



Е.В. Кихтенко

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМАТО-ЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНТРАНАТАЛЬНУЮ АСФИКСИЮ, И НОВОРОЖДЕННЫХ, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ СМЕШАННОЙ ГИПОКСИИ

Харьковский национальный медицинский университет

**Ключові слова:** інтранатальна асфіксія, хронічна внутрішньоутробна гіпоксія, гемато-енцефалічний бар'єр, новонароджений.

**Ключевые слова:** интранатальная асфиксия, хроническая внутриутробная гипоксия, гемато-энцефалический барьер, новорожденный.

**Key words:** intranatal asphyxia, chronic intrauterine hypoxia, blood-brain barrier, newborn.

Досліджено 36 випадків загибелі новонароджених, що перенесли гостру асфіксію при пологах і загиблих протягом першого місяця життя. Також досліджено 53 випадки загибелі немовлят, яких було виношено в умовах хронічної внутрішньоутробної гіпоксії і вони теж перенесли гостру інтранатальну асфіксію. Доведено, що патологічні зміни компонентів гемато-енцефалічного бар'єра новонароджених, які перенесли вплив змішаної гіпоксії, виражені сильніше й процеси адаптації й відновлення наступають пізніше.

Исследовано 36 случаев гибели новорожденных, перенесших острую асфиксию в родах и погибших на протяжении первого месяца жизни. Также исследовано 53 случая гибели новорожденных, выношенных в условиях хронической внутриутробной гипоксии и тоже перенесших острую интранатальную асфиксию. Доказано, что патологические изменения компонентов гемато-энцефалического барьера новорожденных, подвергшихся воздействию сочетанной гипоксии, выражены сильнее и процессы адаптации и восстановления наступают позже.

The study involved 36 cases of death of newborns with acute asphyxia during labor that died during the first month of life and 53 cases of death of newborns carried under chronic intrauterine hypoxia who also survived acute intranatal asphyxia. It was proven that pathological changes in the blood-brain barrier of the newborns exposed to combined hypoxia were more pronounced and adaptation processes developed later.

В современной неонатологии гипоксические состояния, возникающие в перинатальном периоде, занимают первое место среди причин, повреждающих центральную нервную систему новорожденного и приводящих к возникновению энцефалопатий в дальнейшем постнатальном онтогенезе. Среди гипоксических состояний выделяют хроническую внутриутробную (в/у) гипоксию плода, обусловленную фетоплацентарной недостаточностью, острую асфиксию, возникающую в родах, а также сочетание этих двух патологий – так называемую смешанную или сочетанную гипоксию [3]. В последнем случае головной мозг новорожденного наиболее уязвим, так как начинает страдать еще во внутриутробном периоде. Частота возникновения данных патологических состояний очень велика. По данным различных литературных источников колеблется в пределах 40 – 70 % [2]. Одним из ведущих факторов патогенеза при формировании ишемически-гипоксической энцефалопатии является отек мозга, который развивается при повышении проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ). При этом морфологические проявления гипоксического поражения ГЭБ на ранних этапах постнатального онтогенеза остаются недостаточно изученными.

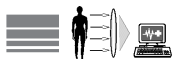
**ЦЕЛЬЮ** данного **ИССЛЕДОВАНИЯ** явился сравнительный анализ морфологических проявлений повреждения ГЭБ у новорожденных, перенесших острую асфиксию, и у новорожденных, подвергшихся воздействию смешанной гипоксии.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Для комплексного морфологического исследования изучено 36 случаев гибели новорожденных, погибших на протяжении первого месяца жизни от острой асфиксии, а также 53 случая гибели новорожденных со смешанной гипоксией. Для исследования патологических процессов повреждения ГЭБ

в динамике в обеих группах новорожденные были распределены следующим образом: умершие в первые сутки после рождения; умершие в интервале 1 – 4-е сутки жизни; умершие в интервале 4 – 7-е сутки; прожившие более 7-ми суток и погибшие на протяжении первого месяца жизни.

После извлечения головного мозга (ГМ) из черепной коробки он во всех исследуемых случаях взвешивался. Для морфологического исследования во время аутопсии у плодов и новорожденных брались кусочки головного мозга в зоне расположения глиального паравентрикулярного матрикса (стенка боковых желудочков) в области проекции центральной извилины. Кусочки мозга симметрично брались из правого и левого полушарий. После 72-х часов фиксации в растворе нейтрального формалина кусочки мозга подвергались стандартной парафиновой проводке. Из приготовленных таким образом блоков делались серийные срезы толщиной 4-5 x 10<sup>-6</sup>м, которые окрашивались гематоксилином и эозином. На микроскопе Olympus BX-41 с использованием программ Olympus DP-soft и Microsoft-Excel производился подсчет удельного веса сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) и удельного веса периваскулярного экстравазата (ПЭВ). Весь полученный в ходе исследования цифровой массив данных обрабатывался методами математической статистики с использованием формул вариационного и альтернативного анализов [5, 7].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Анализируя изменение массы головного мозга новорожденных, погибших на протяжении первого месяца постнатального онтогенеза, необходимо отметить, что она достаточно сильно варьирует (табл. 1). Так наибольшая масса ГМ и в той и в другой группе регистрируется у умерших на протяжении первого часа жизни, а также у погибших на 4-е – 7-е сутки жизни. Подобные колебания массы ГМ обусловлены вазогенным отеком мозга [8], который в эти сроки у ново-



