

УДК 616-053.32+616.3-07-092-08

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

© Е.Ю. Брыксина

Ключевые слова: церебральная ишемия; гипоксия; центральная нервная система.

Представлены сведения об этиологических и патогенетических механизмах перинатальных поражений центральной нервной системы, а также особенности результатов воздействия гипоксии, ишемии на нервную ткань у недоношенных детей.

Совершенствование современных методов выхаживания недоношенных детей привело к снижению количества летальных исходов в данной группе. При этом важной медико-социальной проблемой остается рост заболеваемости и инвалидизации детей, связанный с перинатальными поражениями центральной нервной системы гипоксического, травматического, метаболического, токсического и инфекционного генеза [1–6]. В связи с этим целью нижеизложенного анализа литературных данных явилось описание этиологических факторов и патогенетических механизмов поражения центральной нервной системы в перинатальном периоде.

Гестационно незрелые дети в наибольшей степени предрасположены к повреждающему действию хронической внутриутробной гипоксии и острой интранатальной асфиксии вследствие морфо-функциональной незрелости головного мозга, нарушения цереброваскулярной ауторегуляции, снижения активности антиоксидантных систем, особенностей метаболических процессов, энергетического дефицита и низкого уровня пластических процессов [7–9]. 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 [9–12].

Следует отметить, что внутриутробная гипоксия является универсальным повреждающим фактором, затрагивающим не только нервную систему, но и обладающим полиорганным действием, негативно сказывающимся на функции бронхолегочной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной, иммунной систем, желудочно-кишечном тракте, метаболических и репаративных процессах [13–16]. Учитывая единство и взаимосвязь всех систем организма, патологические процессы в любой из них приводят к нарушению функциональной активности другой, тем самым

патология центральной нервной системы будет сопровождаться нарушением в других жизненно важных системах органов, а последнее усугубляет поражение неврологической сферы, формируя порочный круг.

Основным этиологическим фактором в развитии внутриутробной гипоксии является патологическое течение беременности, включающее токсикоз, гестоз, острые и хронические инфекционные процессы у матери, дисбактериоз кишечника, разнообразную соматическую патологию, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и т. д. Все перечисленные факторы приводят к повышению проницаемости маточно-плацентарного барьера для токсических продуктов, микроорганизмов, антител, хроническому нарушению плацентарно-фетального кровотока с развитием циркуляторной ишемии головного мозга и других внутренних органов, подавляя рост капиллярного русла, угнетая пластические процессы и негативно сказываясь на последующей постнатальной адаптации [1–3, 9–11, 17].

Патогенетические аспекты формирования перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы следующие. В первую очередь, это развитие церебральной гипоперфузии за счет нарастания гипоксии и гиперкапнии 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 [18–21].

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 псевдокиста на месте некроза с замещением соединительной тканью в дальнейшем. Однако у недоношенных детей, страдавших от хронической внутриутробной гипоксии, чаще встречается гипокоегуляция с предрасположенностью к развитию геморрагического поражения центральной нервной системы, представленного чаще субэпендимальными и внутрижелудочковыми кровоизлияниями, 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 внутрижелудочковых кровоизлияний 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. 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 дефицитом 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. В результате изменяется степень деформируемости эритроцитов, что увеличивает 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 гипокоегуляции к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [22–24].

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 [25].

Дисбаланс в выработке антидиуретического гормона как в виде гиперпродукции, так и при снижении его образования также может вызвать внутриклеточный отек с последующей гибелью нейрона.

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 [2, 17]. 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 [9, 11, 13, 15, 26].

Токсическое поражение центральной нервной системы ребенка в антенатальном периоде вследствие наличия инфекций у матери, применения ряда химических веществ делает ткань головного мозга более чувствительной к гипоксическому воздействию. В постнатальный период также может присутствовать токсический фактор поражения нервной ткани, включающий билирубиновую интоксикацию, действие токсинов, образующихся в результате течения инфекционного процесса у ребенка [9, 17].

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). Поражаются также базальные ганглии и таламус. Локализация и тип повреждения ткани головного мозга зависит 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 [3–4, 20, 23].

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001. 640 с.
2. Анис Н.П. Перинатальные нарушения мозгового кровообращения у плода и новорожденного: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994. 21 с.
3. Шабалов Н.П., Любименко В.А., Пальчик А.Б. Асфиксия новорожденных. М.: Медицина, 1999. 416 с.
4. Anand N.K., Gupta A.K., Lamba I.M. Neurosonographic abnormalities in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy // Indian. Pediatr. 1994. V. 31. № 7. P. 767-774.
5. Dani C., Cecchi A. Role of oxidative stress as physiopathologic factor in the preterm infant // Minerva Pediatr. 2004. V. 56 (4). P. 381-394.

6. Антонов А.Г. Принципы интенсивной терапии неврологических нарушений у новорожденных // Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001. С. 289-303.
7. Greisen G., Johansen K., Ellison P.A. et al. Cerebral blood flow in preterm infants during the first week of life // J. Pediatr. 1984. V. 104. P. 411-418.
8. Дегтярева Н.В. Мозговой кровоток в норме и при гипоксических состояниях (асфиксия, пневмония): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1993. 21 с.
9. Дегтярев Д.Н., Рогаткин С.О., Дегтярева М.Г., Ворон О.А. Особенности нарушения функционального состояния ЦНС у недоношенных детей при сочетанных постгипоксических и инфекционных (вирусных) поражениях головного мозга // Вопросы практической педиатрии. 2006. Т. 1. № 4. С. 21.
10. Барашнев Ю.И., Бубнова Н.И. и др. Перинатальная патология головного мозга: предел безопасности, ближайший и отдаленный прогноз // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1998. № 4. С. 612.
11. Сичинава Л.Г. Перинатальные гипоксические поражения центральной нервной системы плода и новорожденного: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993. 45 с.
12. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 749 с.
13. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. СПб.: Питер, 2000. 224 с.
14. Володин Н.Н., Медведев М.И., Рогаткин С.О. Перинатальная энцефалопатия и ее последствия – дискуссионные вопросы семиотики, ранней диагностики и терапии // Российский педиатрический журнал. 2001. № 1. С. 4-8.
15. Громада Н.Е., Ковтун О.П. Особенности иммунологической реактивности и клеточного энергообмена у новорожденных с тяжелым гипоксическим перинатальным поражением центральной нервной системы // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2008. № 4. С. 51-54.
16. Лежнина И.В., Гайворонская И.Л., Кайсин П.Д. Нарушения моторной функции пищеварительного тракта у детей с отягощенным перинатальным анамнезом и их коррекция // Современные проблемы профилактической педиатрии: материалы 8 конгресса педиатров России. М., 2003. С. 198.
17. Черняховский О.Б., Полянчикова О.Л. Факторы риска и прогнозирование перинатальных поражений ЦНС у новорожденных на антенатальном этапе развития // Вопросы современной педиатрии. 2008. Т. 7. № 4. С. 24-29.
18. Самсонова Т.В., Боброва Е.А. Динамика показателей церебрального кровотока у детей в раннем восстановительном периоде перинатального гипоксически-ишемического поражения головного мозга // Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева. 2009. Вып. 1. С. 40-43.
19. Зубарева Е.А. Оценка артериального кровотока в остром периоде перинатальных поражений головного мозга: диагностическое и прогностическое значение метода // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2002. № 3. С. 41-49.
20. Inage Y.W., Itoh M., Takashima S. Correlation between cerebrovascular maturity and periventricular leukomalacia // Pediatr. Neurology. 2000. V. 5. P. 204-208.
21. Долгих Г.Б., Поспелов С.Г. Нарушение мозгового кровотока у детей раннего восстановительного периода с перинатальной патологией нервной системы // Первый Балтийский конгресс по детской неврологии: материалы конгресса. СПб., 2007. С. 40-41.
22. Козлова Е.М., Шкалова Л.В., Халецкая О.В., Шуныкина Г.Л., Булдынская Л.И. Ранние осложнения перинатальной гипоксии // Ремедиум. Приволжье. 2005. Специальный выпуск журнала «Медицина – женщинам». С. 29-30.
23. Дегтярева М.Г., Рогаткин С.О., Строганова Т.А., Володин Н.Н. Взаимосвязь структурных и функциональных изменений ЦНС у детей в раннем восстановительном периоде перинатальных постгипоксических поражений ЦНС // Мать и дитя: материалы конгресса. М., 2003. С. 345.
24. Козлова Е.М., Халецкая О.В., Булдынская Л.И., Мясников Ю.В. Полиорганная патология у новорожденных при критических состояниях // Вестник интенсивной терапии. 2007. № 6. С. 38.
25. Полянчикова О.Л., Черняховский О.Б., Кузнецова В.А., Абрамова И.В. Клиническое значение определения лактата в крови в перинатологии // Клиническая лабораторная диагностика. 2009. № 2. С. 8-11.
26. Самсонова Т.В., Боброва Е.А., Кузьменко Г.Н., Попова И.Г. Особенности продукции нейропептидов у детей при перинатальных гипоксических поражениях ЦНС и их отдаленных последствиях // Первый Балтийский конгресс по детской неврологии: материалы конгресса. СПб., 2007. С. 134-135.

Поступила в редакцию 30 августа 2013 г.

Bryksina E.Y. PATHOGENETIC ASPECTS OF PERINATAL DISEASES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM WITH PREMATURE NEWBORNS

The article represents data about etiological and pathogenetic mechanisms of perinatal diseases of central nervous system, and also summarizes the specifics of affections of premature newborns' nervous tissue by hypoxia, ischemia.

Key words: cerebral ischemia; hypoxia; central nervous system.