

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ОСОБЕННОСТИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Брыксина Е.Ю.<sup>1</sup>, Брыксин В.С.<sup>2</sup>, Буштырева И.О.<sup>1</sup>, Буштырев В.А.<sup>3</sup>, Ониангет Е.П.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет (Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29), [ey.bryksina81@list.ru](mailto:ey.bryksina81@list.ru)

<sup>2</sup>Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко (Россия, 394000, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10).

<sup>3</sup>Перинатальный центр Ростовской области (Россия, 344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, 90).

<sup>4</sup>Воронежская областная детская клиническая больница № 1 (Россия, 394083, Воронеж, ул. Ломоносова, д. 114).

В настоящее время отмечается рост частоты перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС) гипоксического, геморрагического, метаболического и инфекционного генеза в нозологической структуре неонатального периода, что делает актуальным изучение патогенетических механизмов развития, а также клинических особенностей данной патологии у детей различного гестационного возраста. Цель исследования: проанализировать патогенетические механизмы развития неврологической патологии неонатального периода и выявить особенности неврологического статуса у недоношенных детей различного гестационного возраста. Методы: проведена сравнительная оценка неврологического статуса у 75 недоношенных детей различного гестационного возраста. В динамике осуществлялась оценка неврологического статуса, проводилось нейросонографическое исследование с использованием аппарата Voluson 730 General Electric и датчиков с частотой 3,5-5,5 МГц. Результаты: выявлено, что у детей с гестационным возрастом менее 31 недели наиболее тяжелые поражения ЦНС, представленные церебральной ишемией III степени, внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК) II и III степени, перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ), встречаются достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще в сравнении с детьми, рожденными в сроке гестации более 28 недель. Заключение: недоношенные дети в наибольшей степени подвержены перинатальным поражениям ЦНС, тяжесть которых нарастает по мере снижения гестационного возраста.

Ключевые слова: недоношенность, церебральная ишемия, внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомаляция.

## PATHOGENETIC ASPECTS OF PERINATAL DEFEAT OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM AND FEATURE OF THE NEUROLOGIC STATUS OF PREMATURELY BORN CHILDREN

Bryksina E.J.<sup>1</sup>, Bryksin V.S.<sup>2</sup>, Bushtyreva I.O.<sup>1</sup>, Bushtyrev V.A.<sup>1</sup>, Onianget E.P.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Rostov state medical university (Rostov-on-Don, Russia, 344022, Nakhichevansky Lane, 29), [ey.bryksina81@list.ru](mailto:ey.bryksina81@list.ru)

<sup>2</sup>Voronezh State Medical university of N.N. Burdenko (Voronezh, Russia, 394000, Studencheskaya St., 10),

<sup>3</sup>Perinatal center of the Rostov region (Rostov-on-Don, Russia, 344068, Bodraya St., 90),

<sup>4</sup>Voronezh regional children's clinical hospital No. 1 (Voronezh, Russia, 394083, Lomonosov St., 114).

Now growth of frequency of perinatal defeats of the central nervous system (CNS) of hypoxemic, hemorrhagic, metabolic and infectious genesis in nosological structure of the neonatal period that does actual studying of pathogenetic mechanisms of development of this pathology, and also clinical features at children of various gestational age is noted. Research objective: to analyse pathogenetic mechanisms of development of neurologic pathology of the neonatal period and to reveal features of the neurologic status at prematurely born children of various gestational age. Methods: the comparative assessment of the neurologic status at 75 prematurely born children of various gestational age is carried out. In dynamics the assessment of the neurologic status was carried out, neyrosonografichesky research with use of the device Voluson 730 General Electric and sensors with a frequency of 3,5-5,5 MHz was conducted. Results: it is revealed that children with gestational age have less than 31 weeks, the most severe defeats of CNS presented by cerebral ischemia of the III degree, intra ventricular hemorrhages (IVG) II and the III degrees, periventricular leukomalacia (PVL) meet authentically ( $p < 0,05$ ) more often in comparison with the children born in gestation term more than 28 weeks. Conclusion: prematurely born children are most subject to perinatal defeats of CNS, weight which accrues in process of decrease in gestational age.

