

# Neurochemical disorders at the hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns

Tamara Chuvakova<sup>1</sup>, Bekturgan Karin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of neonatology, National research center for maternal and child health of the corporate fund «УМС», Astana, Kazakhstan



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

J CLIN MED KAZ 2017; 3(45 SUPPL 3):141-144

**Corresponding author:** Чувакова Тамара Курмангалиевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФКФ «УМС» ННЦМД, г. Астана, пр. Туран 32, 010000, моб. телефон +7 701 999 68 80, электронный адрес: ch.tamara@mail.ru.

## ABSTRACT

The article presents an image of the modern interpretation of the pathogenesis of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns, which later develops an understanding of the direction of therapeutic effects that provide a neuroprotective effect in a particular phase of the pathological process.

**Key words:** energy insufficiency, excitotoxicity, neuroprotection, hypothermia.

## ТҰЖЫРЫМДАМА

**ЖАҢА ТУЫЛҒАН НӘРЕСТЕЛЕРДЕГІ ГИПОКСИЯ-ИШЕМИЯЛЫҚ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ КЕЗІНДЕГІ НЕЙРОХИМИЯЛЫҚ БҰЗЫЛЫСТАР**  
Шуакова Т.К.<sup>1</sup>, Карин Б.Т.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Неонатология бөлімі, «УМС» корпоративтік қорының Ана мен бала ұлттық ғылыми орталығы, Астана, Қазақстан

Мақалада жаңа туылған нәрестелердегі гипоксия-ишемиялық энцефалопатияның патогенезінің заманауи түсіндірмесі бейнеленген, бұл патологиялық үдерістің белгілі бір кезеңінде нейропротекторлық әсерді қамтамасыз ететін терапиялық әсерлерін басқаруға мүмкіндік береді.

**Маңызды сөздер:** энергетикалық жетіспеушілік, эксайтоксиді, нейропротекция, гипотермия.

## РЕЗЮМЕ

**НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**  
Чувакова Т.К., Карин Б.Т.

<sup>1</sup> Отдел неонатологии, Национальный научный центр материнства и детства корпоративного фонда «УМС», г. Астана, Казахстан

В статье представлен обзор современной трактовки патогенеза гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных, позволяющей понять направленность лечебных воздействий, обеспечивающих нейропротективный эффект в определенной фазе патологического процесса.

**Ключевые слова:** энергетическая недостаточность, эксайтоксичность, нейропротекция, гипотермия.

## Введение

В докладе ВОЗ о состоянии здоровья в мире указывается, что асфиксия в родах является причиной 23% всех неонатальных летальных исходов. Кроме того, каждый год у 1 миллиона выживших новорожденных диагностированной асфиксией в родах высок риск развития церебрально-паралича, задержки умственного развития, затруднения в освоении навыков и прочие признаки инвалидности [1].

Следствием перенесенной перинатальной асфиксии является гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ), при которой повреждение головного мозга плода и новорожденного вызвано дефицитом кислорода в крови (гипоксемия) и слабой перфузией (ишемия) достаточной силы и продолжительности, чтобы привести к функциональным и биохимическим изменениям (активация анаэробного гликолиза, развитие лактатацидоза) и тяжелым нарушениям энергетического обмена. Оба основных механизма патогенеза ГИЭ связаны с

двумя фазами патологических событий – первичной и вторичной энергетической недостаточностью, основанных на особенностях состояния энергетики мозга [2-4].

Внедрение в практику неонатологов новых технологий ухода и принципов интенсивной терапии позволило значительно снизить перинатальную и неонатальную смертность, однако это не повлияло на улучшение неврологического здоровья новорожденных, перенесших ГИЭ.

За последние 15 лет разработаны терапевтические подходы, целью которых является блокировка либо ослабление одного или нескольких компонентов каскада событий, запускаемых гипоксией/ишемией, которые вносят свой вклад в повреждение головного мозга.

Цель данной публикации — дать обзор современной трактовки патогенеза гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных, что позволит понять направленность лечебных воздействий, обеспечивающих нейропротективный эффект в определенной фазе

патологического процесса.

Первоначально перинатальная гипоксия/асфиксия вызывает гипоксемию и гиперкапнию, что является важным и мощным стимулом, увеличивающим мозговой кровоток, и, следовательно, доставку кислорода к мозгу. Для поддержания мозгового кровотока происходит перераспределение гемодинамики с увеличением кровоснабжения сердца и головного мозга за счет подъема АД вследствие повышенного выброса адреналина и норадреналина (катехоламиновый всплеск) [5-6]. Глюкоза и кислород являются основными субстратами питания мозга. Нейроны коры не имеют запасов глюкозы и потребляют ее непосредственно из крови, поэтому они весьма чувствительны к гипогликемии и гипоксии.

Дальнейшее сохранение гиперкапнии и гипоксемии приводит к срыву ранних компенсаторных механизмов, к снижению артериального давления и скорости мозгового кровотока, что обуславливает уменьшение доставки кислорода и глюкозы в головной мозг. Мозговой кровоток снижается ниже критического уровня и развивается собственно гипоксия мозга, в результате которой возникает внутриклеточный энергетический кризис, ведущий к истощению энергетических запасов нервных клеток.

Нарастающая гипоксия ведёт к преобладанию более невыгодного энергетически, анаэробного гликолиза, следствием которого является снижение синтеза высокоэнергетических фосфатов, поставщиков энергии для нейрона — АТФ, креатинфосфата, происходит накопление молочной кислоты в клетке. Возникает лактацидоз, который в сочетании с нарастающей гипоксией вызывает расстройство электролитного баланса нервных и глиальных клеток: выход ионов  $K^+$  из клетки во внеклеточное пространство и перемещение ионов  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  и воды в клетку, что вызывает отек и набухание нейронов (цитотоксический отек), подавляется их возбудимость и снижается способность к проведению нервных импульсов [6-7].

Норадреналин, выделение которого при гипоксии вначале резко возрастает, активирует аденилатциклазную систему, стимулирующую образование аденозинмонофосфата (АМФ), что вызывает увеличение энергетического дефицита и приток ионов  $Ca^{2+}$  в нервные клетки.

В условиях нарастающего энергодефицита происходит дальнейшее угнетение синтеза РНК, протеинов, фосфолипидов, а также нейротрансмиттеров. Угнетение синтеза нейротрансмиттеров нарушает связи между нейронами и углубляет метаболические нарушения в них.

Гипоксия/ишемия в течение определенного промежутка времени являются обратимыми процессами [рис.1]. Первичная энергетическая недостаточность может разрешиться (например, на фоне нормализации газового состава крови и гемодинамики у детей с острой асфиксией в родах после успешно проведенной реанимации). Но при хронизации процесса вслед за первичной может последовать вторичная энергетическая недостаточность, приводящая к дезинтеграции и дезорганизации деятельности мозга.

Реперфузионные нарушения – вторая составляющая в возникновении повреждения мозга, когда после начальной фазы, наступает новая стадия повреждения нейронов, характеризующаяся апоптозом (программируемой клеточной смертью), иначе известная, как “отсроченное повреждение”. Эта фаза может длиться от нескольких дней до нескольких недель.

Переход на анаэробный гликолиз, недостаточность

$Na^+$ - и  $K^+$ -зависимой АТФазы ведёт к деполяризации пресинаптических нейронов и увеличению выброса в постсинаптическую щель аминокислоты глутамат, обладающую свойствами возбуждающего нейромедиатора. Кроме того, нарастающий лактацидоз блокирует обратный захват глутамата. Таким образом, происходит накопление возбуждающего нейромедиатора в межклеточном пространстве, что ведёт к развитию «глутаматной эксайтотоксичности», т.е. возбуждению клеток глутаматом. Последний воздействует на нейронные рецепторы N-метил – D-аспартат (NMDA – рецепторы), контролируемые кальциевые каналы. Их перевозбуждение приводит к «шоковому» раскрытию ионных кальциевых каналов и дополнительному избыточному притоку ионов  $Ca^{2+}$  из межклеточного пространства в нейроны и его накоплению. Норадреналин, выделение которого при гипоксии вначале резко возрастает, активирует аденилатциклазную систему, стимулирующую образование аденозинмонофосфата (АМФ), что вызывает увеличение энергетического дефицита и приток ионов  $Ca^{2+}$  в нервные клетки.

Избыточное внутриклеточное накопление ионов  $Ca^{2+}$  ведёт к активации внутриклеточных ферментов: липазы, протеазы, эндонуклеазы, фосфолипазы и превалированию катаболических процессов в нервной клетке. Под влиянием фосфолипаз происходит распад фосфолипидных комплексов в мембранах митохондрий, внутриклеточных органеллах (лизосомах) и в наружной мембране. Распад их усиливает перекисное окисление липидов (ПОЛ). Конечными продуктами ПОЛ являются: малоновый диальдегид, ненасыщенные жирные кислоты (особенно арахидоновая) и свободные радикалы кислорода. Свободные радикалы повреждают эндотелий капилляров, активируются тромбоциты, усиливают агрегацию тромбоцитов и коагуляционные сдвиги гемостаза, ишемия прогрессирует [8-9].

При усиленном ПОЛ образуется чрезмерное количество перекисей и продуктов свободнорадикального окисления токсически действующих на клеточные структуры, белки, нуклеиновые кислоты и на мембраны, в которых образуются микродефекты. Эти процессы усиливаются возросшим гидролизом фосфолипидов, вследствие чего происходит значительное образование свободных жирных кислот (СЖК) из фосфолипидов нейрональных мембран. Накопление СЖК в клетке ведет к дальнейшему повреждению внутренних и внешних мембран нейрона и внутриклеточных органелл (в частности, митохондрий), что обуславливает нарушение деятельности митохондрий и возникновение вторичного энергетического дефицита [10].

Активированные нарастающей гипоксией клетки микроглии синтезируют потенциально нейротоксические факторы: провоспалительные цитокины (интерлейкины 1,6,8), факторы некроза опухоли, лиганды для глутаматного NMDA-рецепторного комплекса, протеазы, супероксидный анион и др. Возбуждение NMDA-рецепторов приводит к активации фермента NO-синтазы, участвующей в образовании окиси азота (NO) из аргинина. Вследствие повышения  $Ca^{2+}$ -активируемой активности NO-синтазы образуется значительное количество NO, что рассматривается как одно из ключевых звеньев в механизме гибели нейронов. NO, обладая свободно радикальными свойствами, в комбинации с супероксидными радикалами формирует токсический пероксинитрит, который распадаясь, дает гидроксильный радикал ( $OH\cdot$ ) и свободный  $NO_2$ -радикал, который во много раз активнее, чем сама NO. Окись азота выделяется

из нейрона и действует токсически на соседние нейроны, вовлекая их в патологический процесс.

Разрушение фосфолипидного комплекса нервных клеток ведёт к выработке антител к ним. Выброс противовоспалительных и вазоактивных веществ из ишемизированной ткани мозга приводит к проникновению нейроспецифических белков в кровь, что влечёт к развитию аутоиммунной реакции и выработке антител к нервной ткани, запускается генетически запрограммированный механизм гибели клеток. Серьезность повреждения мозга в этой фазе хорошо коррелирует с тяжестью неврологических и познавательных нарушений при отдаленном наблюдении [8].

Таким образом, изложенные данные о внутриклеточных процессах, возникающих в нейроне после ишемии мозга, глутаматного удара, свидетельствуют о том, что эти патогенные воздействия являются триггерными механизмами запуска комплекса патогенетически связанных процессов, которые, в конце концов, приводят к гибели нейрона. На отдаленных стадиях патологического процесса, вызванных патогенным воздействием гипоксемии/ишемии, при его хронизации появляется новый комплекс вторичных изменений в мозге: дегенеративно-дистрофические процессы, нарушения ферментных систем, повреждения внутриклеточных органелл, сосудистые изменения, образование антител к мозговой ткани, аутоиммунная агрессия. Эти процессы приводят не только к гибели нейронов, но и к дезинтеграции и дезорганизации деятельности мозга, они составляют патогенетическую основу постишемической энцефалопатии.

Интервал между первичной и вторичной энергетической недостаточностью представляет латентную фазу, которая соответствует терапевтическому «окну». Экспериментальные исследования на животных показали, что начало лечения в латентную фазу дает хорошие результаты в плане уменьшения повреждения головного мозга, что подтвердило наличие терапевтического «окна» [11-13]. Продолжительность терапевтического «окна» у почти доношенного плода овцы составляет приблизительно 6 часов, что было продемонстрировано при проведении нейропротекции с помощью гипотермии головного мозга, которую начинали через различные интервалы времени после ишемии мозга [11-13]. Продолжительность терапевтического «окна» зависит от режима гипотермии (времени начала, длительности и степени) [14-16]. Клинические проявления ГИЭ не дают ответа на вопрос, когда завершаются биохимические нарушения в головном мозге новорожденного, вызванные первичной энергетической недостаточностью, или, когда началась латентная фаза. Следовательно, в настоящее время нет клинически доступных маркеров, которые коррелируют с энергетическим состоянием головного мозга.

Необходимо отметить, что ранний (сразу после рождения) цитотоксический отек мозга, механизм которого описан выше, на фоне нормализации газового состава крови и гемодинамики у детей с острой асфиксией в родах самостоятельно, (без медикаментозного лечения) разрешается в первые часы жизни. У детей же с асфиксией в родах, развившейся на фоне хронической внутриутробной гипоксии или при сохранившейся на 5-й минуте после рождения оценке по шкале Апгар 3 балла и менее, интенсивность мозгового кровотока остается существенно сниженной как в связи с его не восстановлением из-за повышенного сосудистого сопротивления мозга, так и

в результате более низкого системного давления. Это, в сочетании с тяжелым метаболическим ацидозом (рН менее 7,0, ВЕ менее – 12 ммоль/л), описанными выше метаболическими нарушениями приводит к развитию второй стадии отека мозга – вазогенному отеку, опуханию мозга (рис.1).

Ранее терапия новорожденных с ГИЭ ограничивалась проведением поддерживающей интенсивной терапии: коррекция гемодинамических, респираторных и метаболических нарушений, лечение судорог (если они были) и др. Такой подход в лечении не нацелен на



Рисунок 1 - Последствия гипоксии/ишемии в различные фазы энергетической недостаточности.

На рис.1 показано, что первичная энергетическая недостаточность может разрешиться (например, на фоне нормализации газового состава крови и гемодинамики у детей с острой асфиксией в родах после успешно проведенной реанимации), но за ней может последовать вторичная энергетическая недостаточность, приводящая к дезинтеграции и дезорганизации деятельности мозга

компоненты патофизиологической последовательности событий, ведущих к поражению головного мозга вследствие гипоксии/ишемии, а направлен на профилактику вторичных воздействий.

В настоящее время единственным методом, относительно широко используемым у детей, перенесших умеренную (среднетяжелую) и тяжелую асфиксию в родах, является контролируемая индуцированная гипотермия. Это прототип неспецифической нейропротекции, которая влияет на многочисленные процессы, ведущие к гипоксически-ишемическому повреждению головного мозга. Согласно результатам многоцентровых рандомизированных исследований метод доказал свою безопасность и эффективность.

Суть методики заключается в создании гипотермического воздействия (снижение центральной температуры тела новорожденного до 33,5-34,50С), позволяющего прервать вторую фазу гипоксически-ишемического повреждения и снизить количество погибших клеток в результате вторичного энергетического дефицита/апоптоза. Принципиальным моментом является начало гипотермии в первые 6 часов после рождения, соответствующее терапевтическому «окну».

## Литература:

1. «Evropejskoe zdorov'e dlja vseh» (European health for all) Copenhagen, WHO Regional Office for Europe (<http://data.euro.who.int/hfadb>, accessed 23 March 2014).
2. American College of Obstetricians and Gynecologists and American Academy of Pediatrics: Background. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy: Defining the Pathogenesis and Pathophysiology. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists Distribution Center; 2003:1-11.
3. Task Force American College of Obstetricians and Gynecologists and The American Academy of Pediatrics. Neonatal encephalopathy and CP. Defining the pathogenesis and pathophysiology. Washington DC: ACOG. 2003.
4. Volpe JJ, Neurology of the Newborn, 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008.
5. Lorek A, Takei Y and Cady EB, et al. Delayed ("secondary") cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res.* 1994; 36: 699-706.
6. Laptok AR, Corbett RJ and Arencibia-Mireles O, et al.: Glucose-associated alterations in ischemic brain metabolism of neonatal piglets. *Stroke.* 1992; 23:1504-1511.
7. Johnston MV, Trescher WH, Ishida A, et al.: Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatr Res.* 2001; 49: 735-741.
8. Fellman V and Raivio KO: Reperfusion injury as the mechanism of brain damage after perinatal asphyxia. *Pediatr Res.* 1997; 41: 599-606.
9. Liu XH, Kwon D and Schielke GP, et al.: Mice deficient in interleukin-1 converting enzyme are resistant to neonatal hypoxic-ischemic brain damage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999; 19:1099-1108.
10. Gluckman PD, Guan J and Williams C., et al.: Asphyxial brain injury: the role of the IJF system. *Mol Cell Endocrinol.* 1998; 140: 95-99.
11. Gunn AJ, Gunn TR and de Haan HH, et al.: Dramatic neuronal rescue with prolonged selective head cooling after ischemia in fetal lambs. *J Clin Invest.* 1997; 99:248-256.
12. Gunn AJ, Gunn TR and Gunning MI, et al.: Neuroprotection with prolonged head cooling started before post-ischemic seizures in fetal sheep. *Pediatrics.* 1998; 102: 1098-1106.
13. Gunn AJ, Bennet L and Gunning MI, et al.: Cerebral hypothermia is not neuroprotective when started after post-ischemic seizures in fetal sheep. 1999; 46: 274-280.
14. Carroll M and Beek O: Protection against hippocampal CA1 cell loss by post-ischemic hypothermia is dependent on delay of initiation and duration. *Metab Brain Dis.* 7:1992; 45-50.
15. Colbourne F and Corbett D: Delayed and prolonged post-ischemic hypothermia is neuroprotective in the gerbil. *Brain Res.* 654:1994; 265-272.
16. Colbourne F and Corbett D: Delayed and prolonged post-ischemic hypothermia: a six-month survival study using behavioral and histological assessments of neuroprotection. *J Neurosci.* 15: 1995; 7250-7260.