рожденных максимален, что, по-видимому, обусловлено наибольшей проницаемостью ГЭБ в это время, о чем свидетельствуют данные морфометрических исследований, приведенные ниже.

О степени выраженности отека можно судить по соотношению между массой тела и массой головного мозга (табл. 1). Чем меньше данное соотношение, тем более выражен отек. Как видим, более отек выражен в группе новорожденных, которые были выношены в условиях хронической в/у гипоксии (группа смешанной гипоксии).

Таблица 1

**Средняя масса головного мозга и соотношение ее со средней массой тела у новорожденных в различные сроки постнатального онтогенеза**

Длительность постнатального периода	Острая асфиксия		Смешанная гипоксия	
	Средняя масса ГМ (в кг)	Соотношение массы тела и массы ГМ	Средняя масса ГМ (в кг)	Соотношение массы тела и массы ГМ
До 1 часа	417,3±22,9	6,5	435,8±26,8	5,93
1 – 24 часа	377,4±33,1	7,7	356,4±37,5	7,67
1 – 4 суток	334,3±27,2	8,2	327,7±25,6	8,58
4 – 7 суток	385,7±29,4	7,3	410,4±31,5	7,22
Более 7 суток	337,5±37,9	9,2	354,3±34,4	8,80

\* - вероятность разницы двух средних в соседних сроках гестации достоверна;

^ - вероятность разницы двух средних достоверна между группой острой асфиксии и смешанной.

В экспериментах на животных, а также на секционном материале взрослых изучены стадии постаноксического изменения мозгового кровотока. Согласно этим данным степень перфузии мозга в постаноксическом периоде отличается очаговостью и определенной стадийностью [1, 4, 6]. Тотчас же после аноксии наступает стадия первичной гипоперфузии, которую сменяет стадия первичной гиперперфузии. После этого наступает стадия относительного восстановления мозгового кровотока, а затем стадия отсроченной или вторичной гиперперфузии. Последняя сменяется стадией вторичной гипоперфузии. Завершающей стадией является стадия окончательного восстановления мозгового кровотока. Хотя необходимо

отметить, что после тяжелых аноксических повреждений полное восстановление проходимости сосудов мозга не наступает даже спустя несколько месяцев после повреждающего воздействия. Аналогичную стадийность мы наблюдаем и в обеих исследуемых группах новорожденных, о чем свидетельствуют результаты изменения удельного веса МЦР на разных этапах раннего постнатального онтогенеза (табл. 2).

У новорожденных погибших постнатально через 1 час после рождения мы регистрируем преимущественно полнокровие сосудов МЦР, а следовательно стадию первичной гиперперфузии. Как видим, в дальнейшем в обеих группах в течение первых суток жизни происходит относительная нормализация мозгового кровотока. В промежутке между 1-ми и 4-ми сутками жизни регистрируется вторичная гипоперфузия, а после 4-х суток – вторая волна гиперемии. После 7-х суток начинается восстановление проходимости МЦР. Для оценки степени гипо- или гиперперфузии мы взяли окончательные показатели удельного веса МЦР в обеих группах (у новорожденных, погибших после 7-х суток на протяжении первого месяца постнатального онтогенеза) за 100 % и пересчитали по отношению к конечным данным все предшествующие показатели (табл. 3).

При подобном пересчете становится явно видно, что у новорожденных из группы смешанной гипоксии как степень гиперемии, так и особенно степень гипоперфузии выражены гораздо сильнее. Таким образом, мозговой кровоток на уровне МЦР у новорожденных, выношенных в условиях хронической в/у гипоксии, в постаноксическом периоде страдает сильнее.

Наличие периваскулярного экстравазата на всех этапах раннего постнатального онтогенеза в обеих группах говорит о прорыве ГЭБ в результате острого асфиктического воздействия. Однако степень проницаемости ГЭБ в двух исследуемых группах различна, о чем можно судить по соотношению МЦР/ПЭВ (табл. 2). Как видим данное соотношение практически одинаково у новорожденных обеих исследуемых групп только в сроки жизни 1 – 4 суток, т.е. в фазу вторичной отсроченной гипоперфузии. На пике гиперемии и в стадии восстановления мозгового кровотока

Таблица 2

**Удельный вес микроциркуляторного русла, перикапиллярного экстравазата и их соотношение в зоне паравентрикулярного глиального матрикса в головном мозге новорожденных на различных этапах раннего постнатального онтогенеза**

Длительность постнатального периода	Острая асфиксия			Смешанная гипоксия		
	Удельный объем (в %)					
	МЦР	ПЭВ	МЦР/ПЭВ	МЦР	ПЭВ	МЦР/ПЭВ
До 1 часа	9,24±2,90	13,13±3,38	1:1,42	7,74±2,67	13,15±3,38	1:1,70
1 – 24 часа	8,56±2,80	14,15±3,49	1:1,65	6,96±2,54	12,87±3,35	1:1,85
1 – 4 суток	4,51±2,08	6,37±2,44	1:1,41	2,88±1,67	4,07±1,98	1:1,41
4 – 7 суток	7,84±2,69	12,55±3,31	1:1,60	6,77±2,51	9,84±2,98	1:1,80
Более 7 суток	6,55±2,47	8,71±2,82	1:1,33	5,35±2,25	8,56±2,80	1:1,61

\* - вероятность разницы двух средних в соседних сроках гестации достоверна;

^ - вероятность разницы двух средних достоверна между группой острой асфиксии и смешанной.

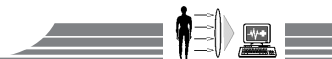


Таблица 3

Изменение удельного веса МЦР новорожденных по отношению к конечным показателям (последние взяты за 100 %)

Длительность постнатального периода	Острая асфиксия	Смешанная гипоксия
До 1 часа	141,07 %	144,67 %
1 – 24 часа	130,69 %	130,09 %
1 – 4 суток	68,85 %	58,83 %
4 – 7 суток	119,69 %	126,54 %
Более 7 суток	100 %	100 %

степень проницаемости ГЭБ у потомков, подвергшихся внутриутробно воздействию хронической в/у гипоксии, гораздо выше, чем у новорожденных, выношенных в условиях физиологически протекающей беременности.

### ВЫВОДЫ

У новорожденных, выношенных в условиях хронической внутриутробной гипоксии проницаемость гемато-энцефалического барьера, обусловленная воздействием острой интранатальной асфиксии, выражена сильнее. Это приводит к возникновению более тяжелого отека головного мозга и, как следствие, к формированию более грубого органического поражения головного мозга в дальнейшем постнатальном онтогенезе.

#### Сведения об авторах:

Кихтенко Елена Валерьевна, к. мед. н., доцент, докторант кафедры патологической анатомии Харьковского национального медицинского университета.

Адрес для переписки: 61022, Харьков, пр. Ленина, 4. Харьковский государственный медицинский университет. Приемная комиссия. Кихтенко Е.В.

Контактные телефоны: 8 (057) 707-73-28, 707-73-33, м. 80673045870

E-mail: kihtenko@ukr.net

Сравнительный анализ патологических изменений гемато-энцефалического барьера новорожденных, перенесших интранатальную асфиксию, и новорожденных, подвергшихся воздействию смешанной гипоксии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гурвич А.М. Сущность и основные механизмы возникновения постреанимационной патологии мозга // Патол. физиология и эксперимент. терапия. – 1987, №3. – С. 14-18.

2. Отеллин В.А., Хожай Л.И., Гилерович О.Г., Коржевский Д.Е. и соавт. Повреждающие воздействия в критические периоды пренатального онтогенеза как фактор, модифицирующий структурное развитие головного мозга и поведенческие реакции после рождения // Вестн. РАМН. – 2002, №12, - С. 32-35.

3. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. Руководство для врачей. В 2 т. Т. 1. / Под ред. Т.Е. Ивановской, Л.В. Леоновой. – М.: Медицина, 1989. – 384 с.

4. Постреанимационные энцефалопатии: особенности морфогенеза и патологоанатомической диагностики // Метод. рекомендации под ред. Туманского В.А., Визира В.А., Тертишного С.И., Гремичко А.В., Алексеевой А.Н. – Запорожье, 1994. – 44 с.

5. Райскина М.Е., Аялене Д.М. Статистическая обработка медицинских данных. – Вильнюс: Моклас, 1989. – 101 с.

6. Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеевой Г.В. Постаноксическая энцефалопатия. Омск: Омская областная типография, 1999. – 446 с.

7. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. – 256 с.

8. Nohara A., Yusa T. Reversibility in blood-brain barrier, microcirculation and hysthology in rat brain decompression // Undersea Hyperb. Med. – 1997, № 1. – V. 24. – P. 15-21.