Keywords: prematurity, cerebral ischemia, intra ventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia.

Важной медико-социальной проблемой является рост заболеваемости и инвалидизации детей, связанный с перинатальными поражениями центральной нервной системы гипоксического, геморрагического, метаболического и инфекционного генеза. Гестационно незрелые дети в наибольшей степени предрасположены к повреждающему действию хронической внутриутробной гипоксии и острой интранатальной асфиксии вследствие морфофункциональной незрелости головного мозга, нарушения цереброваскулярной ауторегуляции, снижения активности антиоксидантных систем, особенностей метаболических процессов, энергетического дефицита и низкого уровня пластических процессов. Так, если частота перинатальных поражений центральной нервной системы, зависящая от характера течения ante- и интранатального периодов, у доношенных детей колеблется от 15 до 60%, то у недоношенных этот показатель возрастает до 65-85%. Поражения центральной нервной системы различного генеза у недоношенных детей, в силу предрасполагающих обстоятельств, могут привести к формированию стойких неврологических нарушений с последующей хронизацией процесса, инвалидизацией, социальной дезадаптацией и снижением качества жизни в целом. В структуре детской инвалидности 70-80% неврологической патологии имеет перинатальный генез [4; 6].

К патогенетическим аспектам формирования перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы в первую очередь относится церебральная гипоперфузия, развивающаяся за счет нарастания гипоксии и гиперкапнии на фоне общего перераспределения кровотока в условиях фетоплацентарной недостаточности. Данные метаболические изменения приводят к выраженному вазоконстрикторному эффекту в церебральном сосудистом русле и дальнейшему нарушению ауторегуляции мозгового кровотока (неполноценному изначально у недоношенного ребенка). Повышению сопротивления мозговому кровотоку способствует также гипоксическое поражение сосудистого эндотелия с развитием в нем отеочно-деструктивных процессов с уменьшением просвета капиллярного русла. Церебральному вазоконстрикторному эффекту способствуют электролитные изменения на фоне гипоксии в виде снижения содержания внеклеточного кальция, сопровождающегося повышением сосудистого тонуса [2].

Установлена важная роль реологических свойств крови в развитии церебральной гипоксии и геморрагического поражения головного мозга. Инфекционный процесс, хроническая соматическая патология у матери, острая интранатальная асфиксия могут приводить к гиперкоагуляционной направленности системы гемостаза с развитием тромбозов в микроциркуляторном русле, приводящим к формированию очагов ишемии с последующим некротизированием ткани головного мозга и развитием псевдокист на месте некроза с замещением соединительной тканью в дальнейшем [4]. Однако у недоношенных

детей, страдавших от хронической внутриутробной гипоксии, чаще встречается гипокоагуляция с предрасположенностью к развитию геморрагического поражения центральной нервной системы, представленному чаще субэпендимальными и внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК), источником которых является герменативный матрикс боковых желудочков. Внутрижелудочковые кровоизлияния, в основе генеза которых лежит гипоксия, являются одной из основных причин летальных исходов и составляют около 70% у недоношенных детей. Развитие ВЖК сопряжено с метаболическими изменениями в виде активации перекисного окисления липидов на фоне снижения антиоксидантной активности, активации анаэробного гликолиза с лактатацидозом, повышенным содержанием малонового диальдегида, гипергликемией [7; 8]. Но у недоношенных детей гипергликемия чаще сменяется гипогликемией за счет истощения запасов гликогена печени вследствие длительной антенатальной и острой интранатальной гипоксии, а также в связи с развитием надпочечниковой недостаточности и снижением стимулирующего влияния глюкокортикоидов на глюконеогенез за счет уменьшения их образования. Следовательно, резко снижается энергетическое снабжение церебральных репаративных и нейрофизиологических процессов в связи со снижением уровня основного энергетического субстрата нервной системы – глюкозы. Дисбаланс в процессах перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности затрагивает и уровень мембраны эритроцита, снижая содержание восстановленного глутатиона и приводя тем самым к уменьшению эластичности и повышению ригидности эритроцитарных мембран, что снижает деформируемость эритроцитов, повышает их агрегационную способность и приводит к развитию тромбозов не только в центральной нервной системе, но и в сосудистом русле других систем органов, предрасполагая, на фоне общей гипокоагуляции, к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [5; 7].

