventricular hemorrhagic infarction // Pediatrics. – 2007. – Vol. 120. - №4. – P. 785-792.
21. Bennet L.,et al. The cerebral hemodynamic response to asphyxia and hypoxia in the near-term fetal sheep as measured by near infrared spectroscopy // Pediatr.Res. – 2004. – Vol. 44. - №56. – P. 951-957.
22. Berger R.I. Perinatal brain damage underlying mechanisms and neuroprotective strafegies // Reprod.Sci. – 2002. – Vol. 9. - №6. – P. 319-328.
23. Berger R.A., Garnier J.I. Perinatal brain injure // Perinatal Med. – 2000. – Vol. 28 (4). – P. 261-285.
24. Burger D.I. Touyz R.M. Cellular biomarkers of endothelial progenitor cells,and circulating endothelial cells // Journal of the American Sosiety of Hypertension. – 2012. – Vol. 6(2). – P. 85-99.

25. Chamnanvanakij S.A. et.al. Apoptosis and white matter injury in preterm infants// *Pediatr.Dev.Pathol.* – 2002. – Mar.-Apr ;Vol 5(2). – P. 184-189.
26. Clancy R.R. Summary from the neurology group on neonatal seizures // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 117. - №3. – P. 23-27.
27. Flison B.A. Nitric oxide regulation of free radical and enzymediated lipid and lipoprotein oxidation // *Arteriosclerosis, thrombosis and Vasel.Biol.* – 2000. – Vol. №7. – P. 1707-1715.
28. Fukuda S.A.et al. Hemodynamics of cerebral arteries of infants with periventricular leukomalcia // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 117. - №1. – P. 1-8.
29. Marro P.J. The etiology and pharmacologic approach to hypoxic-ischemic encephalopathy in the newborn // *Neoreviews.* – 2007. – Vol. 3.- №6. – P. 99.
30. Perlman J.M. Summary proceedings from the neurology group on hypoxic-ischemic encephalopathy // *Pediatrics.* – 2006. – Vol.117. - №3. – P. 28-33.
31. Volpe J.J. Encephalopathy of prematurity includes neuronal abnormalities // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 116. - №1. – P.221-225.
32. Walgen N.G., Ahmed N.A. Neuroprotection in cerebral ishaemia: facts and fancies-the need for new approaches // *Cerebrovasc.Dis.*2004; (Suppl.1): P. 153-166.

Рецензенты:

Афонин А.А., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель педиатрического отдела ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Кравченко Л.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник педиатрического отдела ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.