

© Коллектив авторов, 2010

С.Б. Бережанская, Е.А. Лукьянова, Е.Я. Каушанская, Д.И. Созаева

БИОГЕННЫЕ АМИНЫ В ОЦЕНКЕ АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ

ФГУ «РНИИАП Росмедтехнологий», г. Ростов-на-Дону, РФ

У новорожденных с церебральной ишемией II–III степени изучены особенности катехоламинового обмена с позиций вегетативной регуляции и проведен анализ влияний медиаторного звена симпатической нервной системы на характер и тяжесть изменений функционального состояния центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. Определено, что уровень и соотношение биогенных аминов, играющих ключевую роль в формировании адаптационных возможностей жизненно важных систем организма, могут явиться информативными критериями в оценке прогноза тяжести поражения мозга, нарушений адаптационных возможностей организма новорожденного и выживаемости в экстремальных ситуациях.

Ключевые слова: новорожденные, церебральная ишемия, биогенные амины, катехоламиновый обмен, адаптация.

Authors studied peculiarities of catecholamine metabolism from the position of autonomic regulation in neonates with II–III degree of cerebral ischemia and analyzed influence of sympatic link mediators upon character and severity of changes in central nervous and cardiovascular systems. Examination showed that level and correlation of biogenic amines, which play key role in forming of adaptive capacity of main systems in organism, can be informative criteria in estimation of severity and prognosis of brain damage; of neonate's adaptive capacity and of his survival potential in extreme situations.

Key words: neonates, cerebral ischemia, biogenic amines, metabolism of catecholamine, adaptation.

Оценка состояния новорожденного в первые часы и дни жизни с помощью комплекса клинических симптомов является недостаточной для суждения об адаптационных резервах, реализация которых происходит через биохимические превращения веществ на различных уровнях клеточных субстанций.

Ишемия мозга сопровождается блокадой выведения нейрогормонов с неадекватным контролем выброса их в кровь, что приводит к нарушению нейроэндокринной реактивности, являющейся интегративным показателем функционального состояния организма и его адаптационных возможностей, и в этом аспекте определение моноаминов у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, представляет большой интерес, поскольку позволит вскрыть значимость

указанных медиаторов с позиции вегетативной регуляции [1–3].

Цель работы – провести анализ влияний медиаторного звена симпатической нервной системы на характер и тяжесть изменений функционального состояния ЦНС и адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы (ССС) новорожденных с церебральной ишемией (ЦИ).

Материалы и методы исследования

Обследованы в динамике 66 новорожденных с ЦИ II степени (34 – 1-я группа) и ЦИ III степени (32 – 2-я группа) в возрасте 8–14 и 15–28 дней.

Всем детям проводили комплексное обследование, включавшее изучение данных акушерско-гинекологического анамнеза матерей, анализ состояния детей при рождении, клинических проявлений поражения ЦНС,

Контактная информация:

Бережанская Софья Борисовна – д.м.н., проф., главный научный сотрудник педиатрического отдела ФГУ Ростовского НИИ акушерства и педиатрии «Росмедтехнологий»

Адрес: 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 43

Тел.: (8632) 34-39-22, E-mail: ele52140175@yandex.ru

Статья поступила 16.11.10, принята к печати 28.09.11.

вегетативных нарушений (ВН). Оценку функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) проводили на основании изучения показателей кардиоинтервалограммы (КИГ), определения уровня катехоламинов (КА): адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА), ДОФА в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе «Liquachrom». Для оценки ССС проводили ЭКГ на основе применения 12 общепринятых отведений на трехканальном кардиографе «Bioset-3000», кардиоскопию с помощью ультразвукового аппарата «Combi-son-320» фирмы «Kretztechni» (Австрия) с использованием секторального датчика с частотой 5 МГц.

Результаты и их обсуждение

Большинство из обследованных детей родились от женщин с отягощенным соматическим и акушерским анамнезом при осложненном течении беременности. Основные неврологические синдромы и симптомы при поступлении в отделение патологии новорожденных характеризовались не только степенью и уровнем поражения ЦНС, но и тяжестью общего состояния, зависевшего от сопутствующей патологии (сепсис – 3; респираторный дистресс синдром (РДС) – 11).

Закономерно, что именно во 2-й группе преобладали синдром общего угнетения (35,71%), судорожный синдром (14,28%), обусловленные не только гипоксией, ишемией мозга или деструктивными процессами вследствие ишемических инфарктов и внутричерепных кровоизлияний, но и метаболическими нарушениями на фоне РДС [4].

В структуре неврологической патологии обращено внимание на высокую частоту в обеих группах гипертензионного (65,38 и 61,9%) и гипертензионно-гидроцефального (34,61 и 38,09%) синдромов, подтвержденных изменениями со стороны глазного дна, ультразвуковыми и доплерографическими признаками внутричерепной гипертензии. В результате проведенных исследований четко определено, что практически уже в неонатальном периоде имели место вегето-висцеральные нарушения различной степени выраженности. Установлено, что среди клинических проявлений ВН в периоде новорожденности ведущими были желудочно-кишечные дисфункции, в числе которых наиболее часто отмечены синдромы срыгиваний (85,29 и 93,75%) и рвоты (11,76 и 25%), которые часто сочетались с диспепсическим синдромом (70,59 и 90,64%).

На втором месте по частоте встречаемости вегето-висцеральных нарушений были изменения со стороны ССС. Для детей 1-й группы наиболее характерными явились изменения цвета кожи в виде ее бледности (76,47%), периорального цианоза (73,52%), реже акроцианоза, проявляющихся после нагрузки (32,35%), «мраморного» рисунка кожи (76,47%), а также нарушение ритма сердечных сокращений (64,7%) в виде тахикардии,

реже систолический шум, лабильность артериального давления (АД) (29,41%). У детей 2-й группы изменение цвета кожи встречалось чаще в виде акро- и тотального цианоза (62,5 и 25%), нарушение ритма сердечных сокращений наблюдалось в 90,63% случаев и сочеталось с систолическим шумом различной интенсивности, лабильность АД была диагностирована почти в половине наблюдений (46,88%), нарушение микроциркуляции характеризовалось не только «мраморным» рисунком кожи, но и расширением сети подкожных венозных капилляров (18,75%).

Изучение состояния ВНС, на основании данных КИГ, позволило говорить об исключительно симпатической направленности исходного вегетативного тонуса (ИВТ) у обследованных новорожденных. Анализ индивидуальных показателей свидетельствовал о значительных колебаниях индекса напряжения (ИН), на фоне чего значительная часть новорожденных независимо от тяжести поражения ЦНС имела ИН, превышающий 1001 у.е. В связи с большим размахом колебаний ИН мы сочли целесообразным разделить детей по подгруппам в зависимости от уровня ИН: 1-я подгруппа – новорожденные с ИН от 200 до 500 у.е.; 2-я подгруппа – новорожденные с ИН от 501 до 1000 у.е.; 3-я подгруппа – новорожденные с ИН более 1001 у.е.

При анализе показателей КИГ в ответ на дозированную физическую нагрузку в группах обследованных новорожденных выявлены существенные различия, определившие и особенности вегетативной реактивности (ВР). Неблагоприятные показатели КИГ, особенно у новорожденных 3-й подгруппы 2-й группы, характеризовавшиеся преобладанием гиперсимпатикотонии тяжелой степени в сочетании с нарушениями ВР, свидетельствовали о перенапряжении и возможности срыва адаптационных механизмов, что обуславливалось тяжестью и уровнем поражения ЦНС. В подтверждение сказанного следует отметить, что дети, имевшие наиболее неблагоприятное течение раннего неонатального периода, обусловленного поражением ЦНС, вошли в 3-ю подгруппу 2-й группы. В процессе сохранения или развития в неонатальном периоде выраженного гипертензионного и особенно гипертензионно-гидроцефального синдромов в подавляющем числе также формировалась наиболее тяжелая гиперсимпатикотония, сочетавшаяся с гипер- или асимпатикотонической ВР.

Формирование комплекса ВН нельзя объяснить без учета изменений нейромедиаторного характера, поскольку именно на этом уровне происходит сопряжение регуляторной и эффекторной функций симпатикоадреналовой системы (САС) [5]. Проведенное изучение содержания А, НА и их предшественников в крови новорожденных подтвердило мнение об интенсивном катехола-

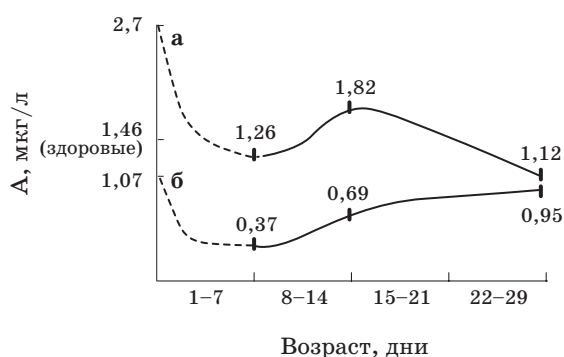


Рис. 1. Динамика уровня А в крови наблюдаемых новорожденных 1-й и 2-й групп.

Значение А в пуповинной крови здоровых новорожденных ($1,46 \pm 0,09$ мкг/л) по данным [6]; здесь и на рис. 2: а – 1-я группа, б – 2-я группа.

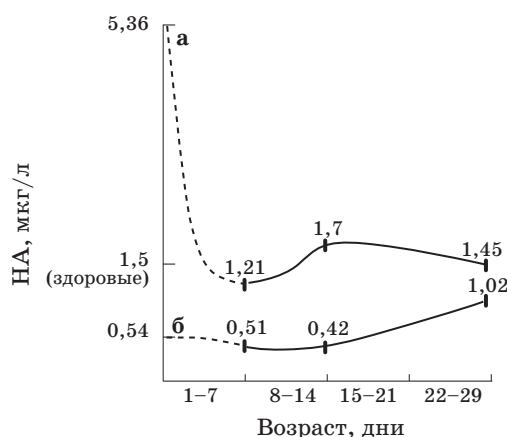


Рис. 2. Динамика уровня НА в крови наблюдаемых новорожденных 1-й и 2-й групп.

Значение НА в пуповинной крови здоровых новорожденных ($1,5 \pm 0,09$ мкг/л) по данным [6].

миновом обмене. При рассмотрении изучаемых параметров в динамике периода новорожденности с учетом тяжести поражения ЦНС выявлено, что у детей 1-й группы изменения уровня А представлены однокорбной кривой со значительным пиком на 2-й неделе жизни. В то время как во 2-й группе кривая нарастала с 0,37 мкг/л у новорожденных 1-й недели до 0,95 мкг/л после 15-го дня жизни (рис. 1).

Динамика уровня НА у детей 1-й группы после резкого падения концентрации в первые сутки жизни на протяжении неонатального периода была монотонна, в то время как уровень этого амина у новорожденных 2-й группы был достаточно низким в первые 2 недели, повышаясь в 2,5 раза во 2-й половине неонатального периода, однако не достигая уровня детей 1-й группы (рис. 2).

Обращено внимание, что у детей 1-й группы соотношение НА/А было близким к единице как в 1-ю, так и во 2-ю половину неонатального периода, что позволяет говорить о близкой степени активности адреналового и симпатического звеньев у большинства новорожденных этой группы. В первые 2 недели неонатального периода у детей 2-й группы преобладает активность симпатического отдела, о чем свидетельствует повышение среднестатистического значения коэффициента до $1,24 \pm 0,17$ и индивидуальных показателей от 1,65 до 2,73, что связано не только с более высокой концентрацией НА, но и с тенденцией к снижению А. В последующем на фоне более интенсивного повышения уровня НА (на 58,82%) по сравнению с А (на 37,68%) их соотношение все же смещалось в сторону повышения адреналового влияния (табл. 1).

На основании изучения показателей катехоламинового обмена установлены 4 варианта функционирования САС: вариант А – повышение уровня всех изучаемых показателей катехоламинового обмена; вариант В – снижение концентрации А и НА при повышенных показателях их предшественников; вариант С – повышение концентрации А и НА при сниженных показателях их предшественников; вариант D – снижение всех изучаемых показателей катехоламинового обмена.

В 1-й группе преобладали новорожденные, имевшие повышение уровня конечных метаболитов катехоламинового обмена (80%), во 2-й группе большинство детей имели низкие концентрации этих аминов и вошли в подгруппу В и D (табл. 2).

Снижение уровня предшественников и особенно тотальное падение уровня всех параметров САС свидетельствовали о глубоком нарушении катехоламинового обмена, что было более характерно для новорожденных 2-й группы. О дискоординации в катехоламиновом обмене на уровне

Таблица 1

Соотношения между КА в крови наблюдаемых новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию

Коэффициенты, M±m	1-я группа		2-я группа	
	8–14 дней	15–29 дней	8–14 дней	15–29 дней
НА/А	$0,99 \pm 0,13$	$0,98 \pm 0,11$	$1,24 \pm 0,17$	$0,88 \pm 0,09$
ДА/А	$0,44 \pm 0,08$	$0,62 \pm 0,08$	$1,25 \pm 0,22$	$1,01 \pm 0,1$
ДОФА/ДА	$4,9 \pm 1,86$	$3,94 \pm 0,57$	$5,25 \pm 0,7$	$3,29 \pm 0,24$
ДОФА/НА	$1,44 \pm 0,42$	$2,38 \pm 0,74$	$2,87 \pm 0,53$	$1,68 \pm 0,58$

Таблица 2

**Варианты функционирования САС
у наблюдаемых детей**

Группы	А	В	С	Д
1-я	24*	8	56	12
2-я	8,33	20,84	25	45,83
Итого	16,33	14,28	40,82	28,57

*Данные представлены в %.

ДА–НА свидетельствовала существенная разница их соотношения, составившая в 1-й группе $0,44 \pm 0,08$ и $0,62 \pm 0,08$; а во 2-й группе – $1,25 \pm 0,09$ и $1,01 \pm 0,10$, что позволило говорить об усилении симпатического влияния у новорожденных 2-й группы, особенно в первые 2 недели жизни за счет ДА. Таким образом, анализ коэффициентов, представленных величиной отношения каждого из определяемых аминов к его последователю биологической цепи обмена целесообразен для оценки качественных сдвигов в обмене КА. Следует обратить внимание на то, что более низким значениям А и НА (первые 2 недели жизни новорожденных 2-й группы) соответствуют более высокие коэффициенты ДА/НА, ДОФА/НА, ДОФА/ДА, что свидетельствует о своеобразии и глубине нарушений обмена КА у новорожденных, о зависимости их от тяжести поражения ЦНС.

Широкий диапазон колебаний уровня медиаторов симпатического и адреналового звеньев позволяет считать целесообразным рассмотрение их в зависимости от выраженности гиперсимпатикотонии. Наибольшие отличия между уровнями А, НА и их предшественниками у новорожденных 1-й и 2-й групп выявлены при гиперсимпатикотонической ВР. Наибольшая близость среднестатистических значений отмечена при нормальной ВР. Несмотря на характер ВР, уровни А и НА у детей 2-й группы оставались низкими при тенденции к повышению уровня предшественников (табл. 3).

Не исключено, что повышение уровня ДОФА в крови новорожденных обеих групп обусловлено не только особенностями обмена КА, но и повышенным переходом его из спинномозговой жидкости в кровь. ДОФА – один из КА, и в норме проникающий через гематоэнцефалический барьер. В условиях гипоксии и последующих метаболических изменений в организме новорожденных возможно повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, что может способствовать изменению динамики и соотношения уровней аминов в крови и нарушениям ауторегуляции мозгового кровотока и его взаимосвязи с системной гемодинамикой.

Ранее проведенными исследованиями [7–9] было показано, что затрудненная постнатальная адаптация детей с перинатальным поражением ЦНС вызывает определенные гемодинамические нарушения, связанные с длительной фетальной

циркуляцией и транзиторной легочной гипертензией, что подтверждается данными эхокардиоскопии. Проведенный анализ показателей центральной гемодинамики у обследованных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС позволил выделить 3 типа нарушений кровообращения: гипердинамический, нормодинамический, гиподинамический.

Гиподинамическому типу кровообращения у всех детей 2-й группы сопутствовала гиповолемия с клиническими проявлениями в ряде случаев острой сосудистой недостаточности (фаза декомпенсации). Все дети 2-й группы с этим типом кровообращения вошли в 3-ю подгруппу (ИН свыше 1000 у.е.), причем 4 имели асимпатикотоническую ВР, 3 – гиперсимпатикотоническую ВР. У новорожденных с гиподинамическим типом кровообращения уровень функционирования САС не имел однозначной характеристики. Однако только в 2 наблюдениях это был вариант А, тогда как 5 из 7 случаев отнесены к С и D вариантам, характеризующимся полным или частичным снижением показателей САС, что позволило предполагать различный уровень истощения и дисбаланс соотношения изучаемых аминов.

При нормодинамическом типе кровообращения показатели центральной гемодинамики составляли нижнюю границу нормы или приближались к ней. Однако при тщательном рассмотрении этой части детей по подгруппам с учетом ВР и тяжести поражения ЦНС следует отметить, что если в 1-й группе 86,67% детей имели нормальную ВР и лишь 13,33% – асимпатикотоническую, то во 2-й группе обследованные новорожденные имели асимпатикотоническую (71,41%) и гиперсимпатикотоническую ВР (28,59%).

Разделение новорожденных с учетом симпато-адреналового статуса, выявившее варианты В и D преимущественно у детей 2-й группы, позволило

Таблица 3

**Пределы колебаний уровня КА в крови
наблюдаемых новорожденных в зависимости
от степени гиперсимпатикотонии**

Показатели	Под-группы	1-я группа	2-я группа
А, мкг/л	1-я	0,53–2,32	0,26–0,84
	2-я	0,86–3,22	0,17–3,24
	3-я	0,14–3,24	0,33–4,01
НА, мкг/л	1-я	0,57–2,92	0,26–0,54
	2-я	0,82–2,4	0,29–2,24
	3-я	0,24–2,63	0,32–0,62
ДА, мкг/л	1-я	0,23–0,5	0,48–0,67
	2-я	0,21–0,37	0,23–0,87
	3-я	0,13–0,85	0,46–0,7
ДОФА, мкг/л	1-я	0,2–2,29	0,06–1,15
	2-я	0,83–2,14	1,14–3,58
	3-я	0,17–3,09	0,11–3,9

говорить о срыве процессов адаптации и рассматривать нормодинамический тип кровообращения как компенсаторный, приспособительный вариант для данного контингента, который при малейших нагрузках на организм способен переходить в гиподинамический тип.

Следует отметить, что гипердинамический тип кровообращения сопровождается повышением энергетических затрат организма, увеличением расхода, а соответственно и потребности в кислороде, что не позволяет рассматривать эту приспособительную реакцию как оптимальную, особенно у детей 2-й группы с тяжелым поражением ЦНС. Поэтому у наших детей мы сочли целесообразным выделить 2 типа гипердинамии – компенсаторную и патологическую. Только у 22,2% с гипердинамическим типом кровообращения имела место компенсаторная гипердинамия. По данным КИГ эти дети имели нормальную ВР и распределились между 2-й и 3-й подгруппами. Было отмечено превалирование уровня симпатического звена над адреналовым, что определило принадлежность этих новорожденных к А и В вариантам функционирования САС. Повышенный уровень ДА при этой гемодинамической ситуации ($2,85 \pm 0,87$ мкг/л) усиливал симпатические влияния и свидетельствовал о достаточном депо КА. Различия же в уровне НА и А у детей в зависимости от тяжести поражения ЦНС определялись длительностью и глубиной гипоксического воздействия.

Такое состояние САС явилось компенсаторной реакцией, направленной на поддержание кровотока повышенной интенсивности. Скоординированность звеньев САС и этапов обмена КА играет положительную роль в адаптации к повышенным метаболическим потребностям. Данный тип кровообращения встречался при благоприятном течении заболевания в условиях относительно быстрой компенсации или субкомпенсации гипертензионного или гипертензионно-гидроцефального синдромов и расценивался как адаптационная норма. У больных с патологической гипердинамией были резко повышены объемные показатели кровотока. По данным КИГ 12,5% детей имели асимпатикотоническую и 18,75% – гиперсимпатикотоническую ВР. В отличие от компенсаторной гипердинамии

наблюдалось выраженное преобладание адреналового звена над симпатическим. Средний уровень ДА был снижен ($1,62 \pm 0,35$ мкг/л), что заставляет считаться с истощением депо КА. Эта группа детей имела D и C варианты функционирования САС. Заслуживает внимание то, что независимо от уровня НА и А, соотношения НА/А и ДА/НА были снижены ($0,77 \pm 0,02$ и $0,42 \pm 0,04$), что подчеркивало дисбаланс катехоламинового обмена и смещение в сторону адреналового звена.

Относительное повышение уровня А (на 10–15%) способствовало дилатации сосудов скелетных мышц и соответственно снижению периферического сосудистого сопротивления. Однако для патологической гипердинамии было характерно несоответствие между показателями кровотока и тканевой перфузией. Поэтому все дети имели клинические признаки недостаточности кровообращения (акроцианоз, «мраморный» цвет кожных покровов, преходящий общий цианоз, расширение сети подкожных венозных капилляров, снижение диуреза, одышка, увеличение размеров печени, выраженные метаболические расстройства). В условиях гипоксии повышенный выброс КА явился компенсаторной реакцией, направленной на стимуляцию работы сердца и снижение периферического сопротивления. Однако возникающие в дальнейшем метаболические и гормональные нарушения поддерживали «холостую» работу аппарата кровообращения и не приводили к повышению оксигенации тканей (скрытая гипоксия).

Заключение

Резюмируя результаты проведенного исследования, следует отметить, что состояние катехоламиновой системы является одним из факторов, определяющих и отражающих тяжесть поражения ЦНС, состояние реактивности и адаптивности мозга, ССС и других жизненно важных систем организма, в связи с чем уровень и соотношение изученных биогенных аминов являются информативными критериями в оценке адаптационных возможностей организма новорожденных, прогноза тяжести поражения мозга, выживаемости в экстремальных ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чубаков А.Р. Биогенные амины и развитие мозга. М.: Наука, 1992.
2. Долгов А.М., Стадников А.А. Зависимость исхода ишемии мозга от типов реакций нейрогипофиза и динамики уровня гормонов гипофиззависимых эндокринных желез. Журнал неврологии и психиатрии. 1998; 10: 45–48.
3. Таболин В.А., Котлукова Н.П., Симонова Л.В. и др. Актуальные проблемы перинатальной кардиологии. Педиатрия. 2000; 5: 13–18.
4. Каушанская Е.Я. Значение нейроспецифических белков и протеолитических ферментов в оценке тяжести критического состояния мозга новорожденных и их нейропсихическое развитие в раннем возрасте: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1993.
5. Большакова Т.Д. Активность симпатико-адреналовой системы как фактор риска развития болезней адаптации. Клини. лаб. диагностика. 1997; 5: 31.
6. Кипнис С.Л., Быкова Г.Ф. Глюкокортикоидные функции надпочечников и состояние симпатико-адреналовой системы у новорожденных с гипоксическим повреждением центральной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии. 1977; 77 (10): 1503–1507.
7. Галкина Г.А. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей первых 3 лет жизни, перенесших синдром респираторного дистресса в периоде новорожденности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 1993.
8. Прахов А.В., Мурашко Е.В. Клинико-электрокардиографические особенности транзиторной ишемии миокарда у новорожденных, перенесших гипоксию. Педиатрия. 1996; 1: 38–41.

9. Писарева А.А., Бережанская С.Б. Становление центральной гемодинамики в раннем неонатальном периоде у детей

из группы перинатального риска. Детские болезни сердца и сосудов. 2007; 4: 56–59.