Преобладание в условиях гипоксии анаэробного пути метаболизма глюкозы приводит к истощению энергетических запасов нейронов за счет снижения образования аденозинтрифосфата, накоплению свободных радикалов, нарушению работы ионных каналов и деполяризации пресинаптических нейронов, приводящей к выделению аспартата и глутамата – возбуждающих аминокислот, активирующих рецепторы постсинаптического нейрона. Активация данных рецепторов сопровождается открытием ионных каналов для  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$ , поступлением этих электролитов, а вместе с ними и воды, в нейрон, развитием внутриклеточного цитотоксического отека и гибелью нейрона. Данный процесс носит каскадный характер и способен распространяться на участки ткани мозга, которые не были подвержены гипоксии, значительно расширяя тем самым очаг поражения. Внутриклеточный отек с последующей гибелью нейрона может вызвать и дисбаланс в выработке

антидиуретического гормона как в виде гиперпродукции, так и при снижении его образования. Кроме того, гипоксия изначально сопровождается подавлением образования капилляров еще в антенатальном периоде, что снижает интенсивность церебральной перфузии, а также повреждает эндотелий уже образованных сосудов, приводя к тромбозу и вазоконстрикции. Нарастающая на этом фоне церебральная ишемия повышает интенсивность процесса апоптоза нейронов и нейроглии, выраженность которого зависит от тяжести церебральной ишемии и длительности воздействия гипоксического фактора [2; 5].

Топика гипоксического поражения ткани головного мозга зависит от архитектоники сосудистого русла. Так, у недоношенных детей наиболее уязвимым участком с наименьшим количеством капилляров и анастомозов являются перивентрикулярные области, тяжелое гипоксическое поражение которых сопровождается разрушением перивентрикулярной нервной ткани - перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ). Поражаются также базальные ганглии и таламус. Локализация и тип повреждения ткани головного мозга зависит также и от длительности гипоксии. Так, острая асфиксия приводит главным образом к очаговым поражениям в виде тромбозов, приводящих к развитию регионарного некроза, тогда как хроническое кислородное голодание нервной ткани сопровождается диффузными изменениями в виде цитотоксического отека, что более характерно для недоношенных детей [2; 4].

Таким образом, гипоксическое поражение головного мозга патогенетически представляет собой сложный, поликомпонентный процесс, включающий церебральную гипоперфузию с развитием циркуляторной и гемической гипоксии на фоне метаболических, нейрорегуляторных, реологических расстройств и сочетанной соматической патологии. Несмотря на наличие предпосылок в архитектонике церебрального капиллярного русла недоношенных детей к выраженным компенсаторным возможностям за счет обильного ветвления капилляров и развитой сети анастомозов, антенатальная патология, приводящая к рождению гестационно незрелого ребенка, повышает чувствительность ткани головного мозга к действию повреждающих факторов, снижая эффективность компенсаторно-приспособительных механизмов [1; 3].

**Цель исследования** – проанализировать патогенетические механизмы развития неврологической патологии неонатального периода и выявить особенности неврологического статуса у недоношенных детей различного гестационного возраста.

**Материалы и методы.** Проведено рандомизированное проспективное исследование 75 недоношенных детей с гестационным возрастом от 26 до 36 недель, массой тела от 700 до 2990 г на протяжении первых трех месяцев жизни. Дети были подразделены на 4 группы согласно гестационному возрасту: 1 группа – 14 детей с гестационным возрастом менее 28

