

Егяна Айдын кызы Гасимова

Современные нейрохимические и молекулярно-генетические аспекты патогенеза неонатальных судорог

Научно-исследовательский институт педиатрии имени К. Фараджевой, г. Баку, Азербайджан

Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 32-35. doi 10.15574/SP.2020.110.32

For citation: Yegana Aydin Gasimova. (2020). Modern neurochemical and molecular genetic aspects of the pathogenesis of neonatal seizures. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(110): 32-35. doi 10.15574/SP.2020.110.32

Освещены современные аспекты патогенеза неонатальных судорог (НС). Рассмотрены основные механизмы развития перинатальных повреждений головного мозга, основополагающих в генезе НС. Изложены перспективы исследования по изучению возможностей молекулярно-генетического прогнозирования индивидуального риска ишемии и развития НС. Подробно описаны механизмы ишемического повреждения мозга в период новорожденности, а также роль глутамата — основного возбуждающего нейромедиатора, действующего на NMDA-рецепторы, которые регулируют электрическую активность нейронов. Акцентировано внимание на участие металлопротеиназ, в первую очередь, ММП-9, разрушающей коллаген IV типа (главный компонент базальной мембраны церебрального эндотелия) и создающей условия для миграции клеток через гематоэнцефалический барьер, что вызывает цитокиновый шторм и развитие воспаления, приводящего к НС. Проанализирована возможная роль кальцийзависимых протеиназ — кальпаинов в развитии НС, поскольку при некоторых формах патологии центральной нервной системы наблюдается неконтролируемая гиперактивация кальпаинов, приводящая к срыву регуляции нейромедиаторной передачи, что может, в свою очередь, стать дополнительным фактором развития нейродегенеративного процесса в головном мозге и судорог. Также представлены результаты исследований, посвященных роли ионных каналов, обеспечивающих синаптическую передачу возбуждения от возбужденного нейрона на другие клетки. Показано, что молекулярные дефекты ионных каналов могут быть одним из факторов развития НС. Показаны перспективы изучения генетического полиморфизма ферментов, принимающих участие в патогенезе ишемического поражения мозга, исходя из представлений о патогенезе церебральных нарушений, в основе которых лежит окислительное повреждение, у новорожденных детей. Изложены современные принципы терапии НС, их главная цель — это купирование симптомов основного заболевания, обеспечение нормализации кровообращения и метаболизма головного мозга, оптимизация условий функционирования сохранившихся структур мозга для предупреждения формирования тяжелых неврологических осложнений, а также поддержание оптимальных параметров дыхания, глюкозо-электролитного состава крови и теплового режима. На основании приведенных данных сделан вывод о необходимости ранней диагностики НС, которая определяется тем, что судороги у новорожденного обычно обусловлены серьезными повреждениями его мозга, а в ряде случаев — жизнеугрожающими состояниями, своевременная диагностика которых способствует раннему началу специфического лечения.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: новорожденный, ишемия мозга, неонатальные судороги.

Modern neurochemical and molecular genetic aspects of the pathogenesis of neonatal seizures

Yegana Aydin Gasimova

Scientific-Research Institute of Pediatrics named after K. Faradzheva, Baku, Azerbaijan

The article is devoted to the modern aspects of the pathogenesis of neonatal seizures (NS). The main mechanisms of the development of perinatal brain injuries, which are fundamental in the genesis of NS, are considered, the prospects for research devoted to the study of the possibilities of molecular genetic prediction of the individual risk of ischemia and the development of NS are outlined. The mechanisms of ischemic brain damage during the neonatal period and the role of glutamate, the main excitatory neurotransmitter acting on NMDA receptors that regulate the electrical activity of neurons, are described in detail. The review focuses on the involvement of metalloproteinases, primarily MMP-9, which destroys type IV collagen, which is the main component of the basement membrane of the cerebral endothelium, and creates conditions for cell migration across the BBB, thereby causing a cytokine storm and the development of inflammation, leading to NS. The possible role of calcium-dependent proteinases — calpains in the development of NS is analyzed, since in some forms of CNS pathology, uncontrolled hyperactivation of calpains is observed, leading to a disruption of the regulation of neurotransmitter transmission, which can, in turn, become an additional factor for the development of the neurodegenerative process in the brain and the development of seizures. Also are presented the results of studies devoted to the role of ion channels, providing synaptic transmission of excitation from an excited neuron to other cells. It has been shown that molecular defects in ion channels can be one of the factors that create prerequisites for the development of NS. The article shows the prospects for studying the genetic polymorphism of enzymes involved in the pathogenesis of ischemic brain damage, based on ideas about the pathogenesis of cerebral disorders in newborns, which are based on oxidative damage. The concluding part of the article outlines the modern principles of NS therapy, their main goal is to relieve the symptoms of the underlying disease, to ensure the normalization of blood circulation and brain metabolism, to optimize the conditions for the functioning of the preserved brain structures to prevent the formation of severe neurological complications, as well as to maintain optimal parameters of respiration, glucose-electrolyte composition of blood and thermal regime. Based on the data presented, it is concluded that early diagnosis of NS is necessary, which is determined by the fact that seizures in newborns are usually caused by serious damage to the child's brain, and in some cases — by life-threatening conditions, the timely diagnosis of which contributes to the early onset of specific treatment.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: newborn, cerebral ischemia, neonatal seizures.

