

Клинические и патогенетические аспекты дисфункции симпатoadреналовых систем недоношенных новорожденных детей

ДАШИЧЕВ К. В., ОЛЕНДАРЬ Н. В., СИТНИКОВА Е. П., УСПЕНСКАЯ Т. Л., КУЛИБИНА О. В.

Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Ярославль, Россия

Представлены результаты морфологического и клинико-функционального исследований центральных и периферических отделов симпатoadреналовых систем недоношенных новорожденных детей. По данным морфометрии умерших новорожденных наряду с выраженной незрелостью установлено стабильно сниженное количество нейроцитов шейно-грудных (звездчатых) ганглиев симпатической цепочки недоношенных детей, что может длительное время ограничивать уровень их двигательной активности. Низкая активность субкортикальных симпатoadреналовых систем, обусловленная антенатальным ингибированием под влиянием ряда факторов, может быть причиной синдрома общего угнетения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные дети, симпатическая нервная система

Developmental morphological characteristics of sympathetic ganglia in premature infants

Dashichev K. V., Olendar N. V., Sitnikova E. P., Uspenskaya T. L., Kulibina O. V.

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

The results of morphological and clinical-functional studies of the central and peripheral departments of the sympathoadrenal systems of premature newborns are presented. According to the morphometry of deceased newborns, along with pronounced immaturity, a stably reduced number of neurocytes of the cervical-thoracic (stellate) ganglia of the sympathetic chain of premature infants was found, which can limit the level of their motor activity for a long time. Low activity of subcortical sympathoadrenal systems, due to antenatal inhibition under the influence of a number of factors, may be the cause of the syndrome of general depression of the central nervous system in premature infants.

Keywords: premature infants, sympathetic nervous system

Для цитирования: Дашичев К.В., Олендарь Н.В., Ситникова Е.П., Успенская Т.Л., Кулибина О.В. Клинические и патогенетические аспекты дисфункции симпатoadреналовых систем недоношенных новорожденных детей. Детские инфекции. 2024; 23(2):22-26. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-22-26

For citations: Dashichev K.V., Olendar N.V., Sitnikova E.P., Uspenskaya T.L., Kulibina O.V. Developmental morphological characteristics of sympathetic ganglia in premature infants. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2024; 23(2):22-26. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-2-22-26

Информация об авторах:

Дашичев Кирилл Валерианович (Dashichev K.), к.м.н., доцент кафедры педиатрии №2, Ярославский государственный медицинский университет; kirilld82@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0082-4005>

Олендарь Наталья Владимировна (Olendar N.), к.м.н., доцент кафедры педиатрии №2, Ярославский государственный медицинский университет; nolendar@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6443-6549>

Ситникова Елена Павловна (Sitnikova E.), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии №2, Ярославский государственный медицинский университет; ser.med@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9025-974X>

Успенская Татьяна Львовна (Uspenskaya T.), к.м.н., доцент кафедры педиатрии №2, Ярославский государственный медицинский университет; utatiana.l@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3523-5830>

Кулибина Ольга Валерьевна (Kulibina O.), к.м.н., доцент кафедры общей гигиены и экологии, Ярославский государственный медицинский университет; kulibinaov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6420-4745>

Важная роль в постнатальной адаптации недоношенных детей принадлежит субкортикальным симпатoadреналовым системам, влияющим на различные процессы в организме ребенка и активность коры головного мозга [1]. Не менее значимой является функция периферических центров симпатической нервной системы, к которым относятся звездчатые (шейно-грудные) ганглии. Их формирование в онтогенезе происходит путем слияния трех каудальных шейных и верхнего грудного узлов. Звездчатые ганглии полифункциональны, имеют обширные связи с образованиями метасимпатической нервной системы, контролируя при этом функциональное состояние органов, включая двигательную сферу детей [2]. Неравномерное развитие этих структур в раннем онтогенезе рассматривается как возможная причина внезапной смерти детей в младенческом возрасте [3]. Поэтому изучение центральных и периферических симпатoadреналовых систем на раннем этапе развития необходимо для решения проблем клинической практики, возникающих в процессе выхаживания и развития преждевременно родившихся детей.