недель, 2 группа – 18 детей с гестационным возрастом 28-31 неделя, 3 группа – 22 ребенка с гестационным возрастом 32-34 недели, 4 группа – 21 ребенок с гестационным возрастом 35-37 недель. В динамике осуществлялась оценка неврологического статуса, проводилось нейросонографическое исследование с использованием аппарата Voluson 730 *General Electric* и датчиков с частотой 3,5-5,5 МГц. Чрезродничковая секторальная нейросонография проводилась на пятые сутки жизни, в конце 1, 2 и 3 месяцев жизни (каждые 10-14 дней - по показаниям, при наличии окклюзии ликворных путей, вентрикулита) по общепринятой методике в переднем коронарном сечении, среднем коронарном сечении, заднем коронарном сечении через мозжечок и через сплетение, медиальном сагиттальном сечении, парамедиальном сагиттальном сечении. При проведении нейросонографии визуализировались субэпендимальные кровоизлияния (СЭК), ВЖК с прорывом в полость желудочка без его расширения и с расширением, ВЖК с прорывом в перивентрикулярную паренхиму. Для определения степени ВЖК применялись следующие критерии (табл. 1).

**Таблица 1**

**Классификация внутрижелудочковых кровоизлияний**

Степень ВЖК	Levene M.J., Crespihny L.C.H., модификация Ватолина К.В.
ВЖК I	Локализованное СЭК на уровне геминативного матрикса меньше 10 мм в наибольшем размере (одно- или двустороннее)
ВЖК II	Кровоизлияние больше 10 мм в наибольшем размере, но без расширения бокового желудочка выше антральной части
ВЖК III	Визуализация тромба или тромбов в просвете желудочка с его расширением выше антральной части или на всем протяжении
ВЖК IV	Комбинация ВЖК с паренхиматозным

Критерии диагнозов перинатальных поражений центральной нервной системы в неонатальном периоде соответствовали классификации, утвержденной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 7.

**Результаты и их обсуждение**

Выявлена прямая корреляционная зависимость между гестационным возрастом и тяжестью церебральной ишемии (ЦИ), степенью ВЖК, частотой развития ПВЛ ( $r=0,64$ ,  $r=0,56$ ,  $r=0,71$  соответственно,  $p<0,05$ ). Дети с гестационным возрастом менее 28 недель (1 группа) характеризовались достоверным ( $p<0,05$ ) преобладанием ЦИ III степени – 64,3%, в 85,7% случаев сочетающейся с ВЖК: ВЖК I степени (21,4%), II степени (50%), III степени (14,3%). ПВЛ имела место у 21,4% детей. Дети с гестационным возрастом 28-31 неделя (2 группа) имели более высокую частоту ЦИ II степени (88,9%) с преобладанием ВЖК II

степени (44,4%) ( $p < 0,05$ ). Частота ПВЛ в данной группе составила 16,6%. Для обеих групп было характерно преобладание диффузных изменений на нейросонограмме с выраженными признаками незрелости и сглаженностью рисунка борозд головного мозга. Пациенты в 3-й и 4-й группах характеризовались наименьшей частотой ПВЛ, а также сходными показателями распределения частоты ЦИ и ВЖК. Так в 3-й группе отмечено снижение общего количества случаев ВЖК с преобладанием ВЖК I степени – 31,8%, ВЖК II степени имело место в 13,6% случаев, ВЖК III степени – в 4,5% случаев, в 4-й группе количество детей с ВЖК I и II степени составило 23,8%, 4,8% соответственно, на фоне достоверно ( $p < 0,005$ ) преобладающей в обеих группах ЦИ II степени (табл. 2).

**Таблица 2**

Распределение количества случаев и степени ЦИ, ВЖК, ПВЛ у детей в зависимости от гестационного возраста

Группы	1-я группа (n=14), Абс (%)	2-я группа (n=18), Абс (%)	3-я группа (n=22), Абс (%)	4-я группа (n=21), Абс (%)
Патология ЦНС				
Церебральная ишемия:	14(100)	18(100)	22(100)	21(100)
I степени	-	-	-	9(42,9)
II степени	5(35,7)	16(88,9)	21(95,5)	12(57,1)
III степени	9(64,3)	2(11,1)	1(4,5)	-
ВЖК:	12(85,7)	14(77,8)	10(45,5)	6(28,6)
I степени	3(21,4)	5(27,8)	7(31,8)	5(23,8)
II степени	7(50)	8(44,4)	3(13,6)	1(4,8)
III степени	2(14,3)	1(5,6)	1(4,5)	-
ПВЛ	3(21,4)	3(16,6)	2(9,1)	-