Сучасні нейрохімічні і молекулярно-генетичні аспекти патогенезу неонатальних судом

Егяна Айдын кизи Гасимова

Науково-дослідний інститут педіатрії імені К. Фараджевої, м. Баку, Азербайджан

Висвітлено сучасні аспекти патогенезу неонатальних судом (НС). Розглянуто основні механізми розвитку перинатальних ушкоджень головного мозку, визначальних у генезі НС. Наведено перспективи дослідження щодо вивчення можливостей молекулярно-генетичного прогнозування індивідуального ризику ішемії й розвитку НС. Детально описано механізми ішемічного ушкодження мозку в період новонародженості, а також роль глутамату — основного збудливого нейромедіатора, що діє на NMDA-рецептори, які регулюють електричну активність нейронів. Акцентовано увагу на участь металлопротеїнази, насамперед ММП-9, яка руйнує колаген IV типу (головний компонент базальної мембрани церебрального ендотелію) і створює умови для міграції клітин через гематоенцефалічний бар'єр, що викликає цитокиновий шторм і розвиток запалення, яке призводить до НС.

Проаналізовано можливу роль кальційзалежних протеїназ — кальпаїнів у розвитку НС, оскільки при деяких формах патології центральної нервової системи спостерігається неконтрольована гіперактивація кальпаїнів, яка призводить до зриву регуляції нейромедіаторної передачі, що може, своєю чергою, стати додатковим фактором розвитку нейродегенеративного процесу в головному мозку і судом. Також наведено результати досліджень щодо ролі іонних каналів, які забезпечують синаптичну передачу збудження від збудженого нейрона на інші клітини. Показано, що молекулярні дефекти іонних каналів можуть бути одним із факторів розвитку неонатальних судом. Висвітлено перспективи вивчення генетичного поліморфізму ферментів, що беруть участь у патогенезі ішемічного ураження мозку, кризь призму уявлень про патогенез церебральних порушень, в основі яких лежить окислювальне ушкодження, у новонароджених дітей. Викладено сучасні принципи терапії НС, їх головна мета — купірування симптомів основного захворювання, забезпечення нормалізації кровообігу і метаболізму головного мозку, оптимізація умов функціонування структур мозку, що збереглися, для попередження формування тяжких неврологічних ускладнень, а також підтримка оптимальних параметрів дихання, глюкозо-електролітного складу крові й теплового режиму. На підставі наведених даних зроблено висновок про необхідність ранньої діагностики НС, яка визначається тим, що судоми в новонародженого зазвичай обумовлені серйозними ушкодженнями його мозку, а в ряді випадків — станами, що загрожують життю, своєчасна діагностика яких дає змогу вчасно розпочати специфічне лікування.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: новонароджений, ішемія мозку, неонатальні судоми.

Проблема перинатальних пошкоджень Головного мозгу являється ведучою в неонатології і неврології дитячого віку. Осложненням, а іноді єдиним клінічним проявом пошкоджень головного мозку, а також цілої низки неврологічних захворювань і патологічних станів у новонароджених є неонатальні судороги (НС) [12]. Неонатальні судороги — генералізована реакція нервової системи новонародженого на різні неврологічні, соматичні, ендокринні і метаболічні розлади, виникають в перші 4 тижні життя. По даним зарубіжних досліджень, частота НС коливається в різних країнах від 0,7% до 14%. Найчастіше дебют НС — перша тиждень життя (80%), приступи можуть бути приходящими, короткочасними, однак відображають ступінь тяжкості пошкодження незрілого головного мозку [1,12]. У недоношених дітей ризик розвитку НС вище порівняно з доношеними (1,1–8,6 на 1000 живонароджених) — від 57,5 до 132 на 1000 живонароджених (маса тіла при народженні — <1500 г).

