

Е.В. Кихтенко

## Патологическая анатомия гемато-энцефалического барьера головного мозга новорожденных, перенесших интранатальную асфиксию, на ранних этапах постнатального онтогенеза

Харьковский национальный медицинский университет

**Ключевые слова:** интранатальная асфиксия, гемато-энцефалический барьер, головной мозг, новорожденный.

На 36 случаях аутопсии новорожденных, перенесших интранатальную асфиксию и погибших на различных этапах раннего постнатального онтогенеза, изучены морфологические проявления повреждения различных компонентов гемато-энцефалического барьера.

### Патологічна анатомія гемато-енцефалічного бар'єра головного мозку новонароджених, що перенесли інтранатальну асфіксію, на ранніх етапах постнатального онтогенезу

О.В. Кихтенко

На 36 випадках аутопсії новонароджених, що перенесли інтранатальну асфіксію та загинули на різних етапах раннього постнатального онтогенезу, вивчено морфологічні прояви ушкодження різноманітних компонентів гемато-енцефалічного бар'єра.

**Ключові слова:** інтранатальна асфіксія, гемато-енцефалічний бар'єр, головний мозок, новонароджений.

*Патологія.* – 2009. – Т.6, №2. – С. 63-65

### Pathological anatomy of blood-brain barrier in newborns with intranatal hypoxia at early stages of postnatal ontogenesis

E.V. Kikhthenko

Morphological manifestations of lesions of different portions of the blood-brain barrier were studied using 36 cases of autopsy of newborns with intranatal asphyxia who died at different stages of early post-natal ontogenesis.

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

*Pathologia.* 2009; 6(2): 63-65

Острая асфиксия, возникающая интранатально (в период родов), занимает одно из центральных мест среди патологических состояний новорожденных, приводящих к формированию энцефалопатии в дальнейшем постнатальном онтогенезе. Частота возникновения асфиктических интранатальных состояний высокая, но по данным различных авторов колеблется в широких пределах (от 40 до 70 %) [5, 6]. Одной из основных причин смерти новорожденных, а также формирования энцефалопатии при асфиксии является остро развивающийся вазогенный отек вещества мозга, обусловленный прорывом гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) [9]. Сведения о морфологических изменениях компонентов ГЭБ в литературе скудны и несистематизированы.

**Целью** данного исследования явилось изучение компонентов ГЭБ головного мозга новорожденных, перенесших интранатальную асфиксию на различных этапах раннего постнатального онтогенеза.

**Материал и методы исследования.** Исследование проведено на 36 случаях аутопсии новорожденных, перенесших асфиксию в родах и погибших на протяжении первого месяца жизни. Для изучения динамики изменений ГЭБ все исследуемые новорожденные были разделены следующим образом: погибшие на протяжении первых суток жизни – 10 случаев, погибшие в интервале 1 – 4-ро суток – 8 случаев, погибшие в интервале 4 – 7-ро суток – также 8 случаев наблюдений и прожившие более 7-ми суток и умершие на протяжении первого месяца жизни – 6 случаев наблюдений.

Для морфологического исследования во время ау-

топсии брались кусочки мозга в зоне залегания глиального паравентрикулярного матрикса и фиксировались в растворе нейтрального формалина, после чего они подвергались стандартной парафиновой проводке. Выбор взятия материала именно в этой зоне обусловлен двумя причинами. Во-первых, эта зона является одной из наиболее чувствительных зон мозга к гипоксии [12], во-вторых – в этой зоне во внутриутробном периоде и на ранних этапах постнатального онтогенеза происходит формирование глиального аппарата мозга [11]. Из приготовленных таким образом блоков изготавливались серийные срезы толщиной 4-5  $\times 10^{-6}$  м, которые окрашивались методом Фельгена-Россенбека. Изучение микропрепаратов проводилось на микроскопе Olympus VX-41. Определяли удельный вес сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) и периваскулярного экстравазата (ПЭВ) на препаратах окрашенных гематоксилином с эозином; среднюю толщину базальных мембран капилляров на препаратах, окрашенных методом PAS-реакции; оптическую плотность ДНК ядер эндотелиоцитов капилляров на препаратах, окрашенных методом Фельгена-Россенбека, а также оптическую плотность РНК цитоплазмы эндотелиальных клеток на препаратах, окрашенных по Браше. Весь полученный цифровой массив данных подвергался статистической обработке с использованием программы Microsoft-Excel и формул вариационного и альтернативного анализов [8, 10].

**Результаты исследования и их обсуждение.** На препаратах, окрашенных по Кахалю, выявляется, что в астроцитах уже с 24 часов после рождения определяются

признаки клазматодендроза [7, 9] и гибели, как путем некроза, так и путем апоптоза [1, 2, 3]. Максимум процессы клеточной гибели в астроцитах достигают на 1 – 4-е сутки, однако регистрируются на протяжении всего первого месяца жизни. С 1 – 4-х суток в астроцитах появляются признаки периваскулярной пролиферации. В олигодендроцитах в эти же сроки обнаруживаются явления коагуляционного некроза, позже (на 4 – 7-е сутки) – феномен сателлитоза нейронов. Микроглиоциты с 1 – 4-х суток немного увеличиваются, к 4 – 7-м суткам видно, что они активно осуществляют фагоцитарные функции.

Состояние микроциркуляторного мозгового кровотока в разные сроки различно. Имеется определенная стадийность, мозаичность и очаговость [4, 7, 9]. Из данных, приведенных в *таблице 1*, видно, что у новорожденных, погибших на протяжении первых 60 мин. жизни регистрируется первичная гиперперфузия, которая к 1 – 4-м суткам сменяется отсроченной (вторичной) гипоперфузией, за которой следует вторая волна гиперперфузии (на 4–7-е сутки). После 7-х суток начинается стадия восстановления мозгового кровотока, которая, однако, не завершается к концу первого месяца жизни.

Таблица 1

**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 | Удельный объем (в %)            |                                     | МЦР/ПЭВ |
|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---------|
|                                     | микроциркуляторного русла (МЦР) | периваскулярного экстравазата (ПЭВ) |         |
| Не более 1 часа                     | 9,24±2,90                       | 13,13±3,38                          | 1:1,42  |
| 1 – 24 часа                         | 8,56±2,80                       | 14,15±3,49                          | 1:1,65  |
| 1 – 4 суток                         | 4,51±2,08                       | 6,37±2,44                           | 1:1,41  |
| 4 – 7 суток                         | 7,84±2,69                       | 12,55±3,31                          | 1:1,60  |
| Более 7 суток                       | 6,55±2,47                       | 8,71±2,82                           | 1:1,33  |

\* – вероятность разницы двух средних в соседние сроки постнатального онтогенеза достоверна.

Таблица 2

**Оптическая плотность ДНК в ядрах и РНК в цитоплазме эндотелиоцитов капилляров мозга новорожденных, погибших на различных этапах раннего постнатального онтогенеза**

| Длительность постнатального периода | Оптическая плотность (в усл.ед.) |                     |
|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------|
|                                     | ДНК ядер                         | РНК цитоплазмы      |
| Не более 1 часа                     | 0,0799±0,0027                    | 0,517±0,016         |
| 1 – 24 часа                         | 0,0775±0,0025                    | 0,521±0,016         |
| 1 – 4 суток                         | <b>0,0747±0,0023</b>             | <b>0,533±0,017</b>  |
| 4 – 7 суток                         | <b>0,0633±0,0017*</b>            | <b>0,631±0,019*</b> |
| Более 7 суток                       | 0,0649±0,0019                    | 0,647±0,018         |

\* – вероятность разницы двух средних в соседние сроки постнатального онтогенеза достоверна.

Таблица 3

**Средняя толщина базальных мембран капилляров мозга новорожденных на различных этапах постнатального онтогенеза**

| Длительность постнатального периода | Толщина базальной мембраны (в м ×10 <sup>-12</sup> ) |
|-------------------------------------|--|
| Не более 1 часа                     | 0,0476±0,0015  |
| 1 – 24 часа                         | 0,0480±0,0016  |
| 1 – 4 суток                         | 0,0491±0,0018  |
| 4 – 7 суток                         | 0,0501±0,0017  |
| Более 7 суток                       | 0,0577±0,0019*                                       |

\* – вероятность разницы двух средних в соседние сроки постнатального онтогенеза достоверна.

К 1–4-м суткам эндотелий микрососудов десквамируется, с 4–7-х суток начинается восстановление эндотелиальной выстилки за счет пролиферации сохранившихся эндотелиоцитов, о чем свидетельствуют данные изменения оптической плотности ДНК ядер и РНК цитоплазмы эндотелиоцитов (табл. 2). В эти же сроки наряду с облитерированными капиллярами начинают появляться зоны неангиогенеза.

Кроме этого, у новорожденных проживших более 7-ми суток, выявляется утолщение базальных мембран капилляров (табл. 3), что говорит о склерозировании сосудистой стенки.

#### **Выводы**

Таким образом, можно констатировать, что при асфиксическом повреждении мозга новорожденного страдают все компоненты ГЭБ – макроглия, базальная мембрана капилляров, их эндотелиальная выстилка.

Изменения мозгового кровотока обладают определенной стадийностью и мозаичностью.

Уже с 4-х суток жизни наряду с деструктивными процессами в ГЭБ выявляются признаки начинающегося восстановления. Однако, полного восстановления структур ГЭБ не происходит к концу первого месяца постнатального онтогенеза.

#### **Литература**

1. Бахов Н.И., Майчук Ю.Ф., Корнев А.В. Концепция апоптоза // Иммунология. – 1997. – №3. – С. 62–64.
2. Бедушкина Н.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы патологии апоптоза // Архив патологии. – 2001. – №1. – С.51–60.
3. Бойчук С.В., Мустафин И.Г., Фассахов Р.С. Апоптоз:

характеристика, методы изучения и его роль в патогенезе atopических заболеваний // Казанский медицинский журнал. – 2000. – №3. – С.217–222.

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

5. 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.

6. 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.

7. 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.

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

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

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

11. Хэм А., Кормак Д. Гистология в пяти томах. – Том 3. – М.: Мир, 1983. – 237 с.

12. Шабалов Н.П. Неонатология. В 2 т. Т. 1. – Москва: МЕДпресс-инфо, 2006. – 607с.

#### **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.

Тел.: 8 (057) 707-73-28, 707-73-3; 380673045870.

E-mail: kihtenko@ukr.net