Цель исследования: выяснить структурные особенности периферического отдела симпатической нервной системы и оценить активность субкортикальных адренергических систем регуляции у недоношенных новорожденных детей при некоторых патологических состояниях.

Материалы и методы исследования

Клинико-функциональными методами обследовано 65 недоношенных новорожденных (НД) с гестационным возрастом 30–36 недель и массой тела при рождении 1200–2500 г, находившихся на выхаживании в специализированном стационаре второго этапа. Дети в тяжелом состоянии в исследовании не включались. Группой сравнения являлись 20 здоровых доношенных детей в возрасте 5–7 дней, находившихся в учреждениях родовспоможения. Морфологическому исследованию были подвергнуты 17 умерших недоношенных детей с гестационным возрастом 27–36 недель и постнатальным возрастом 1–17 дней, а также 6 доношенных новорожденных в возрасте 1–11 дней. Причинами летального

исхода этих детей служили гипоксические и травматические перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС).

Недоношенным новорожденным детям дважды проводилось исследование по скрининг-схеме «Профиль раздражение/угнетение» [4] и регистрировались кардиоритмограммы методом кратковременной записи. С помощью диагностической системы «Валента+» определялись спектральные показатели вариабельности сердечного ритма — мощности быстрых (HF), медленных (LF) и сверхмедленных (VLF) волн. Для оценки функционального состояния субкортикальных адренергических систем было использовано отношение этих параметров — $(LF+VLF)/HF$ [5, 6]. В данной работе этот показатель был условно обозначен как коэффициент ОМБВ. В раннем неонатальном периоде проводились нейросонография (НСГ) и доплерометрия (ДМ) средней мозговой артерии. Гистологическому и морфометрическому исследованию были подвергнуты звездчатые ганглии симпатической нервной цепочки умерших новорожденных детей с помощью программно-технологического комплекса «Bio-scan» и окуляризмикрометра МОВ-1-15х. Цифровой материал обрабатывался по программе Statistica V.10. Использовался t-test критерий с верификацией методом Манн-Уитни и критерий Спирмена с определением коэффициента корреляции (КК) и его значимости (ЗК). Достоверными различие и корреляция считались при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Среди клинически обследованных недоношенных новорожденных были выделены 25 детей, у которых клинические симптомы патологии ЦНС (помимо признаков незрелости) отсутствовали (первая группа). Кроме того, были обследованы 40 недоношенных новорожденных с ведущим клинико-неврологическим синдромом общего угнетения ЦНС легкой или умеренной степени. По данным анализа динамики коэффициента ОМБВ, у новорожденных 1 группы значения показателя при первом и повторном исследованиях были практически одинаковыми и сопоставимыми с доношенными (рис. 1).

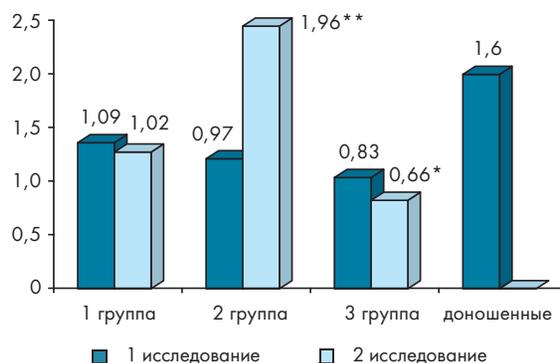


Рисунок 1. Динамика коэффициента ОМБВ
* — достоверное различие с доношенными,
** — достоверное различие между 2 и 3 группами
Picture 1. Dynamics of the coefficient of $(LF+VLF)/HF$
* — significant difference with full-term,
** — significant difference between groups 2 and 3

У детей с сопутствующим синдромом общего угнетения ЦНС при первом исследовании значения коэффициента не имели особенностей, но в динамике происходили их существенные изменения: они либо повышались, либо снижались, в связи с чем были выделены соответственно вторая и третья группы недоношенных новорожденных.

В акушерском анамнезе матерей во время беременности и родов у женщин в 1 группе достоверное преобладание какого-либо из патологических состояний не отмечено (рис. 2).

Во второй группе чаще выявлялись состояния, определявшие повышенный риск хронической и острой гипоксии плода. В третьей группе доминировали такие факторы, как токолитическая терапия симпатомиметиками и курение женщин. Показатели детей при рождении существенного различия не имели (табл. 1).

При нейросонографии в раннем неонатальном периоде у всех недоношенных новорожденных определялись признаки незрелости головного мозга (слабое развитие борозд и извилин на поверхности полушарий, полость Верге, полость прозрачной перегородки, задняя субкаллезная полость, участки повышенной эхогенности в белом и сером веществе полушарий). Значе-

Таблица 1. Характеристика недоношенных детей при рождении, $M \pm m$
Table 1. Characteristics of premature infants at birth

Показатели Indicators	Группы / Groups		
	1	2	3
Гестационный возраст, нед. / Gestational age, weeks	33,7 ± 0,3	32,3 ± 0,7	32,7 ± 0,4
Масса тела, г / Body weight, g	2036 ± 66	1643 ± 152	1799 ± 86
Длина тела, см / Body length, cm	44,5 ± 0,5	41,3 ± 1,2	41,9 ± 0,6
Пондеральный индекс, усл. ед. / Ponderal index, conl. units.	45,5 ± 1,1	39,2 ± 2,3	42,8 ± 1,7
Окружность головы, см / Head circumference, cm	31,1 ± 0,3	29,4 ± 0,9	30,4 ± 0,6

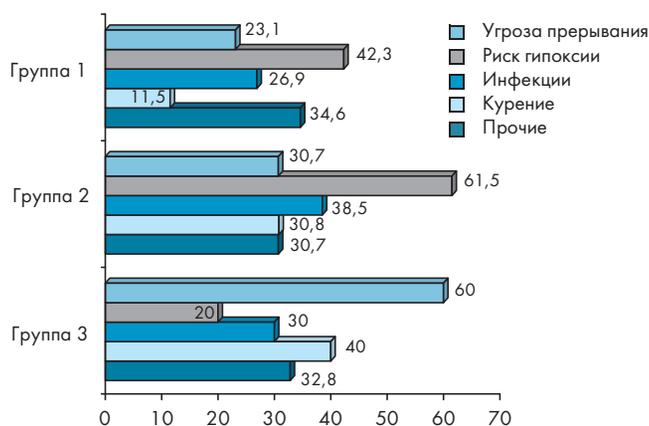


Рисунок 2. Частота неблагоприятных признаков течения беременности и родов, %

Picture 2. Frequency of adverse signs of pregnancy and childbirth, %

ния индекса резистентности артериальных сосудов головного мозга по данным ДМ у детей 1, 2 и 3 групп составляли соответственно $0,69 \pm 0,01$, $0,74 \pm 0,01$ и $0,73 \pm 0,02$ усл. ед. Данный показатель был достоверно выше у детей 2 группы.

По скрининг-схеме недоношенные дети 1 группы имели оценку неврологического статуса в диапазоне от $-0,2$ до $+0,2$ балла. Оценка неврологического статуса по скрининг-схеме у детей 2 и 3 групп была в диапазоне от $-0,21$ до $-1,0$ балла. При корреляционном анализе первая оценка неврологического статуса по данной методике у детей 2 группы имела положительную связь с гестационным возрастом и отрицательную — с постнатальным возрастом (коэффициент корреляции составил соответственно $0,59$ и $-0,60$). У детей 3 группы отмечена тесная положительная связь при повторном исследовании с коэффициентом ОМБВ (коэффициент корреляции составил $0,77$).

При гистологическом исследовании звездчатых ганглиев умерших недоношенных новорожденных аргирофильный каркас был представлен тонкими и прерывистыми фибриллами, артериальные сосуды имели тонкие стенки с тонкими и прерывистыми внутренними эластическими мембранами стенок. Клетки ганглиев недоношенных детей отличались вытянутой (эллипсоидной) формой и обедненным содержанием гликогена в цитоплазме

Изучение внутриклеточной структуры в срезах узлов производилось на неповрежденных нейронах (рис. 3).

При морфометрическом анализе клеточного пула ганглиев недоношенные дети были разделены на две группы с гестационным возрастом ≤ 33 и $34-36$ недель. Различие количества нейроцитов в правых и левых ганглиях у новорожденных было несущественным, поэтому определялись и анализировались усредненные количественные показатели для обоих узлов. Число нейроцитов в одном ганглии было минимальным у глубоко недоношенных новорожденных (табл. 2).

Различия диаметров клеток между группами не было, но у глубоко недоношенных новорожденных отмечен значительный разброс размеров от минимальных значений до значительных, превышающих таковые у более зрелых детей. Коэффициент вытянутости нейроцитов (отношение наибольшего диаметра к наименьшему отдельной клетки) имел наибольшую величину у глубоко недоношенных новорожденных.

При корреляционном анализе отмечена положительная связь общего количества нейроцитов в одном ганглии (суммарно в обеих группах недоношенных детей) с гестационным возрастом и диаметра нейроцитов с постнатальным возрастом. Коэффициент вытянутости клетки имел отрицательную связь с гестационным возрастом (коэффициент корреляции соответственно составил $0,52$, $0,70$ и $-0,66$).

Динамика коэффициента ОМБВ отражает гиперфункцию субкортикальных симпатoadреналовых систем у детей 2 группы, действовавшую как компенсаторный фактор, активизирующий функциональное состояние коры головного мозга, также способствуя купированию синдрома общего угнетения ЦНС. Повышенный риск гипоксии плода в акушерском анамнезе матерей, а также более высокий индекс резистентности артериальных сосудов головного мозга и прямая корреляционная связь с гестационным возрастом у детей этой группы свидетельствовали о гипоксически-ишемическом генезе синдрома общего угнетения ЦНС. У детей 3 группы низкие значения коэффициента ОМБВ и его прямая корреляция с оценкой неврологического статуса свидетельствовали о гипофункциональном состоянии субкортикальных симпатoadреналовых систем при отсутствии маркеров первичного поражения коры головного мозга. С точки зре-

Таблица 2. Показатели морфометрии нейроцитов звездчатых ганглиев, $M \pm m$

Table 2. Morphometry indices of neurocytes of stellate ganglia, $M \pm m$

Показатели Indicators	Недоношенные дети Premature infants		Доношенные дети Full-term infants
	ГВ ≤ 33 нед.	ГВ $34-36$ нед.	
Количество клеток в 1 ганглии / The number of cells in 1 ganglion	$24185 \pm 2406^*$	30123 ± 4306	48580 ± 1016
Средний диаметр клеток, мкм / The average diameter of the cells, microns	$7,8 \pm 0,6$	$7,3 \pm 0,2$	$7,2 \pm 0,3$
Коэффициент вытянутости клеток, усл. ед. / Coefficient of elongation of cells, conl. units.	$1,7 \pm 0,03^{**}$	$1,5 \pm 0,01^*$	$1,6 \pm 0,02$

* — достоверное различие с доношенными (significant difference with full-term babies),

** — достоверное различие между группами недоношенных детей (significant difference between groups of premature babies)

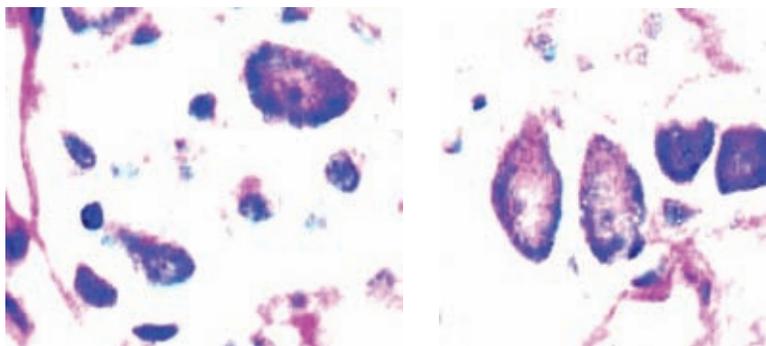


Рисунок 3. Нейроциты шейно-грудных ганглиев недоношенного (1) и доношенного (2) новорожденных детей. Окраска — ШИК-реакция, увеличение — 400
Picture 3. Neurocytes of the cervical-thoracic ganglia of premature (1) and full-term (2) infants. Coloring is a PAS-reaction, magnification is 400