Критерії НС як найчастішого і загрожуючого життю стану в перинатології до сих пір не визначені. Немногим клініцистам відомо, що для новонароджених більш типові приховані судороги — так звані «електрографічні приступи» [14]. Більшість електричних приступів не супроводжуються клінічними проявами, в той же час не всі клінічні припадки корелюють з змінами на електроенцефалограмі.

Актуальність дослідження НС визначається не тільки їх недостатньою вивченістю, але і в більшій ступені важкими неврологічними наслідками, а саме — руховими порушеннями, когнітивним дефіцитом, соціальною дезадаптацією і формуванням пізньої епілепсії [1,10]. В даний час серед методів оцінки функціональних аспек-

тов церебрального пошкодження для визначення обсягу і оптимізації лікувальних і реабілітаційних заходів у новонародженого з неонатальними судорогами як найкращі перспективні в клінічній практиці розглядаються два основні напрями — методи дослідження мозкового кровотоку і нейрохімічні методи. Незважаючи на те, що ідеальні маркери НС як ознаки пошкодження головного мозку так і не знайдені, підвищення вмісту нейроспецифічних білків в крові і інших біологічних рідинках, фактори пошкодження ендотелію судинної стінки, а також порушення гемостазу можуть асоціюватися з ознаками ранніх неврологічних порушень, з частотою розвитку судорог, обсягом пошкоджень головного мозку, ранніми клінічними погіршеннями, прогностичними ознаками результату захворювання [12,14]. Хоча визначення окремих маркерів може не мати достатньої діагностичної значимості для точної діагностики НС, однак одночасне комплексне визначення декількох маркерів може бути діагностично значимим [1,12,15].

Незважаючи на клінічно обґрунтоване використання методів нейровізуалізації для діагностики більшості неврологічних захворювань у новонароджених, навіть в сучасних умовах в 3–10% випадків не вдається встановити причину НС. Причинами НС є різні патологічні процеси у матері і дитини, в тому числі метаболічні порушення, вроджені коркові мальформації, інфекції [11,12].

Патогенез НС в цілому складний і не до кінця вивчений. По даним літератури останніх десятиліть, більшість авторів схильні до гіпоксическо-ішемічних уражень мозку в перинатальному періоді як основної причини виникнення НС. Вважається, що всі перинатальні ураження центральної нервової системи, по суті, представляють собою

цереброваскулярные расстройства [6,11]. Так, по мнению J.M. Rennie, судороги представляют собой общий ответ мозга на произошедший инсульт [9]. D. Evans и M. Levene особое внимание обращают на значение гипоксии-ишемии средней степени тяжести и тяжелой, когда НС появляются в первые 24 часа жизни ребенка и имеют неблагоприятный прогноз [3].

Одним из механизмов ишемического повреждения является вовлечение в патологический каскад системы выделения и рецепции глутамата — основного возбуждающего нейромедиатора, действующего на NMDA-рецепторы — основные возбуждающие нейрорецепторы, регулирующие электрическую активность нейронов. Эти рецепторы локализируются на поверхности эпителия микрососудов, формирующих гематоэнцефалический барьер и участвуют в регуляции функции микрососудов [6,12,15]. Открытие влияний NMDA-рецепторов на функционирование церебральных сосудов значительно приблизило нас к пониманию механизмов развития ишемии. Дегградация NMDA-рецепторов вследствие процессов нейротоксичности, которые лежат в основе ишемического повреждения мозга, позволяет судить о степени поражения церебральных сосудов [4,14,10].

В последние годы в экспериментальных исследованиях по раскрытию механизмов гипоксических повреждений гематоэнцефалического барьера у новорожденных изучаются матриксные металлопротеиназы (ММП) — семейство ферментов, разрушающих белки внеклеточного матрикса [6,11]. Гипоксия и ишемия нервной ткани приводит к активации перекисного окисления липидов, повышению образования свободных радикалов и активности матриксных металлопротеиназ — протеолитических ферментов, основная роль которых заключается в дегградации соединительно-тканного матрикса тканей [1,10]. Один из ферментов этого семейства ММП-9 разрушает коллаген IV типа (главный компонент базальной мембраны церебрального эндотелия) и создает условия для миграции клеток через гематоэнцефалический барьер, вызывая тем самым цитокиновый шторм и воспаление, вследствие чего могут возникать судороги у новорожденных детей [6,14].

Роль кальцийзависимых протеиназ — кальпаинов в развитии НС остается малоизученной. Кальпаины — это семейство внутриклеточных цистеиновых кальцийзависимых

протеаз, имеющих максимальную протеолитическую активность при нейтральных значениях pH. Физиологические функции кальпаинов полностью обусловлены их протеолитической активностью. Субстратами кальпаинов являются рецепторы, киназы, фосфатазы, белки цитоскелета и синаптосомальные белки [4,10]. Некоторые из них расщепляются до аминокислот, хотя большинство подвергается ограниченному протеолизу, что приводит к изменению функциональной активности белков, появлению у них новых свойств. Кальпаины принимают участие в регуляции многих физиологических функций, в том числе в модуляции синаптической передачи. Благодаря своей способности к ограниченному протеолизу белков и пептидов, кальпаины вовлечены в процессы синтеза, упаковки, высвобождения и обратного захвата некоторых нейромедиаторов, а также способны модифицировать рецепторы к ним. При некоторых формах патологии центральной нервной системы наблюдается неконтролируемая гиперактивация кальпаинов, приводящая к срыву регуляции нейромедиаторной передачи, что может, в свою очередь, стать дополнительным фактором для развития нейродегенеративного процесса в головном мозге и возникновения судорог [4,10,12].

Особое внимание следует уделить физиологическим процессам, происходящим в клетках мозга — нейронах, а именно в ионных каналах (ИК) клеточной мембраны, которые имеют огромное значение для жизни клеток. Именно ИК обеспечивают обмен клетки с окружающей средой веществом, энергией и информацией, с них начинаются и ими поддерживаются процессы возбуждения и торможения в нервной системе и мышцах, они (вместе и другими молекулярными рецепторами) обеспечивают восприятие клеткой внешних сигналов [1,8,11]. С помощью ИК происходит передача в клетку управляющих сигналов из окружающей её среды и обеспечивается синаптическая передача возбуждения от возбужденного нейрона на другие клетки. По мнению некоторых авторов, идентификация молекулярных дефектов, имеющих отношение к патологии ИК, — важный шаг в понимании эпилептогенеза [13,15].

В настоящее время активно проводятся исследования по поиску генов-кандидатов развития многофакторной сосудистой патологии во всех возрастных группах. Гены, принимающие участие в патогенезе ишемического поражения мозга, можно разделить на следующие

щие категории: гены факторов риска ишемии; гены, влияющие на сосудистую реактивность; гены, определяющие устойчивость вещества мозга к ишемии [2,8]. Эти категории не являются взаимоисключающими. На современном этапе изучение генетической изменчивости ферментов и определение их роли в развитии перинатальных заболеваний у новорожденных детей приоритетно. Учитывая патогенез церебральных нарушений у новорожденных, в основе которого лежит окислительное повреждение и ишемия, разумно предположить, что полиморфизм генов влияет на развитие и исход неонатальных судорог [2,4]. В связи с этим в последние годы одним из возможных подходов к решению данной проблемы считается выделение и изучение групп генов, потенциально вовлеченных в патогенез заболевания [2,5].

Риск неблагоприятных неврологических исходов у пациентов с НС достаточно высок. Это диктует необходимость своевременной диагностики НС и определения их рациональной терапевтической тактики [5,10]. Терапия НС зависит, прежде всего, от причины их возникновения. Поэтому главная цель — это купирование симптомов основного заболевания, обеспечение нормализации кровообращения и метаболизма головного мозга, оптимизация условий функционирования сохранившихся

структур мозга для предупреждения формирования тяжелых неврологических осложнений, а также поддержание оптимальных параметров дыхания, глюкозо-электролитного состава крови и теплового режима [4,7]. Недооценка тяжести состояния новорожденных может быть причиной гиподиагностики судорожного синдрома, позднего начала лечения и, соответственно, возрастания риска развития стойкого неврологического дефицита [1,7].

Таким образом, очевидно, что в основе НС лежат сложные патогенетические механизмы, обуславливающие гетерогенность нейрохимических маркеров и их роли в дифференциальной диагностике данных состояний. Необходимость ранней диагностики НС определяется следующими аспектами: судороги у новорожденных обычно обусловлены серьезными повреждениями мозга ребенка, а в ряде случаев — жизнеугрожающими состояниями, своевременная диагностика которых способствует раннему началу специфического лечения. При этом особое внимание следует уделять диагностике не визуализируемых НС в комплексе с установлением этиологии, что является важным клиническим критерием прогноза когнитивного развития детей.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abend NS, Jensen FE, Inder TE, Volpe JJ. (2018). Neonatal seizures. In: Volpe's Neurology of the newborn. Eds Volpe JJ, Inder TE, Darras BT, de Vries LS, du Plessis AJ, Neil JJ, Perlman JM. Elsevier: 275–324.
2. Baumer FM, Wusthoff CJ. (2018). Neonatal seizures: evaluation, treatment and prognosis. In: Fetal and neonatal brain injury. Eds Stevenson DK, Benitz WE, Sunshine Ph, Hintz SR, Druzin ML. 5th ed. Cambridge University Press: 655–681.
3. Evans D, Levene M. (1998, Jan). Neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 78 (1): F70-F75. doi: 10.1136/fn.78.1.f70.
4. Fox CK, Glass HC, Sidney S, Smith SE, Fullerton HJ. (2016). Neonatal seizures triple the risk of a remote seizure after perinatal ischemic stroke. Neurology. 86: 1–8.
5. Lai YH, Ho CS, Chiu NC et al. (2013). Prognostic factors of developmental outcome in neonatal seizures in term infants. Pediatr Neonatol. 54 (3): 166–172. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.01.001.
6. Malinina EI, Chernysheva TV, Rychkova OA, Mazalova MV, Yuzhakova NYu. (2019). Koncentraciya matriksnyh metalloproteinaz-2,9 u novorozhdennyh s perinatal'noj gipoksiej. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya: 2. [Малинина ЕИ, Чернышова ТВ, Рычкова ОА, Мазалова МВ, Южакова НЮ (2019). Концентрация матричных металлопротеиназ-2,9 и новорожденных с перинатальной гипоксией. Современные проблемы науки и образования: 2]. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28636>.
7. Pisani F, Facini C, Pavlidis E, Spagnoli C, Boylan G. (2015). Epilepsy after neonatal seizures: literature review. Eur J Paediatr Neurol. 19: 6–14. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.
8. Pisani F, Percecepe A, Spagnoli C. (2018). Genetic diagnosis in neonatal-onset epilepsies: back to the future. European journal of paediatric neurology. 22 (2): 354–357. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.02.006.
9. Rennie JM. (1997, Feb). Neonatal seizures. Eur J Pediatr. 156 (2): 83–87. doi: 10.1007/s004310050559.
10. Rodriguez-Yanez M, Castillo J. (2008). Role of inflammatory markers in brain ischemia. Curr Opin Neurol. 21 (3): 353–357.
11. Siddharth VJ, Amit M, Srinivasakumar P, Wallendor M, Culver JP, Zempel JM. (2017, May). Prediction of Neonatal Seizures in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Using Electroencephalograph Power Analyses. Pediatric Neurology: 64–70e2.
12. Silverstein FS, Jensen FE. (2007, Aug). Neonatal seizures. Ann Neurol. 62 (2): 112–120.
13. Spagnoli C, Cilio MR, Pavlidis E, Pisani F. (2014). Symptomatic Neonatal Seizures Followed by Febrile Status Epilepticus: The two-Hit Hypothesis for the Subsequent Development of Epilepsy. Journal of Child Neurology. 30 (5): 615–618.
14. Thibeault-Eybalin M-P, Lortie A, Carmant L. (2009). Neonatal seizures: do they damage the brain? Pediatr Neurol. 40 (3): 175–180. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.10.026.
15. Vasudevan C, Levene M. (2013). Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. Seminars in Fetal&Neonatal Medicine. 18 (4): 185–191.

Відомості про авторів:

Гасимова Егяна Айдын кызы — доктор философии по медицине, научный руководитель отделения Анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Научно-исследовательский Институт Педиатрии им. К. Фараджевой, Баку, Азербайджан, ул. Б. Багировой, 15.

Статья надійшла до редакції 28.07.2020 р., прийнята до друку 07.10.2020 р.