Согласно результатам динамического наблюдения у 96% из всех обследованных детей к концу первого месяца жизни развилась вентрикуломегалия, выраженность которой зависела главным образом от гестационного возраста, степени ВЖК, а также наличия сопутствующего инфекционного поражения ЦНС, представленного вентрикулитом, осложненным в ряде случаев обструкцией на уровне отверстий Можанди и Люшко. К концу третьего месяца жизни у 48,6% детей с вентрикуломегалией был отмечен регресс дилатации желудочковой системы. В случае наличия ПВЛ уже ко второму месяцу жизни имела место кистозная трансформация пораженных участков ткани головного мозга.

Клинически, согласно результатам оценки неврологического статуса, преобладал синдром угнетения ЦНС, включающий снижение нейро-рефлекторной активности, мышечную гипотонию, снижение спонтанной двигательной активности. У 23 (30,7%) включенных в исследование пациентов (9 пациентов из 3-й группы и 14 пациентов из 4-й группы) к концу раннего неонатального периода синдром угнетения сменился синдромом гипервозбудимости, представленным повышением двигательной активности, тремором конечностей и подбородка, усилением оральных и спинальных безусловных автоматизмов,

эмоциональным беспокойством. Дети с гестационным возрастом менее 35 недель характеризовались сохранением синдрома угнетения ЦНС на протяжении всего неонатального периода. Судорожный синдром имел место во всех группах исследования со статистически значимым преобладанием у детей в 1-й и 2-й группах. Так, эпизоды тонических и клонико-тонических судорог, сопровождающихся вегето-висцеральными расстройствами, нарушением ритма дыхания вплоть до апноэ, снижением мышечного тонуса и нейро-рефлекторной активности в 1, 2, 3 и 4-й группах исследования были отмечены в 42,9, 38,9, 27,3, 14,3% соответственно.

Таким образом, максимальная степень поражения центральной нервной системы характерна для детей с гестационным возрастом менее 31 недели с преобладанием диффузных изменений в ткани головного мозга и развитием в дальнейшем выраженной вентрикуломегалии с кистозной трансформацией областей некроза в случае ПВЛ.

### Список литературы

1. Брыксина Е.Ю. Взаимосвязь неврологической патологии и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта в неонатальном периоде // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – Воронеж, 2014. – Т. 13. - № 3. – С. 639-644.
2. Брыксина Е.Ю. Патогенетические аспекты перинатальных поражений центральной нервной системы недоношенных детей // Вестник Тамбовского университета. Сер. Естественные и технические науки. – Тамбов, 2013. – Т. 18. – Вып. 6. – С. 3312-3315.
3. Брыксина Е.Ю. Эффективность нейропротекторной терапии при дисфункциях желудочно-кишечного тракта у недоношенных // Эволюция медицины : сб. статей Международной научно-практической конференции (23 июня 2014 г., г. Уфа). – Уфа : Аэтерна, 2014. – С. 5-7.
4. Козлова Е.М. Особенности позднего неонатального периода у новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – Нижний Новгород, 2009. – 42 с.
5. Крицкая С.И. Основные патогенетические механизмы повреждения нейрона и нейропротекторная терапия // Вестник 1-й Областной клинической больницы. – Екатеринбург, 2002. - № 2. - С. 73-76.
6. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и нейропротекция // Вестник РАМН. - 2003. - № 11. - С. 74-80.

7. Халецкая О.В., Ремизова Н.В., Козлова Е.М., Сулова М.А. Клинико-патогенетические аспекты формирования вентрикуломегалии у новорожденных при перинатальной гипоксии // Медицинский альманах. – 2008. - № 3. – С. 112-116.
8. Черняховский О.Б., Кулакова Н.И., Кузнецова В.А., Кушнир С.М. Особенности неонатального периода у доношенных и недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями гипоксического генеза// Вопросы практической педиатрии. - 2008. – Т. 3, № 6. – С. 59-63.

**Рецензенты:**

Почивалов А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней и педиатрии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж;

Звягин А.А., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж.