

А.Г. Бабінцева

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ГІПОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ЦНС У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Ключові слова: недоношений
новонароджений, гіпоксична
енцефалопатія, факторний аналіз.

Резюме. Проведений багатофакторний кореляційний аналіз показників параклінічного обстеження недоношених новонароджених дітей з клінічними проявами гіпоксичного ураження ЦНС різного ступеня тяжкості. Встановлено, що основними патогенетичними ланками гіпоксичної енцефалопатії у дітей даної групи є запуск цитокінового каскаду, розвиток патологічного оксидативного стресу та виснаження системи антиоксидантного захисту, недостатність енергозабезпечення нейронів та дисбаланс кальцієвого гомеостазу на фоні морфофункціональної незрілості організму. Виявлені механізми обумовлюють необхідність удосконалення принципів медикаментозної корекції гіпоксичної енцефалопатії недоношених дітей в ранньому неонатальному періоді.

Вступ

Основною причиною перинатального ураження головного мозку у новонароджених дітей є порушення умов внутрішньоутробного розвитку, в першу чергу – хронічна внутрішньоутробна гіпоксія (ХВУГ). Повнота відновлення функцій центральної нервової системи (ЦНС) залежить від тяжкості перинатального ураження, пластичності головного мозку, своєчасності та адекватності наданої допомоги [1].

За умов помірно вираженої ХВУГ в організмі плода активізуються компенсаторні механізми, які направлені на підтримку сталості гомеостазу та виникають внаслідок активації симпатно-адреналової системи: посилення церебрального кровоплину та його раціональний перерозподіл (захист стовбуру та довгастого мозку) – “brain-sparing phenom”, збільшення частоти серцевих скорочень та хвилинного об’єму серця, киснево-транспортної здатності гемоглобіну, інтенсифікація гліколізу, гальмування росту плода. Крім того, включаються клітинні механізми антигіпоксичного захисту: структурнофункціональна реорганізація клітинних та субклітинних мембран, активація нуклеїнового обміну, синтезу білків та окисно-відновних ферментів. Виражені умови ХВУГ спричинюють гальмування продукції АТФ, порушення іонного гомеостазу, гідроліз мембранних фосфоліпідів та можуть призвести до загибелі клітин, що проявляється “метаболіч-

ною анестезією” плода зі зниженням частоти серцевих скорочень, рухової активності та інтенсивності метаболічних процесів [6,10,13].

Таким чином, передчасне народження дитини, яка розвивалася в умовах ХВУГ, проходить на фоні напруження або виснаження адаптаційних механізмів, що супроводжується морфофункціональною незрілістю систем органів. Це зумовлює у дітей даної групи високу частоту розвитку порушень адаптації в ранньому неонатальному періоді, в тому числі, проявів гіпоксичного ураження ЦНС.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити основні патогенетичні ланки гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей шляхом проведення багатофакторного аналізу даних параклінічного обстеження в ранньому неонатальному періоді.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Проведено комплексне параклінічне обстеження 40 новонароджених дітей в ранньому неонатальному періоді. І групу дослідження склали 10 дітей з клінічними проявами гіпоксичного ураження ЦНС легкого ступеня, ІІ групу – 10 дітей з проявами гіпоксичної енцефалопатії середнього ступеня тяжкості, ІІІ групу – відповідно 10 дітей з клінічними проявами тяжкого гіпоксичного ураження ЦНС. Гестаційний вік дітей даних груп відпо-

відав 28-36 тижням. IV групу дослідження для порівняння контрольних показників склали 10 здорових доношених дітей.

Комплекс біохімічних досліджень крові проведений за мікрометодиками з використанням біохімічного аналізатору "ULTRA" фірми "Коне", Фінляндія (реактиви фірми) та апарату для електрофорезу "Paragon" фірми "Бекман", Австрія (реактиви фірми) в умовах обласного діагностичного центру.

Дослідження показників про- та антиоксидантної систем організму включали: рівень окислювальної модифікації білків (ОМБ); рівень церулоплазміну та HS-груп в плазмі крові. Оцінку ОМБ проводили за принципом взаємодії амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразином (2,4-ДФГ) з утворенням похідних 2,4-динітрофенілгідразону за методикою Є.Є. Дубініної, С.О. Бурмістрова та спів. (1995р.) [3] в модифікації І.Ф. Мешишена (1998р.) [7]. Вміст HS-груп у плазмі крові визначали за допомогою реактиву Елмана за методикою І.Ф. Мешишена, Н.Г. Григор'євої (2002р.) [9]. Рівень церулоплазміну вимірювали за здатністю окиснювати р-феніллендіаміну за методикою В.Г. Колб, В.С. Кавишнікова (1982р.) [5].

Показники ІЛ1бета та ІЛ6 в сироватці крові визначали за методом непрямой імунофлюоресценції в умовах лабораторії центру репродукції людини Буковинської державної медичної академії з використанням набору реагентів ProCon фірми ООО "Протеїновий контур" (м.С.Петербург).

Багатофакторний кореляційний аналіз даних клініко-параклінічного обстеження проведений з використанням пакета прикладних програм "STATGRAPHICS" (С.Петербург, 1992р.) [2].

Обговорення результатів дослідження

У результаті проведеного багатофакторного аналізу параклінічних показників були виявлені 5 основних факторів, визначення яких може дозволити встановити основні патогенетичні ланки гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених новонароджених дітей з імовірністю 74,51%.

I фактор ($r=0,62$) – характеризує процеси активації цитокінового каскаду у недоношених дітей в умовах гіпоксії, на що вказує збільшення рівнів прозапальних цитокінів ІЛ1b ($r=0,74$) та ІЛ6 ($r=0,70$). При цьому, відмічається порушення білкового обміну, про що свідчить підвищення рівня сечовини ($r=0,50$). Та-

кож спостерігається збільшення рівня холестерину ($r=0,84$) та надмірна активація внутрішньоклітинного ферменту аспаратамінотрансферази (ASAT) ($r=0,63$), що відображає клітинні деструктивні процеси.

II фактор ($r=-0,55$) – має від'ємний вектор щодо визначення гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей, характеризує порушення вуглеводного і білкового обміну та включає зменшення рівнів загального білка ($r=0,86$), альбумінів ($r=0,71$) та глюкози ($r=0,69$). Крім того, у дітей відмічається дисбаланс кальцієвого гомеостазу у вигляді зниження рівня екстрацелюлярного кальція ($r=0,54$) на фоні порушення системи антиоксидантного захисту, про що свідчить зниження рівнів HS-груп плазми крові ($r=0,58$).

III фактор ($r=0,39$) – характеризує порушення білкового обміну, на що вказує збільшення рівня сечової кислоти ($r=0,77$), та обміну вуглеводів, про що свідчить підвищення активності лактатдегідрогенази (ЛДГ) ($r=0,78$).

IV фактор ($r=0,26$) – виявляє дисбаланс в системі про- та антиоксидантної взаємодії та включає активізацію ОМБ ($r=0,78$) на фоні зниження активності церулоплазміну ($r=-0,87$).

V фактор ($r=0,12$) – включає зниження активності гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) ($r=-0,79$), що також вказує на виснаження системи антиоксидантного захисту, та підвищення активності лужної фосфатази ($r=0,56$), що пов'язано з порушенням вуглеводного обміну.

Таким чином, за даними багатофакторного кореляційного аналізу, математична модель, яка характеризує основні патогенетичні ланки формування гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених новонароджених дітей, має вигляд:

$$Y = 0,62 f_1 - 0,55 f_2 + 0,39 f_3 + 0,26 f_4 + 0,12 f_5$$

Абсолютні величини коефіцієнтів факторів математичної моделі свідчать, що найбільше значення у формуванні гіпоксичної енцефалопатії у недоношених дітей мають I та II фактори, оскільки вони характеризуються найбільш високими коефіцієнтами кореляції з "Y". Фактори III та IV мають приблизно однакові коефіцієнти кореляції, що вказує на однакову діагностичну цінність показників, які входять до їх складу. Фактор V характеризується низьким коефіцієнтом кореляції з "Y", що може бути пов'язано з участю даних показників у формуванні гіпоксичної патології не лише головного мозку, а й інших органів та систем.

Результати проведеного багатофакторного кореляційного аналізу свідчать, що в основі патогенезу гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей лежить розвиток реакцій цитокінового каскаду, патологічного оксидативного стресу, що на фоні недостатності системи антиоксидантного захисту призводить до глибоких порушень клітинного метаболізму, в тому числі нейронального.

За даними літератури, у патогенезі гіпоксичного ураження ЦНС, особливо під час фази реперфузії-реоксигенації, важливу роль відіграють цитокіни, які виробляються мононуклеарними клітинами, астроцитами, нейронами, олігодендроцитами [4,6,10,12,15]. Впливаючи на структури головного мозку, дані цитокіни викликають його набряк, специфічно діють на стріатум, гіпоталамічні та гіпофізарні центри, пошкоджують віддалені ділянки кори, спричинюють проліферацію астроцитів та зміни, подібні до гліозу [12]. ІЛ6 займає ведуче місце в регуляції механізму відповіді гострої фази, внаслідок чого проходить стимуляція синтезу та вивільнення в циркуляцію білків гострої фази на фоні пригнічення утворення альбуміну, трансферину та ряду інших білків [6,12,15]. За даними Лукіної (1998р.), активація прозапальних цитокінів ІЛ-1b та ІЛ-6 призводить до підвищення функціональної активності нейтрофілів, збільшення в'язкості плазми, погіршення реологічних властивостей еритроцитів, що, поряд зі збільшенням прокоагулянтної активності крові, спричинює розвиток ДВЗ-синдрому. Під дією даних цитокінів відбувається зміна метаболізму заліза, його нерозподільний дефіцит, що гальмує доставлення заліза у кістковий мозок, знижує синтез гемоглобіну та викликає розвиток анемії, поглиблюючи гіпоксичні умови [6].

Активація прозапальних цитокінів ІЛ1 β та ІЛ6, в умовах окиснювального стресу, призводить до запуску цитокінового каскаду, який супроводжується генерацією активних форм кисню, поряд з надходженням їх великої кількості внаслідок надмірного викиду катехоламінів при народженні, переходу до легеневого дихання та застосування оксигенотерапії [4,10]. Патологічна дія активних форм кисню викликає активації процесів пероксидного окиснення ліпідів. Пероксидація мембранних фосфоліпідів обумовлює утворення гідропероксидів, які інактивують білки, порушуючи їх конформацію, та змінюють фізичні властивості мембрани, збільшуючи вміст води в бішарі. Це призводить до зміни проникливості клі-

тинної мембрани, порушення її цілісності, внаслідок чого відбувається накопичення вільного холестерину в сироватці крові [4]. Активізація процесів пероксидного окиснення має особливо великий пошкоджуючий вплив на нейрони, оскільки вони містять велику кількість ліпідів [13]. Активні форми кисню викликають також окиснювальну модифікацію білків, що призводить до інактивації їх каталітичної та рецепторної функцій, порушення структури ДНК, появи мутантних форм білків та деградації мієліну [4,7,12].

Посилення активності пероксидних процесів в організмі недоношених дітей за умов гіпоксії пов'язано з недостатньою активністю системи антиоксидантного захисту. Зменшення рівня церулоплазмину в крові призводить до порушення транспорту іонів міді до мідьвмісних ферментів та зниження інактивації супероксидного аніон-радикалу, накопичення неокислених іонів заліза, які також беруть участь у пероксидних процесах [10]. За умов гіпоксії відбувається зниження рівня HS-груп у плазмі крові, що поряд з пониженням активності ГГТ викликає виснаження антиоксидантної активності системи глутатіон-глутатіонзалежні ферменти [9,10].

Активізація пероксидних процесів на фоні виснаження активності системи антиоксидантного захисту та запуску цитокінового каскаду у недоношених дітей за умов кисневої недостатності зумовлює поглиблення енергодефіциту внаслідок роз'єднання окиснювального фосфорильовання та порушення системи мітохондріального дихання [4,6,10]. Недостатність енергозабезпечення клітин, в тому числі нейронів, у недоношених дітей за умов гіпоксії виникає внаслідок інтенсивного використання глюкози в процесах анаеробного гліколізу, який має невеликий енергетичний вихід та призводить до накопичення лактату. Це зумовлює активізацію ЛДГ та розвиток ацидозу, що спричинює автоінгібування гліколізу. Крім того, у недоношених дітей спостерігається недостатня активізація процесів глікогенолізу, що пов'язано зі зниженим рівнем глікогену, накопичення якого проходить в останні місяці антенатального розвитку. Недостатність енергозабезпечення нейронів у передчасно народжених дітей може бути пов'язана з порушеннями процесів утилізації глюкози внаслідок зниження активності аденілатциклази бета-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози [8].

Умови кисневої недостатності супроводжуються також підвищенням активності лужної фосфатази, що може вказувати на деструктивні

процеси в клітинах, у тому числі нейронах. Це призводить до активного виходу глюкози в кров після дефосфорилування на фоні порушення процесів її транспорту до тканин. Дані процеси відповідно зумовлюють недостатність вуглеводного джерела енергії в клітинах головного мозку [11].

Виснаження запасів вуглеводів при гіпоксії викликає активізацію процесів глюконеогенезу за рахунок вільних амінокислот, що потребує активації трансаміназних шляхів за участю АСАТ [11]. Підвищення її активності пов'язано з інтенсивним використанням глутамату в реакціях ліпогенезу, що при незначних гіпоксичних впливах є адаптаційним процесом, оскільки посилює резерв жирних кислот та знешкоджує збуджуючу амінокислоту – глутамат. Тяжкий ступінь гіпоксичного ураження ЦНС супроводжується надмірним підвищенням активності даного фермента, що може бути проявом синдрому цитолізу, в тому числі нейронів. Крім того, враховуючи органоспецифічність дії АСАТ, її надмірна активація може вказувати на глибокі порушення функціонування серцево-судинної системи, що також призводить до поглиблення умов кисневої недостатності [11].

За умов гіпоксії у недоношених дітей відбувається порушення білкового обміну внаслідок більш інтенсивного процесу деградації білкових молекул на фоні зниження швидкості білкового синтезу [4,6,10]. Дані зміни можуть бути зумовлені стимуляцією катехоламінового синтезу у відповідь на гіпоксію, як стресорну ситуацію. Це призводить до підвищення вироблення глюкокортикоїдів, які посилюють нирковий амоніогенез, активують глутамінсинтазу та стимулюють АТФ-залежний протеоліз. Крім того, зниження загального рівня білка в недоношених дітей пов'язано з недостатньою активністю білковосинтетичної функції печінки на фоні морфофункціональної незрілості [8]. Надмірний катаболізм білків зумовлює утворення великої кількості середніх молекул, які токсично впливають на ЦНС.

Киснева недостатність негативно впливає на тканинний метаболізм, пригнічує екскреторну функцію нирок, що спричинює затримку продуктів азотистого обміну в організмі. Це зумовлює в недоношених дітей вірогідне збільшення рівня сечовини, одного з кінцевих продуктів утилізації аміаку, який утворюється внаслідок руйнування надмірної кількості збуджувальної амінокислоти – глутамату [6]. Активізація процесів деградації білка при гіпоксії

призводить до стимуляції катаболізму аденинових нуклеотидів, кінцевим продуктом якого є сечова кислота. Виснаження резерву аденинових нуклеотидів зумовлює пригнічення енергоутворювальних процесів у клітинах, в тому числі нейронах, що викликає пригнічення їх функцій [6,10].

Недостатність енергозабезпечення нейронів призводить до порушення функціонування іонних каналів та насосів, що на фоні утворення надмірної кількості активних форм кисню зумовлює розвиток кальцієвого дисбалансу. У присутності оксидантів відбувається звільнення кальцію з мітохондрій, кальцій-зв'язувальних білків, саркоплазматичного ретикулума [4,6,13]. Накопичення внутрішньоклітинного кальцію призводить до утворення фосфоліпази, оксиду азоту, протеаз, ендонуклеаз, протеїнази, що активує системи катаболічних ферментів та додатково потенціює процеси пероксидації з розпадом ліпідів мембран та загибеллю нейронів [4,6]. Крім того, активація фосфоліпази А₂ супроводжується відщепленням та включенням ферментів каскада арахідонової кислоти в період реперфузії, внаслідок чого утворюються біологічно активні сполуки та активні форми кисню. Активація цикло- та ліпооксигеназного шляхів супроводжується накопиченням лейкотриєнів, тромбоксанів, простагландинів, які спричинюють вазоспазм та поглиблення ішемії з розвитком порочного кола [4].

Висновки

1. В основі патогенезу гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей лежить патологічний окиснювальний стрес, який супроводжується запуском каскаду цитокінових реакцій, що, на фоні недостатньої активності системи антиоксидантного захисту організму, призводить до посилення енергодефіцитного стану клітин, дисбалансу іонного гомеостазу та надмірної активації метаболічно-активних ферментів.

2. Глибокі порушення метаболізму клітин, у тому числі нейронів, що поряд з морфофункціональною незрілістю систем органів зумовлюють формування гіпоксичної енцефалопатії.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження повинні бути спрямовані на удосконалення принципів медикаментозної корекції гіпоксичного ураження ЦНС у недоношених дітей у гострому періоді з урахуванням встановлених патогенетичних механізмів.

Література. 1. Володин Н.Н. Перинатальная медицина: проблемы, пути и условия их решения // Педиатрия. - 2004. - №5. - С. 18-23. 2. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. и соавт. Окислительная модификация белка сыворотки крови человека. Метод ее определения // Вопросы мед. химии. - 1995. - Т.41, №1. - С.24-26. 3. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса // Вопросы мед. химии. - 2001. - Т.47, №6. - С.561-581. 4. Лукьянова Л.Л. Современные проблемы гипоксии // Вест. РАМН. - 2000. - №9. - С.3-12. 5. Мещишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми/сироватки крові // Бук. мед. вісник. - 1998. - Т.2, №1. - С.156-158. 6. Мещишен І.Ф., Яремій І.М. Особливості обміну речовин у дітей: навчальний посібник. - Чернівці, 2003. - 108с. 7. Мещишен І.Ф., Григор'єва Н.П. Метод кількісного визначення H2S-груп у крові // Бук. мед. вісник. - 2002. - Т.6, №2. - С.190-192. 8. Никонов В.В. Стресс: Современный патофизиологический подход к лечению. - Харьков: Консум, 2002. - 240с. 9. Рослий І.М., Абрамов С.В. Гипотеза: адаптивное значение ферментемии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 2003. - №4. - С.5-9. 10. Шунько Є.Є., Кончаковська Т.В. Сучасні погляди на гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи новонароджених // Укр. мед. часопис. - 2001. - Т.24, №4. - С.81-86. 11. Buonocore G., Perrone S., Longini M. Total hydroperoxide and advanced oxidation protein products in preterm hypoxic babies // *Pediatr. Res.* - 2000. - V.47. - P.221-224. 12. Cornette L., Levene M.I. Post-resuscitative management of the asphyxiated term and preterm infant // *Semin Neonatol.* - 2001. - 6(3). - P.271-282. 13. Peakman M., Vergani D. Basic and clinical immunology. - New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, San Francisco and Tokyo: Churchill Livingstone, 1997. - 338p.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

А. Г. Бабинцева

Резюме. Проведен многофакторный корреляционный анализ показателей клинико-параклинического обследования недоношенных новорожденных детей с клиническими проявлениями гипоксического пораже-

ния ЦНС разной степени тяжести. Установлено, что основными патогенетическими звеньями гипоксической энцефалопатии у детей данной группы являются запуск цитокинового каскада, развитие патологического оксидативного стресса при истощении системы антиоксидантной защиты, недостаточность энергообеспечения нейронов и дисбаланс кальциевого гомеостаза на фоне морфо-функциональной незрелости организма. Установленные механизмы обуславливают необходимость усовершенствования принципов медикаментозной коррекции гипоксической энцефалопатии недоношенных детей в раннем неонатальном периоде.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, гипоксическая энцефалопатия, факторный анализ.

PATHOGENETIC ASPECTS OF CNS HYPOXIC LESION IN PREMATURE NEWBORNS

A. G. Babintseva

Abstract. A multifactor correlation analysis of the parameters of a paraclinical examination of premature newborns with clinical presentations of CNS hypoxic lesion of a various degree of severity has been carried out. It has been established that the basic pathogenetic components of hypoxic encephalopathy in infants of this particular group is triggering the cytokine cascade, the development of pathological oxidative stress and a depletion of the system of the antioxidant defence, neuronal energy supply deficiency and calcium homeostatic imbalance against a background of morpho-functional immaturity of the organism. The disclosed mechanisms call for a necessity of bringing up-to-date the principles of medicinal correction of hypoxic encephalopathy of premature infants at an early stage of the neonatal period.

Key words: premature newborn, hypoxic encephalopathy, factor analysis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2005. - Vol. 4, №1. - P.3-7.

Надійшла до редакції 20.01.2005