ния причины снижения активности этих систем обратили на себя внимание такие доминирующие факторы акушерского анамнеза матерей, как токолитическая терапия симпатомиметиками и курение женщин. При угрозе преждевременного прерывания беременности для её пролонгирования женщинам назначались препараты, обладавшие токолитическим действием. С этой целью использовались адреномиметики, считавшиеся наиболее эффективными [7]. У курящих женщин повышение уровня адреномиметиков в крови беременных вызывает алкалоид никотин, который возбуждает Н-холинорецепторы хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и увеличивает выделение ими катехоламинов. Кроме того, никотин оказывает прямое фармакологическое воздействие на периферические постганглионарные симпатические нервные окончания с увеличением выброса норадреналина [8, 9]. Фундаментальные положения физиологии позволяют полагать, что адреномиметики, попадая в организме плода с материнской кровью в избыточном количестве, становятся конкурентами и по принципу отрицательной обратной связи способны ингибировать активность субкортикальных систем, генерирующих катехоламины и стимулирующих ЦНС. Этому способствовало поступление агентов с плацентарной кровью в головной мозг через фетальные коммуникации, минуя печень [10]. После рождения эффект ингибирования субкортикальных стимулирующих систем сохранялся, что обуславливало низкую активность коры головного мозга и клинику «вторичного» синдрома общего угнетения ЦНС.

По данным морфологического исследования количество нейроцитов в звездчатых ганглиях у недоношенных новорожденных снижено прямо пропорционально степени незрелости детей. Отсутствие корреляционной связи количества нейроцитов с постнатальным возрастом свидетельствует о прекращении новообразования клеток после рождения. При гистологии ганглиев клетки в состоянии митоза не были обнаружены. Апоптоз нейроцитов, для которого характерен процесс обезвоживания и «сморщивания» клеток [1], также не установ-

лен, поскольку в исследуемых препаратах пораженные нейроциты погибали путем лизиса с предварительным увеличением их размеров в результате острого набухания или гидропической вакуолизации. В экспериментальной работе было показано, что у новорожденных животных количество клеток в звездчатых узлах уменьшалось в результате апоптоза [11]. В нашем наблюдении на основании результатов гистологии и стабильности количественной характеристики клеток можно предполагать, что у недоношенных новорожденных постнатальный апоптоз нейроцитов в ганглиях либо был отсрочен, либо этот процесс вообще отсутствовал, что можно условно рассматривать как компенсаторный фактор. В то же время, у недоношенных детей в ганглиях имели место адаптационные процессы в виде появления крупных отдельных клеток с повышенным количеством внутриклеточных структур. В целом, размеры клеток в ганглиях с возрастом увеличивались и более интенсивно этот процесс происходил у глубоко недоношенных детей. Учитывая «объединительный» онтогенез звездчатых ганглиев, есть основание полагать, что отмеченные морфологические особенности этих структур у недоношенных новорожденных характерны для всего ганглионарного аппарата периферического отдела симпатической нервной системы. Следствием этого могло быть снижение адаптационных возможностей детей и ограничение их двигательной активности.

Заключение

Проведенное исследование показало, что у недоношенных новорожденных детей по данным анализа динамики спектральных параметров ВСР может иметь место высокая и низкая активность субкортикальных симпатoadреналовых систем, являясь соответственно либо компенсаторным механизмом, либо этиологическим фактором синдрома общего угнетения ЦНС. Сниженное клеточное обеспечение и незрелость ганглионарного аппарата симпатической нервной системы у недоношенных новорожденных детей могут потенцировать патологические состояния ЦНС.

Список литературы:

1. Циркин В.И., Трухина С.И., Трухин А.Н. Нейрофизиология: физиология ЦНС. В 2 ч. Часть 1: учебник для вузов. 2-е изд., испр. и доп. М.: Издательство Юрайт, 2020.
2. Ноздрачев А.Д., Фатеев М.М. Звездчатый ганглий. Структура и функции. СПб: «Наука», 2002.

References:

1. Tsikin V.I., Trukhina S.I., Trukhin A.N. Neurophysiology: physiology of the central nervous system. M.: Yurayt Publishing House, 2020. (In Russ.)
2. Nozdachev A.D., Fateev M.M. Stellate ganglion. Structure and functions. St. Petersburg: Nauka, 2002. (In Russ.)

3. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Otero A, Napolitano C, Bloise R, De Ferrari GM, Klersy C, Moss AJ, Zareba W, Robinson JL, Hall WJ, Brink PA, Toivonen L, Epstein AE, Li C, Hu D. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation*. 2004; 109(15):1826-33. doi: 10.1161/01.CIR.0000125523.14403.1E.
4. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. 4-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
5. Дашичев К.В., Н.В. Олендарь, О.В. Кулибина, Е.П. Ситникова, Т.В. Виноградова. К патогенезу синдрома общего угнетения центральной нервной системы у недоношенных новорожденных детей. *Детские инфекции*. 2022; 21(1):23–28. doi:10.22627/2072-8107-2022-21-1-23-28
6. Курьянова Е. В., Трыасучев А. В., Ступин В.О., Жукова Ю. Д., Горст Н. А. Влияние блокады вегетативных ганглиев М-холино и β -адренорецепторов миокарда на вариабельность сердечного ритма крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020; 106(1):17–30.
7. Троханова О.В., Гурьев Д.Л., Брянцев М.Д., Гурьева Д.Д., Дылинова Ю.О., Гумукова Ф.Б. Анализ эффективности различных вариантов токолитической терапии. *Доктор.Ру*. 2017; 13(142)–14(143):37–43.
8. Харкевич Д.А. (ред.). Фармакология. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2017.
9. Меньшов В.А., Трофимов А.В., Загурская А.В. Никотин в различных системах его доставки и его влияние на вариабельность сердечного ритма. *Практическая онкология*. 2020; 4(21):327–43.
10. Клиническая фармакология: национальное руководство. Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепяхина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
11. Маслюков П.М. Нейронная организация, проводящие пути и связи звездчатого ганглия кошки в постнатальном онтогенезе: Автореф. дисс. ... д.м.н. специальность 14.00.02. Санкт-Петербург, 2003.
3. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Otero A, Napolitano C, Bloise R, De Ferrari GM, Klersy C, Moss AJ, Zareba W, Robinson JL, Hall WJ, Brink PA, Toivonen L, Epstein AE, Li C, Hu D. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation*. 2004; 109(15):1826–33. doi: 10.1161/01.CIR.0000125523.14403.1E.
4. Palchik A.B., Shabalov N.P. Hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. M.: MEDpress-inform, 2013. (In Russ.)
5. Dashichev K.V., N.V. Olenar, O.V. Kulibina, E.P. Sitnikova, T.V. Vinogradova. About pathogenesis of depressive state of central nervous system in premature infants. *Detskie Infektsii=Children Infections*. 2022; 21(1):23–28. doi:10.22627/2072-8107-2022-21-1-23-28 (In Russ.)
6. Kuryanova E. V., Tryasuchev A.V., Stupin V.O., Zhukova Yu. D., Gorst N. A. The effect of blockade of vegetative ganglia of M-cholino and β -adrenoceptors of the myocardium on heart rate variability in rats. *RossiiskijFiziologicheskij Zhurnal im. I.M. Sechenova=Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2020; 106(1):17–30. (In Russ.)
7. Trokhanova O.V., Guriev D.L., Bryantsev M.D., Gurieva D.D., Dylina Yu.O., Gumukova F.B. Analysis of the Effectiveness of Various Tocolytic Therapy Regimens. *Doktor.Ru=Doctor.Ru*. 2017; 13(142)–14(143):37–43. (In Russ.)
8. Harkevich D.A. (ed.). Pharmacology. M.: GEOTAR-Media, 2017. (In Russ.)
9. Menshov V.A., Trofimov A.V., Zagurskaya A.V., Berdnikova N.G., Yablonskaya O.I. Nicotine in various delivery systems of it and its effect on the heart-rate variability. *Prakticheskaya Onkologiya=Practical Oncology*. 2020; 4(21):327–43. (In Russ.)
10. Belousov Y.B., Kukes V.G., Lepakhin V.K., Petrov V.I. (eds.) Clinical Pharmacology: National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. (In Russ.)
11. Maslyukov P.M. Neural organization, pathways and connections of the stellate ganglion of a cat in postnatal ontogenesis: Abstract diss. ... MD. St. Petersburg, 2003. (In Russ.)

Статья поступила 09.03.24

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported