



ГОО ВПО «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

Кафедра пропедевтики педиатрии

**Перинатальное гипоксически-
ишемическое поражение головного мозга
– этиопатогенетический фактор
частых инфекционных и аллергических
заболеваний органов дыхания у детей**

**Докладчик:
доцент Кривущев Борис Исаевич**

За период 2000-2018 г.г. в Российской Федерации
рост впервые в жизни зарегистрированной
заболеваемости у детей выявлен в отношении
большинства классов болезней:

- новообразования – в 2 раза,
- врожденные пороки развития – в 1,6 раза,
- **болезни органов дыхания – в 1,3 раза.**

Острые респираторные инфекции (ОРИ) неизменно
занимают ведущее место в структуре
инфекционной патологии у детей.

В России ежегодно регистрируется примерно
70–80 тыс. заболеваний на 100 тыс. детей
(в 3,3 раза выше, чем у взрослых)
без тенденции к снижению.

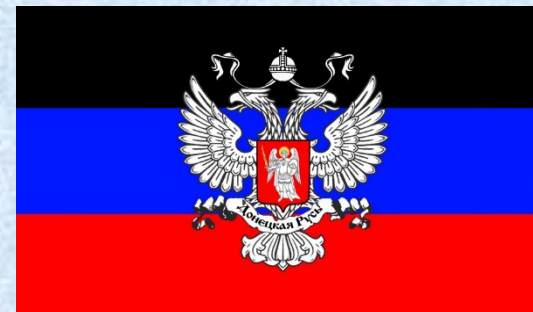


С 27 ноября по 4 декабря 2020 года
в ДНР зарегистрировано 10 445 случаев
острых респираторных вирусных инфекций.
Показатель заболеваемости – 45,9 на 10 тысяч
населения.

Большинство заболевших дети – почти 70%.

За неделю госпитализировано 172 пациента
с осложнениями после ОРВИ.

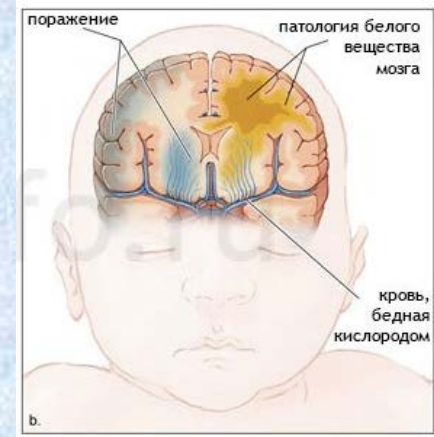
Из них 95% — дети до 18 лет.



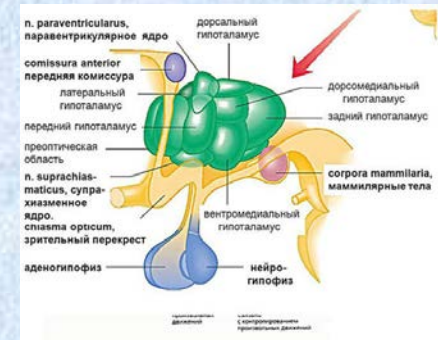
Частая инфекционная заболеваемость приводит к нарушению нервно-психического и физического развития детей, формированию вегето-сосудистой дистонии, ограничению социальных контактов со сверстниками, плохой успеваемости. Нередко у часто болеющих детей отмечается несформированность наглядно-действенного и наглядно-образного мышления, задержка речевого развития, нарушение мелкой

Три аспекта

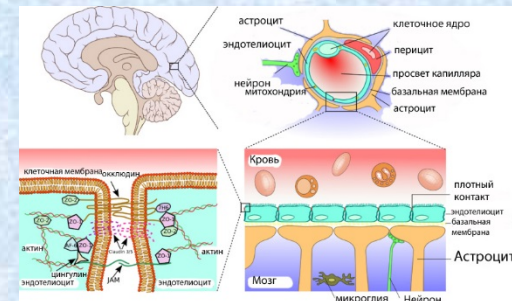
1. Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга.



2. Роль гипоталамуса в иммунных реакциях.



3. Гематоэнцефалический барьер.



В основе патогенеза гипоксически-ишемического поражения головного мозга лежит нарушение гемодинамики (макро- и микроциркуляции), которое приводит к многовариантным метаболическим сдвигам, которые в свою очередь усугубляют расстройства микроциркуляции. В результате этого развивается функциональная дисрегуляция взаимодействия основных структур мозга: стволовых, подкорковых и корковых.

Патогенез гипоксического поражения головного мозга:

асфиксия



гипоксемия
гиперкапния



метаболический
ацидоз



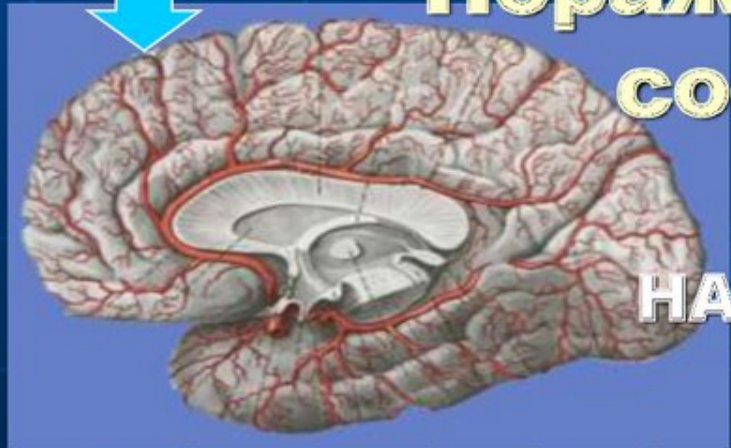
накопление
продуктов
перекисного
окисления липидов



Поражение эндотелия
сосудов мозга



НАРУШЕНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ
ГЕМОДИНАМИКИ



Стадии морфологических гипоксических изменений в головном мозге:

- 1 стадия – отечно-геморрагическая
- 2 стадия – энцефальный глиоз
- 3 стадия – лейкомаляция (некроз)
- 4 стадия – лейкомаляция
с кровоизлиянием

Первые две стадии острой гипоксии являются курабельными, имеется возможность восстановления метаболизма нейронов и глии, III и IV стадии ведут к необратимой гибели нейронов.

Морфологический субстрат гипоксических поражений:

- нарушение кровообращения;
- дистрофические изменения в нейронах головного мозга;
- кровоизлияния из мелких сосудов;
- отек головного мозга;
- лейкомаляция (некроз белого вещества головного мозга).

Основные звенья

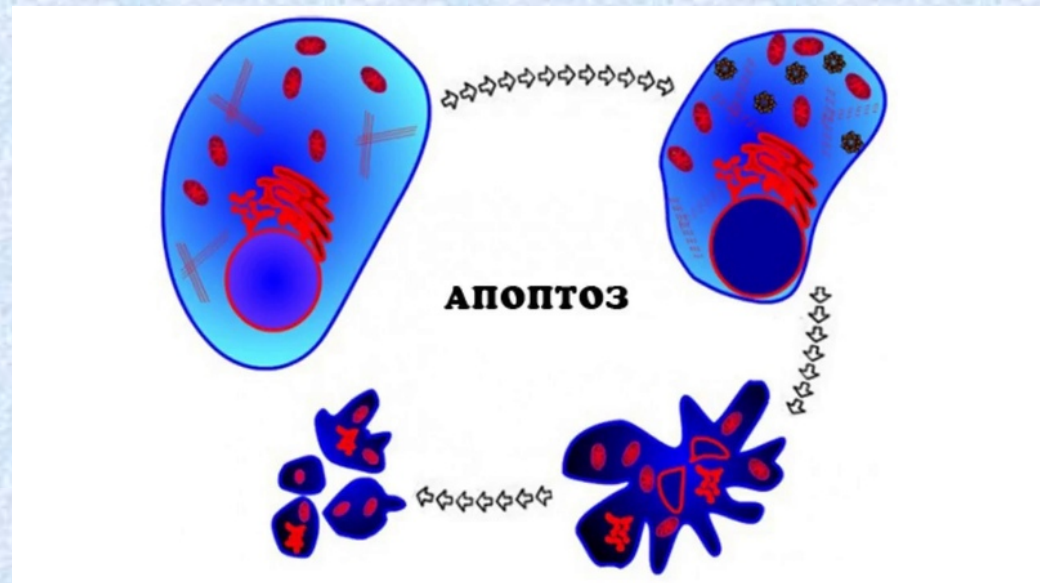
гипоксически-ишемического стресса:

- недостаток кислорода;
- глутаматово-кальциевый каскад;
- образование свободных радикалов;
- воспаление;
- накопление оксида азота;
- АПОПТОЗ.

Самыми чувствительными к гипоксии являются нервная и сердечная ткань. На долю головного мозга приходится 2-3% от массы тела. Общая площадь капиллярного русла головного мозга соответствует размерам теннисного корта! Наличие такой огромной поверхности объясняет тот факт, что в состоянии физического покоя у взрослых мозг потребляет 20-25% поступающего кислорода.

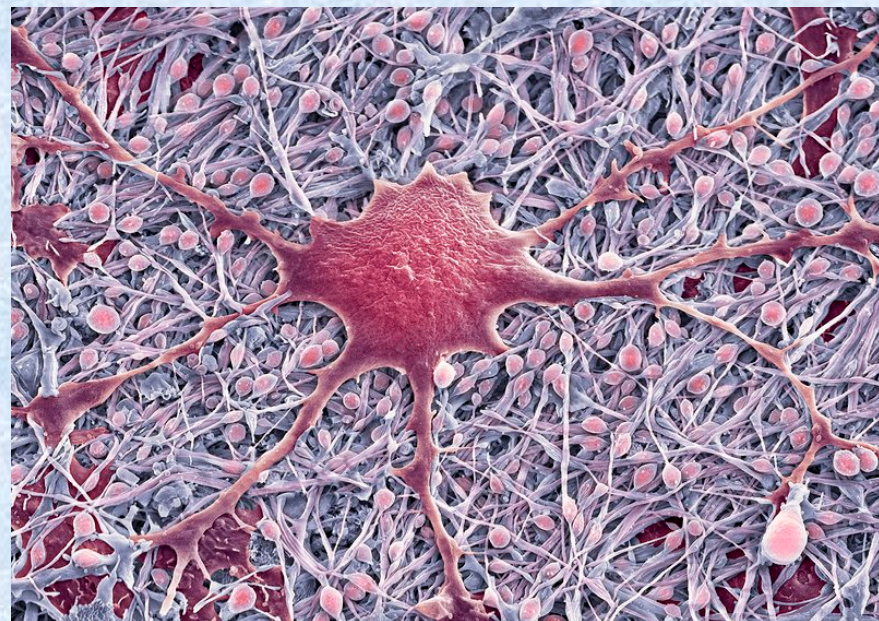
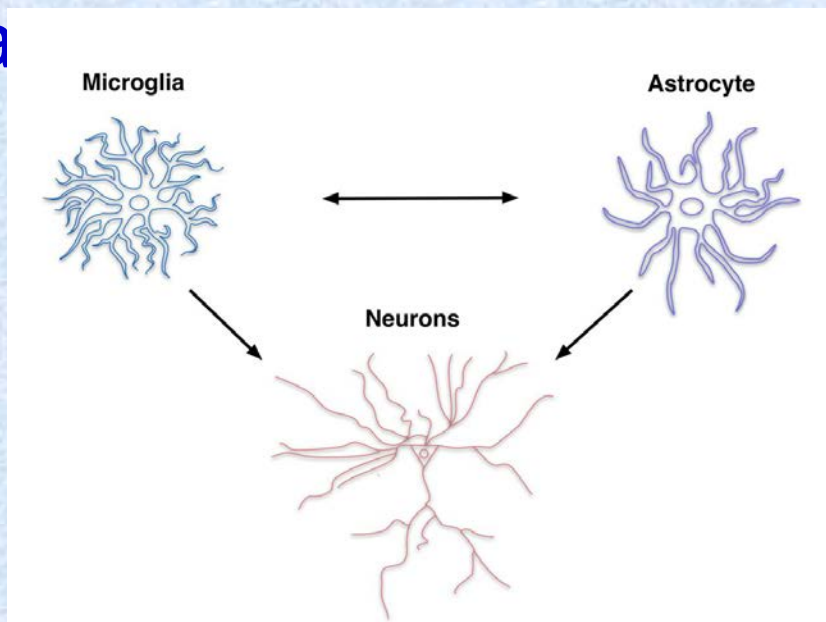
А у детей до 4 лет мозг потребляет до 50% кислорода.

Акихико Йосимура из Университета Кейо и его коллеги описали механизм масштабного повреждения ткани мозга **при ишемическом инсульте**. Гибель даже небольшого количества нервных клеток при гипоксии запускает каскад патологических процессов. Соседние здоровые клетки получают определенную информацию и отвечают **апоптозом** – запрограммированной смертью. Даже при восстановлении микроциркуляции это лавинообразное разрушение не останавливается.



По данным Полетаева А.Б. (2011), **локальная ишемия мозга** индуцирует локальное воспаление, характеризуясь **нарушениями микроциркуляции** и изменениями проницаемости гематоэнцефалического барьера, что приводит к **активации апоптоза** нейронов в месте ишемии, стимулирует функционально-морфологические изменения со стороны

а



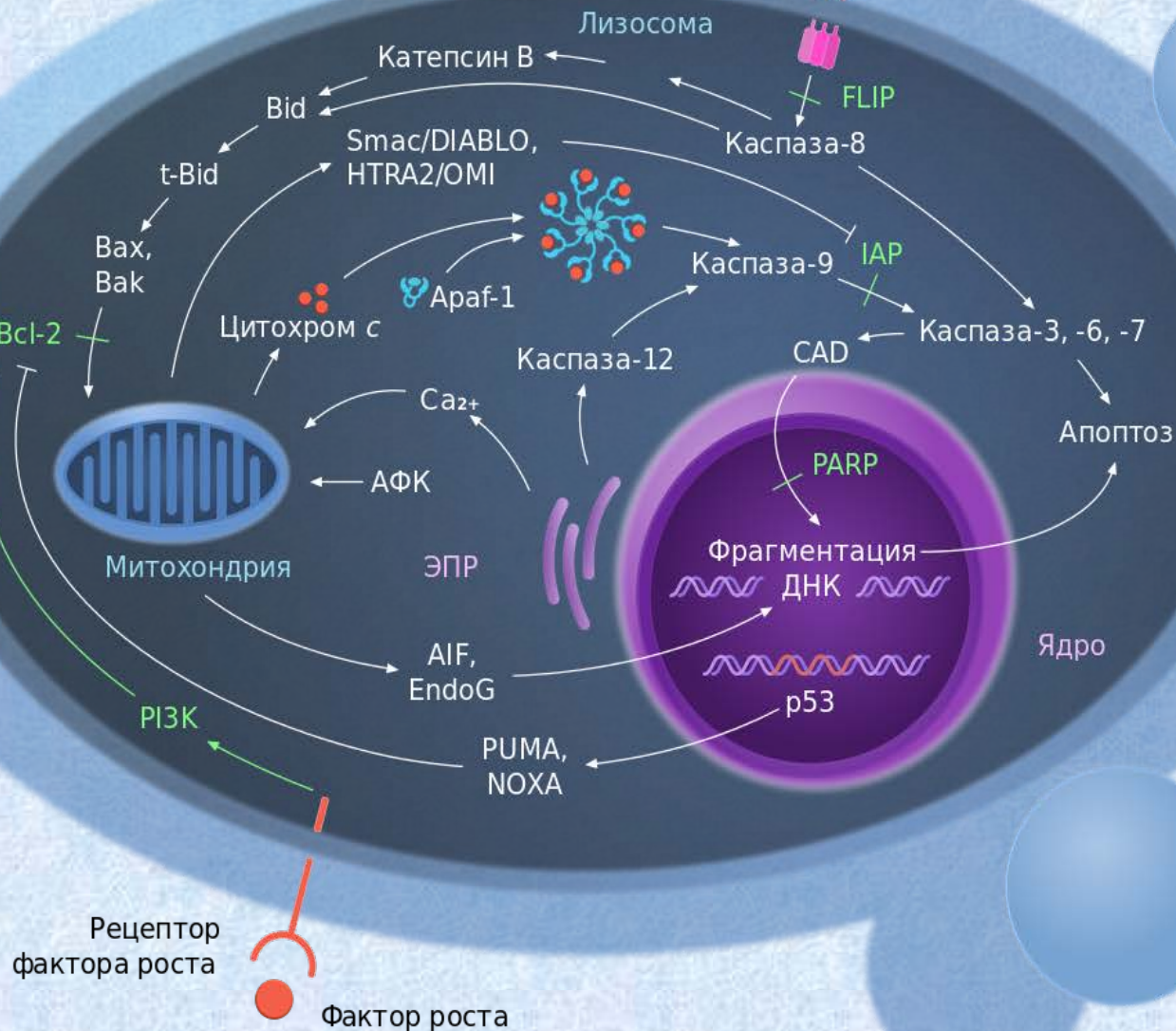
Апоптоз – программируемая клеточная смерть.

Таким путем уничтожаются клетки, зараженные вирусом, непоправимо поврежденные и постаревшие. Это естественный процесс, постоянно идущий в тканях, в отличие от некроза.

На клеточной мембране клеток расположены **рецепторы смерти**. Они различаются на разных клетках и относятся к семейству белков – факторов некроза опухоли. Все они содержат характерный домен – определенную последовательность аминокислот, называемую доменом смерти, который позволяет рецепторам запускать

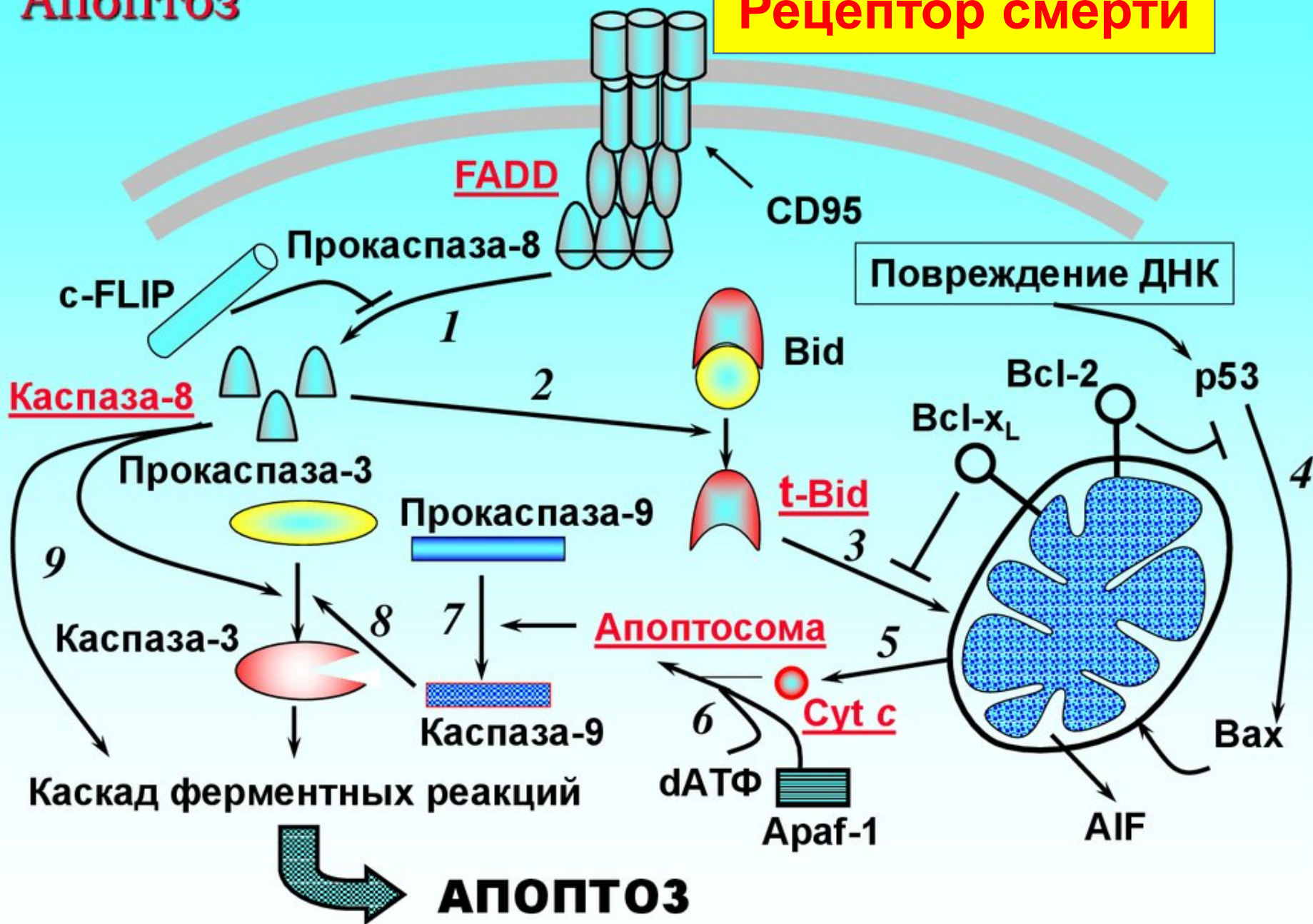
Лиганд
(FasL, TNF, Apo3L, Apo2L)

Рецептор смерти



АПОПТОЗ

Рецептор смерти



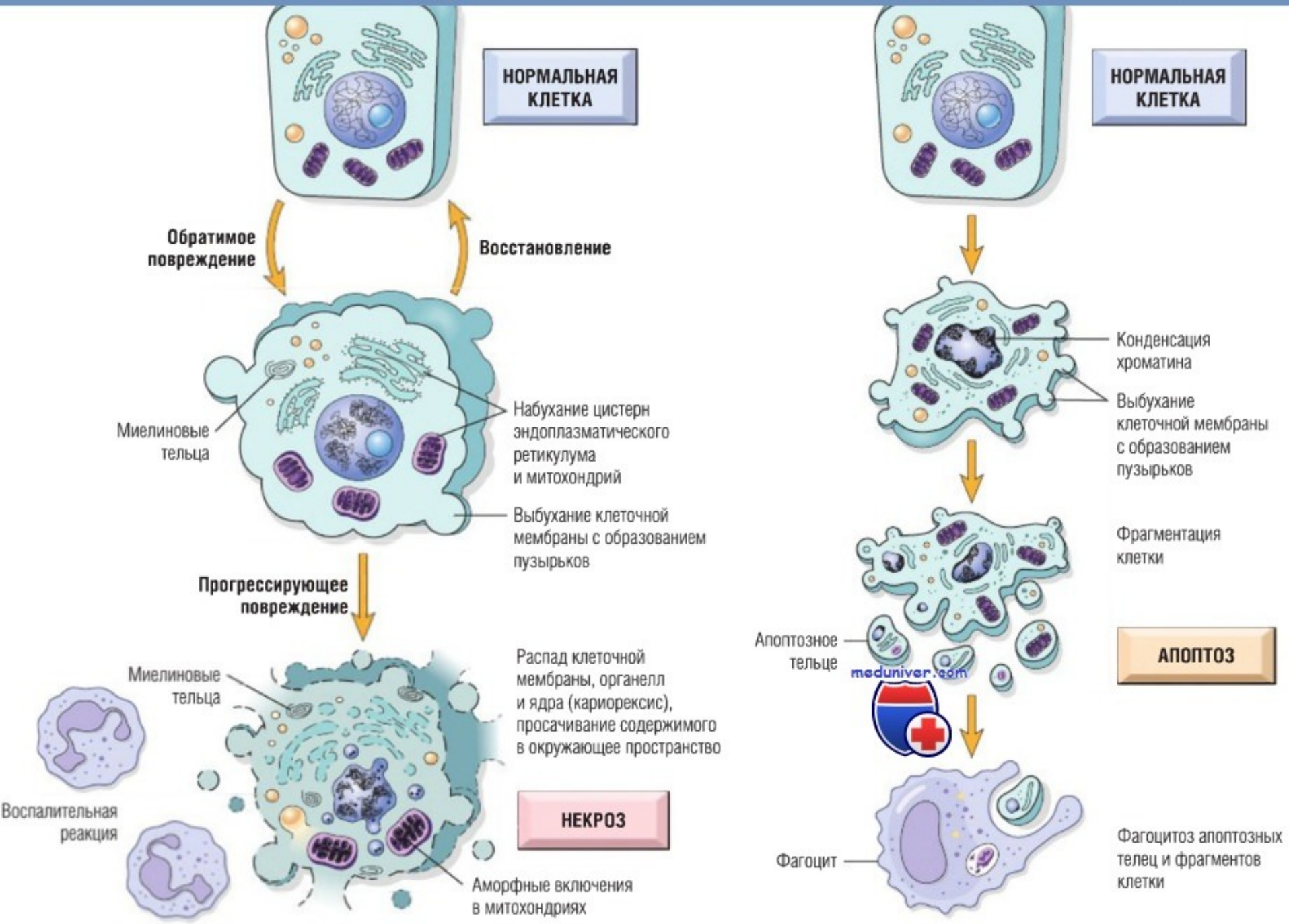
В ядре клетки, которая встала на путь **апоптоза**, уплотняется хроматин, состоящий из ДНК и белков. Само ядро в конце концов распадается на фрагменты. Затем и вся клетка делится на отдельные части. Каждый фрагмент умирающей клетки заключен в мембрану, внутри этого пузырька содержимое клетки переваривается лизосомами.

Апоптозные тельца и другие фрагменты погибшей клетки фагоцитируются.

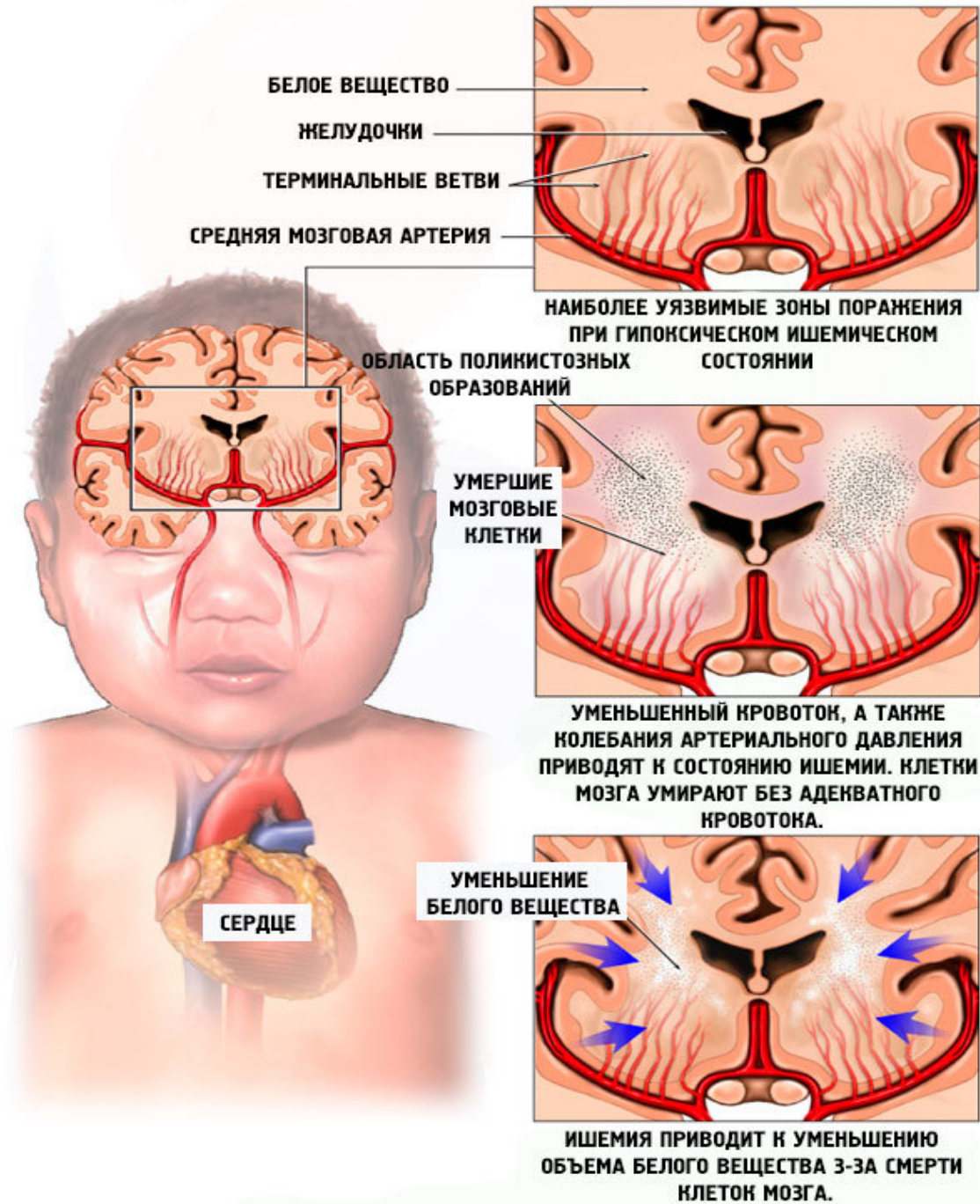
При **некрозе** происходит распад клеточной мембраны, органелл и ядра.

Фрагменты погибшей клетки попадают в окружающее пространство.

Изменения клетки при ее повреждении - некрозе и апоптозе

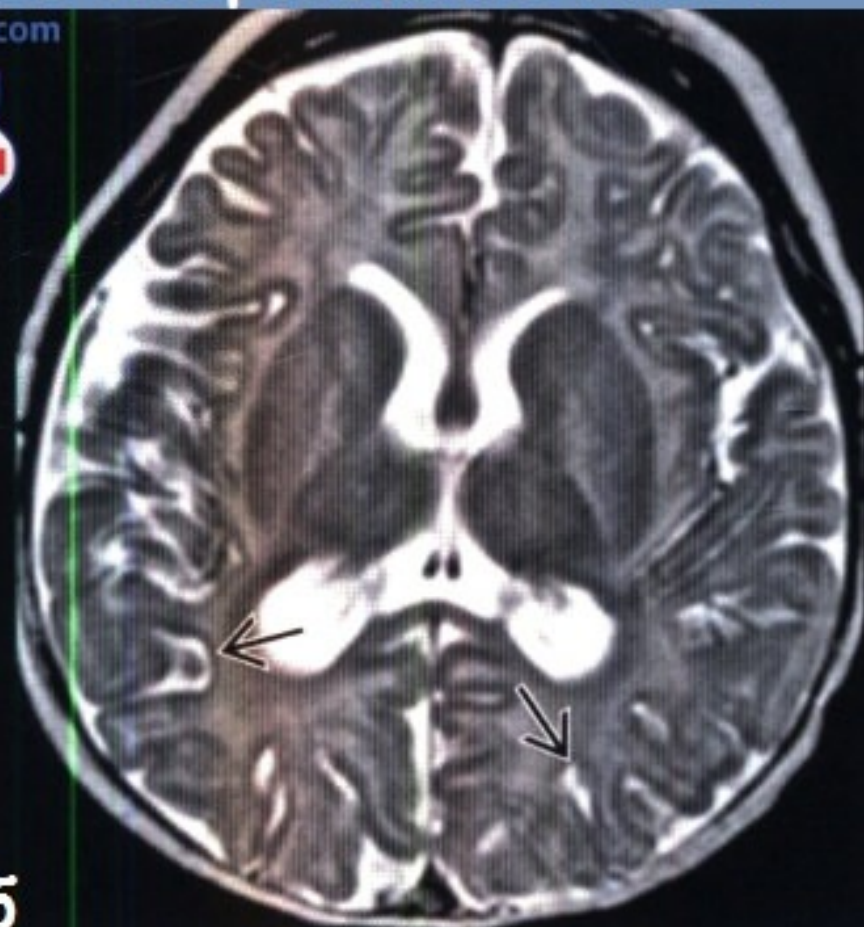


ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ИШЕМИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ



Гипоксическое ишемическое повреждение мозга

meduniver.com

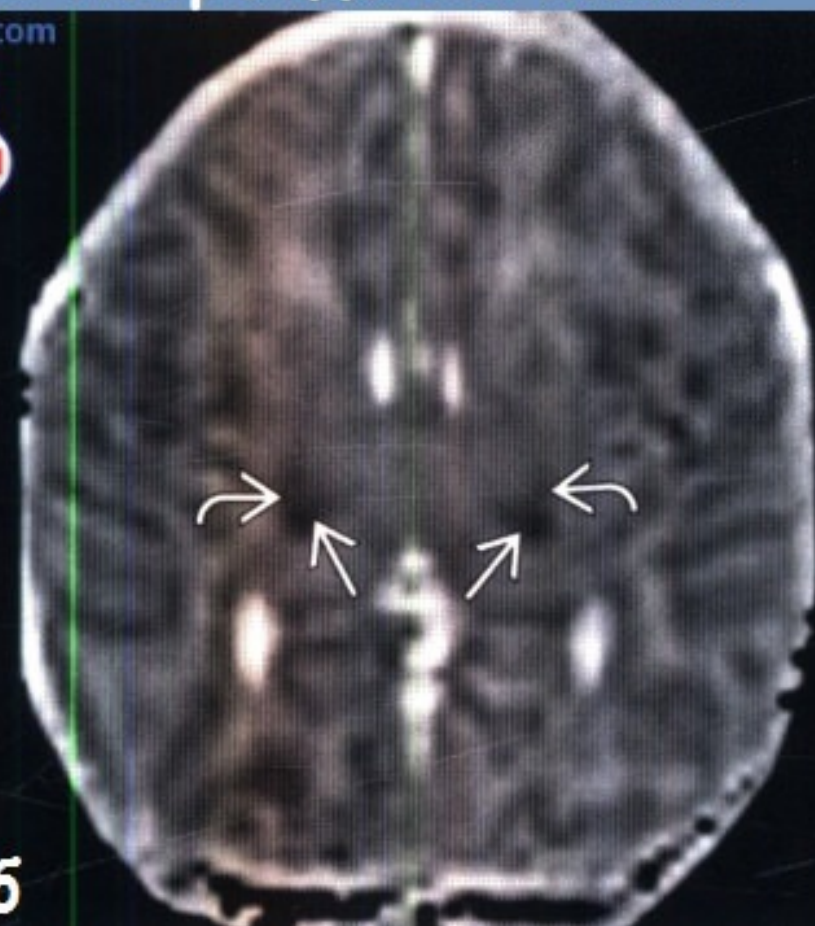


Гипоксическое ишемическое повреждение мозга

meduniver.com



а



б

Варианты перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга

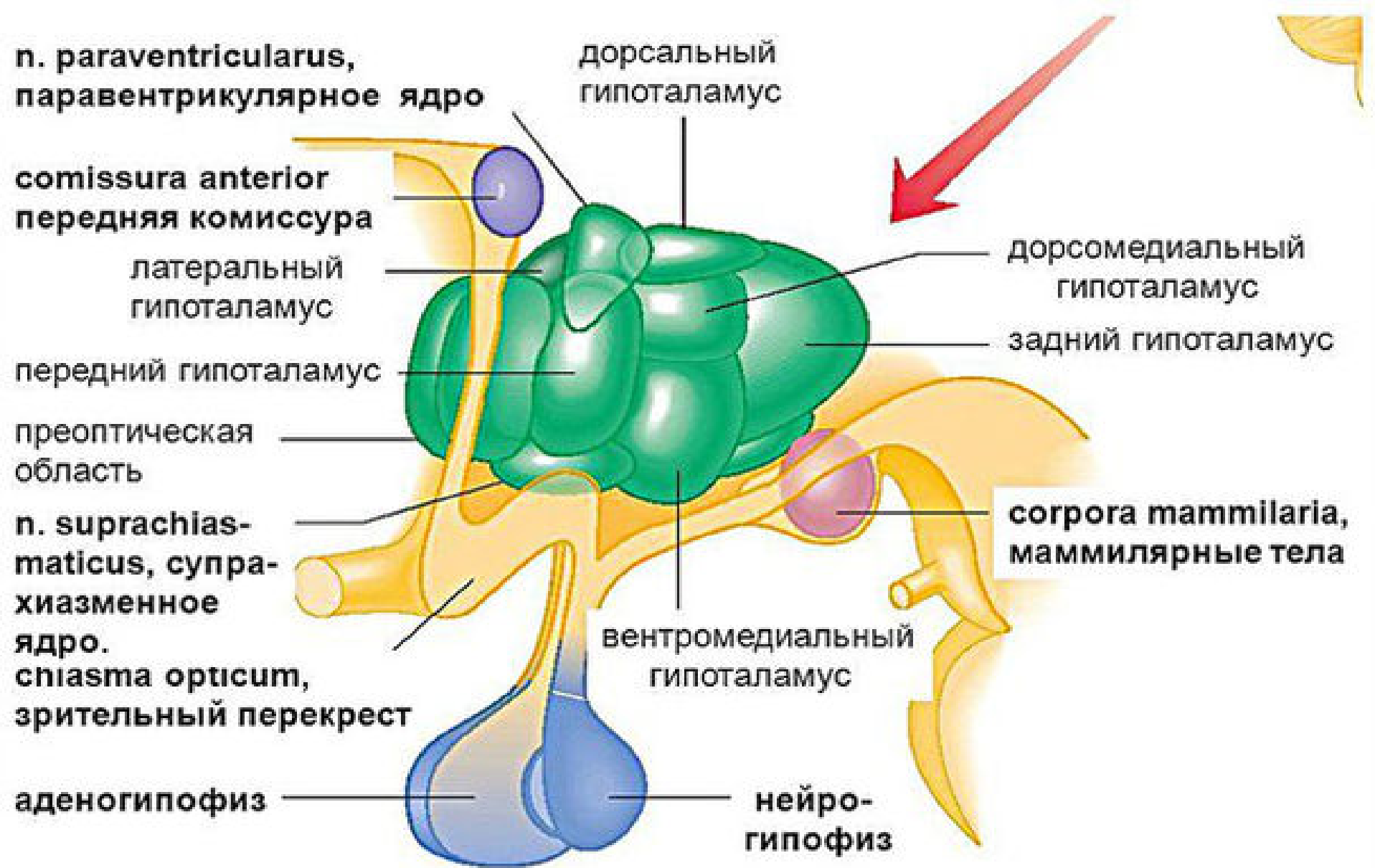
- ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция (в т. ч. **некроз** клеток);
- СКЛ – субкортикальная лейкомаляция (в т. ч. **некроз** клеток);
- парасагиттальный **некроз**;
- отек базальных ядер, таламуса;
- персистирующее расширение боковых желудочков;
- **инфаркт** ствола и мозжечка;

Гипоксия и ишемия в перинатальном периоде приводит к:

- Увеличению лактата и потребления глюкозы, снижению рН и АТФ, нарушению цереброваскулярного гомеостаза;
- Снижению функции ионных насосов с накоплением Na, Cl, H₂O, Ca внутриклеточно;
- Образованию свободных радикалов и лейкотриенов;
- Повреждению белков, нуклеиновых кислот, липидов.

Ключевым звеном центрального аппарата нервной регуляции функций иммунной системы является гипоталамус.

Он связан со всеми звеньями центрального аппарата нервной регуляции и дает начало сложному эфферентному пути передачи центральных нейрорегуляторных влияний на иммунокомпетентные клетки, которые обладают соответствующими рецепторами к нейротрансмиттерам, нейропептидам, а также к гормонам эндокринных желёз.



В гипоталамусе образуются многочисленные нейротрансмиттеры и нейромодуляторы

Таблица. **Нейротрансмиттеры и нейромодуляторы** нейросекреторных клеток паравентрикулярного ядра и дугообразного ядра гипоталамуса.

Модификация: Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R., Kronenberg H.M., Eds. Williams Textbook of Endocrinology, 12th ed., Saunders, 2011, 1816 p., см.: [Физиология человека: Литература. Иллюстрации.](#)

Паравентрикулярное ядро = Paraventricular Nucleus

Дугообразное ядро = Arcuate Nucleus

Крупноклеточный отдел = Magnicellular Division:

- [Ангиотензин II](#) = Angiotensin II
- [Холецистокинин](#) = Cholecystokinin (CCK)
- [Динорфины](#) = Dynorphins
- [Оксид азота \(II\)](#) = Nitric oxide (NO)
- [Окситоцин](#) = Oxytocin
- [Вазопрессин](#) = Vasopressin (AVP)

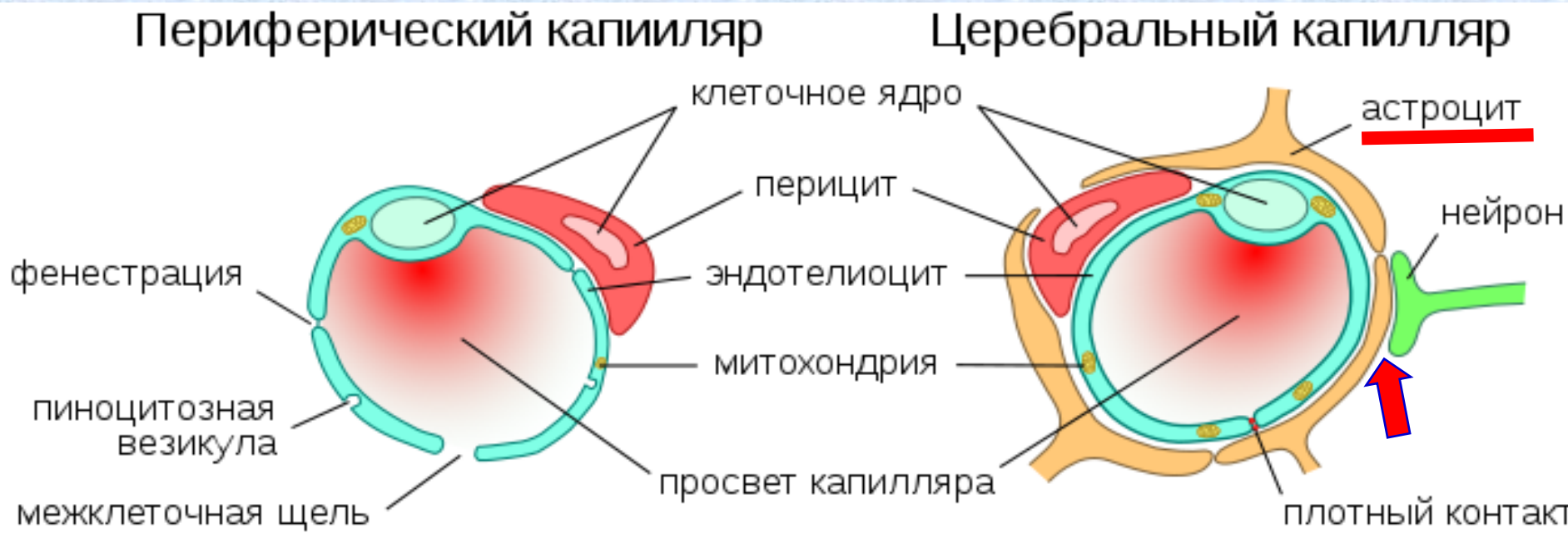
Мелкоклеточный отдел = Parvicellular Divisions:

- [Гаммааминомасляная кислота](#) = γ -Aminobutyric acid (GABA)
- [Ангиотензин II](#) = Angiotensin II
- [Предсердный натрийуретический фактор](#) = Atrial natriuretic factor (ANF)
- [Бомбезиноподобные пептиды](#) = Bombesin-like peptides
- [Холецистокинин](#) = Cholecystokinin (CCK)
- [Кортиколиберин](#) = Corticotropin-releasing hormone (CRH)
- [Дофамин](#) = Dopamine
- [Эндоканнабиноиды](#) = Endocannabinoids
- [Энкефалины](#) = Enkephalins
- [Галанин](#) = Galanin
- [Глутамат](#) = Glutamate
- [Интерлейкин-1](#) = Interleukin-1 (IL-1)
- [Нейропептид-Y](#) = Neuropeptide Y (NPY)
- [Нейротензин](#) = Neurotensin
- [Оксид азота \(II\)](#) = Nitric oxide (NO)
- [RF-амид пептиды](#) = RF-amide-related peptides (RFRP)
- [Соматостатин](#) = Somatostatin
- [Тиреолиберин](#) = Thyrotropin-releasing hormone (TRH)
- [Вазопрессин](#) = Vasopressin (AVP)
- [Вазоактивный тонкокишечный пептид](#) = Vasoactive intestinal peptide (VIP)

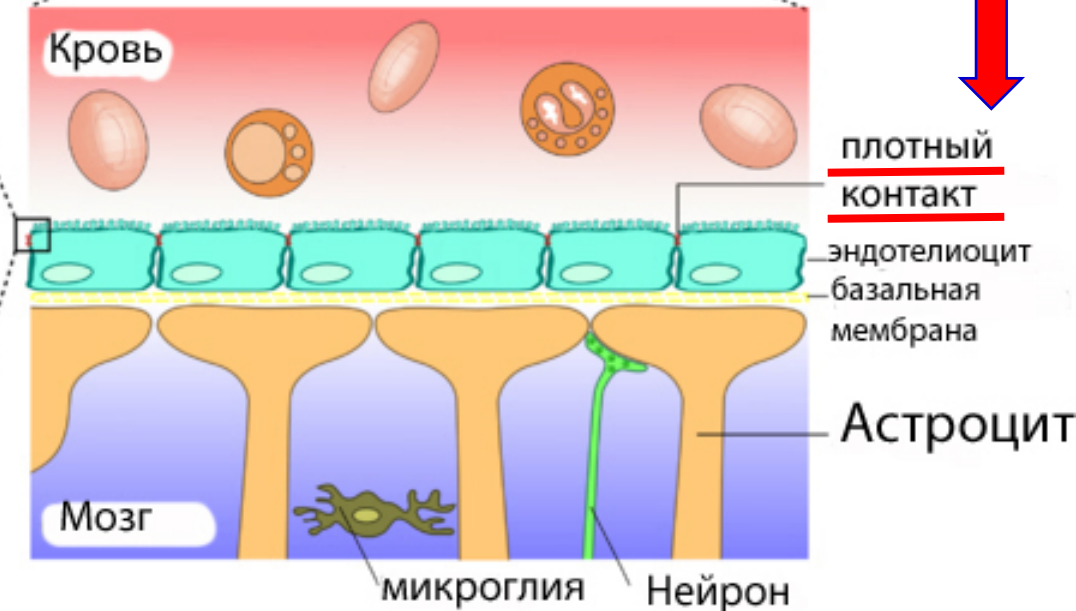
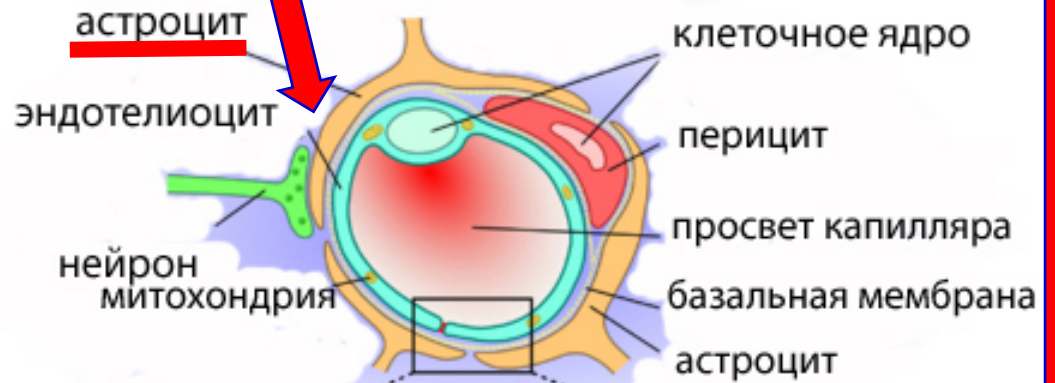
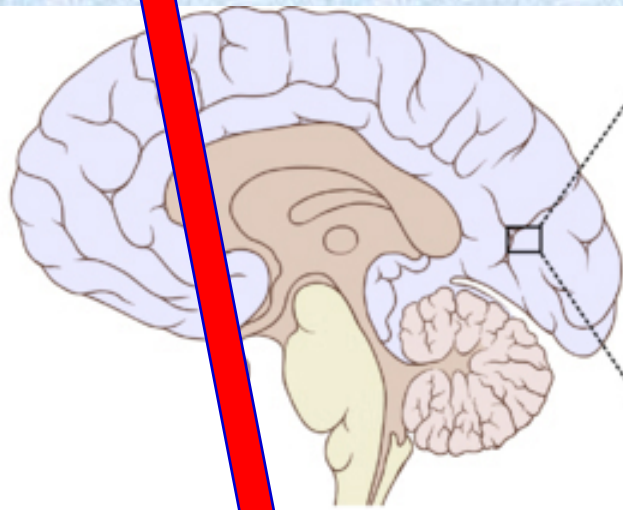
- [Ацетилхолин](#) = Acetylcholine
- [Гаммааминомасляная кислота](#) = γ -Aminobutyric acid (GABA)
- [Агютиевый нейропептид](#) = Agouti-related peptide (AGRP)
- [Транскрипт регулируемый кокаином](#), амфетамином = Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART)
- [Дофамин](#) = Dopamine
- [Динорфин](#) = Dynorphin
- [Эндоканнабиноиды](#) = Endocannabinoids
- [Энкефалины](#) = Enkephalins
- [Галанин](#) = Galanin
- [Галаниноподобный пептид](#) = Galanin-like peptide (GALP)
- [Глутамат](#) = Glutamate
- [Гонадолиберин](#) = Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)
- [Соматолиберин](#) = Growth hormone-releasing hormone (GHRH)
- [Кисспептины](#) = Kisspeptins
- [Меланокортины](#) = Melanocortins (ACTH, α -MSH, β -MSH, γ -MSH)
- [Нейрокинин В](#) = Neurokinin B (NKB)
- [Нейромедин U](#) = Neuromedin U
- [Нейропептид-Y](#) = Neuropeptide Y (NPY)
- [Нейротензин](#) = Neurotensin
- [Ноцицептин](#) / орфанин = Nociceptin/orphanin FQ (OFQ)
- [Пептиды-опиоиды](#) (β -[эндорфин](#)) = Opioid peptides (β -endorphin)
- [Панкреатический прогормон](#) = Pancreatic prohormone
- [Пролактин](#) = Prolactin
- Про-опио-[Меланокортин](#) = Pro-opiomelanocortin
- Пептид [Пироглутамил-RF-амид](#) = Pyro-glutamyl-RFamide peptide (QRFP)
- [Соматостатин](#) = Somatostatin
- [Вещество P](#) = Substance P

Гемато-энцефалический барьер – физиологический барьер между кровеносной системой и головным мозгом. Нейроны не вступают в непосредственный контакт с капиллярной сетью, а взаимодействуют с питающими капиллярами через «посредников» - астроциты и клетки нейроглии.

ГЭБ защищает нервную ткань от циркулирующих в крови микроорганизмов, токсинов, клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы, которые воспринимают ткань мозга как чужеродную.

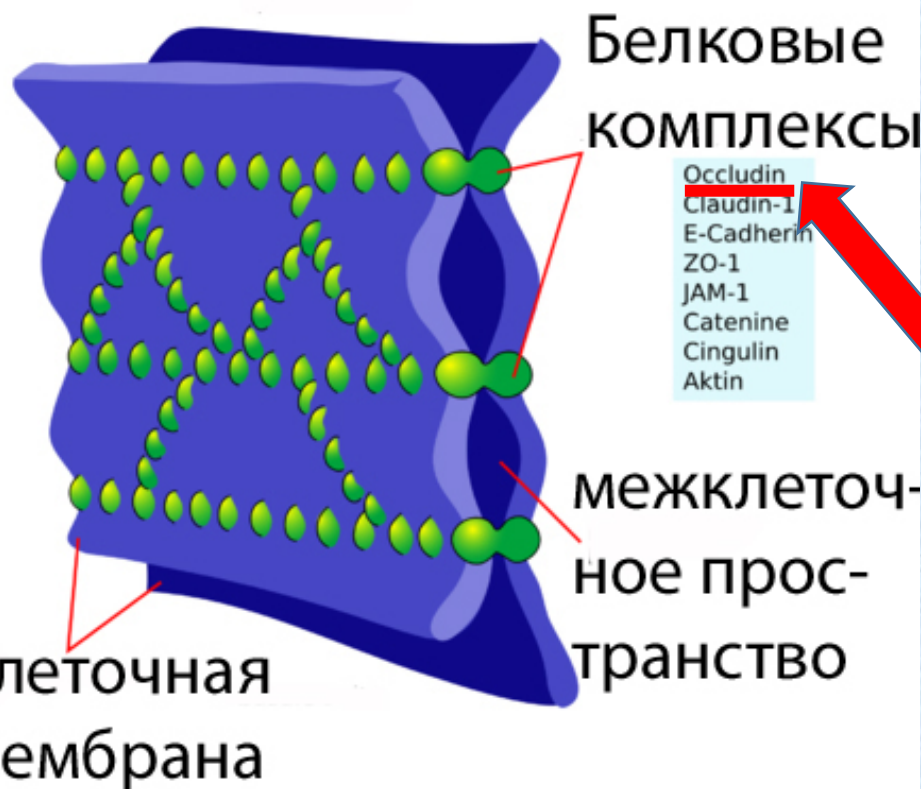
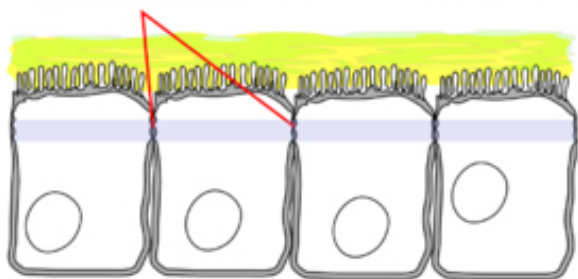


Гемато-энцефалический барьер



Плотные контакты

Апикальная
поверхность
Базальная
поверхность



Occludin
Claudin-1
E-Cadherin
ZO-1
JAM-1
Catenine
Cingulin
Aktin

Плотные контакты – это ключевой морфофункциональный элемент церебрального эндотелия ГЭБ.

Они образованы трансмембранными и цитоплазматическими белками

(**Окклюдин** и др.).

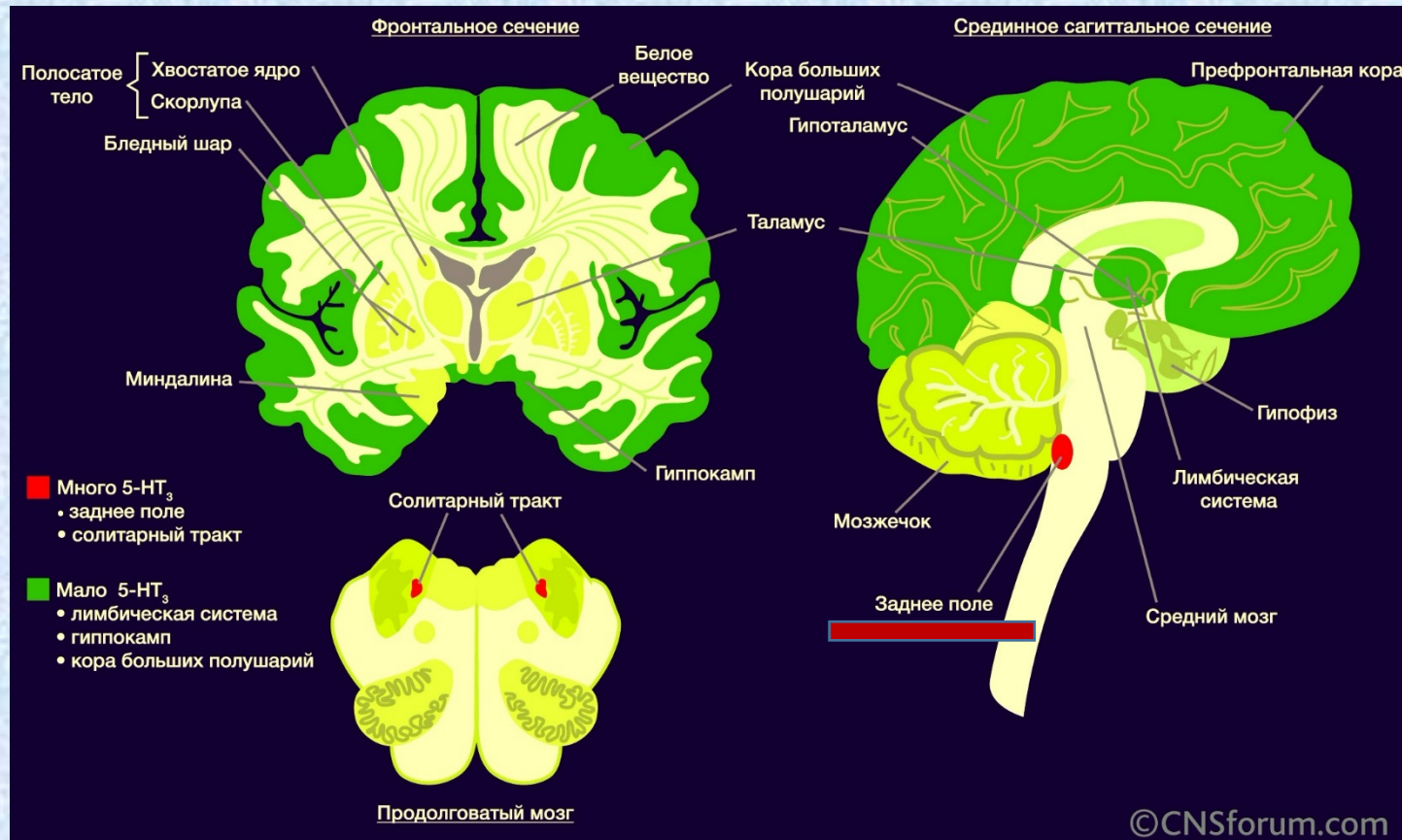
Они обеспечивают основные функции ГЭБ: барьерные, трансмембранные и сигнальные.

Проницаемость ГЭБ в различных отделах мозга разная.

Установлено, что в мозге имеются "безбарьерные зоны", куда введённые в кровь вещества поступают почти беспрепятственно (area postrema, нейрогипофиз, ножка гипофиза, эпифиз, гипоталамус, серый бугорок).

Причем селективность ГЭБ при переходе из крови в клетки головного мозга значительно выше, чем обратно.

Area postrema (AP) - это «самое заднее поле» головного мозга, которое оказывает регуляторные влияния на деятельность сердечно-сосудистой системы, состояние водно-солевого и углеводного гомеостаза, триггерный механизм рвотного рефлекса, пищевое поведение и аппетит.



Rrontoft (1955), используя изотопы фосфора и полуколлоидного золота, в эксперименте на кроликах показал, что количество проникшего в мозг вещества пропорционально площади капиллярного русла.

Гипоталамическая область мозга имеет наиболее богатую и наиболее протяженную капиллярную сеть. Поэтому проницаемость гематоэнцефалического барьера в гипоталамической области выше, чем в других отделах мозга.

В области гипоталамуса в ГЭБ имеются своеобразные «окна», через которые проникают различные молекулы и биохимические соединения и воздействуют на расположенные здесь осморецепторы и хеморецепторы. Это обеспечивает адекватную реакцию рецепторов на раздражители и поддержание гомеостаза в организме.

Стенки капилляров гипоталамуса способны пропускают крупные молекулы (в том числе белки), которые через гематоэнцефалический барьер больше нигде не проходят.

В гипоталамус свободно проникают ряд **ЦИТОКИНОВ**, образующихся лейкоцитами и тканевыми макрофагами.

Цитокины стимулируют специфические рецепторы нейронов гипоталамических ядер, и в результате повышения нейронной активности гипоталамус отвечает рядом эффектов.

Среди них – усиление секреции субстанции P, гормона роста, пролактина и кортикотропин-рилизинг-гормона, которые, в свою очередь, **активируют иммунную систему.**

Взаимосвязь иммунной и нейроэндокринной систем

- Проявляется тем, что их клетки способны продуцировать **одни и те же** интерлейкины, простагландины, гормоны, нейропептиды и другие **медиаторы**.
- Иммунная, эндокринная и нервная системы действуют взаимосвязанно, обеспечивая **генетический гомеостаз** и нормальную жизнедеятельность организма в целом.
- Любые нарушения иммунной системы влекут за собой изменения функций эндокринной и нервной систем.

Взаимодействия иммунной, нервной и эндокринной систем



При перинатальном гипоксически-ишемическом поражении головного мозга происходят биохимические и структурные изменения его клеток вплоть до **некроза** и **апоптоза**. Элементы поврежденных клеточных структур проникают через ГЭБ в кровеносное русло. Здесь они впервые встречаются с клетками иммунной системы. Так как в процессе онтогенеза нервные клетки не были «представлены» иммунной системе, последняя распознают белки нервной ткани как чужеродные и реагирует выработкой антител, являющихся по сути **аутоантителами**. Эти антитела соединяются с антигенами, образуя **циркулирующие иммунные комплексы**, которые проникают через ГЭБ в разные структуры мозга, вызывая **вторичные повреждения**. Наибольшие повреждения отмечаются в **гипоталамической области**.

Аналогичные механизмы нейросенсибилизации и аутоагрессивное повреждение мозга описаны при черепно-мозговых травмах. При этом отмечено прогрессивное течение данного состояния, формирование разнообразных осложнений и негативных последствий в отдаленном периоде.

С.М.Карпов подтверждает положение об аутоагрессивных свойствах противомозговых антител в остром периоде закрытой ЧМТ у детей. Сравнительный анализ титров антител к основному белку миелина показал, что с утяжелением ЧМТ уровень антител возрастает.

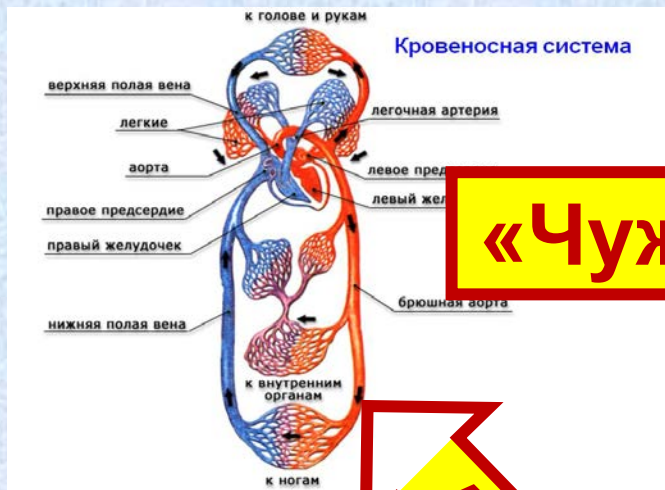
Нами отмечена прямая корреляция между:

- тяжестью поражения головного мозга,
- степенью сенсibilизации к структурам головного мозга,
- количественными и качественными изменениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета,
- степенью задержки нервно-психического развития и
- показателями респираторной заболеваемости детей, перенесших пре- и перинатальное поражение головного мозга.

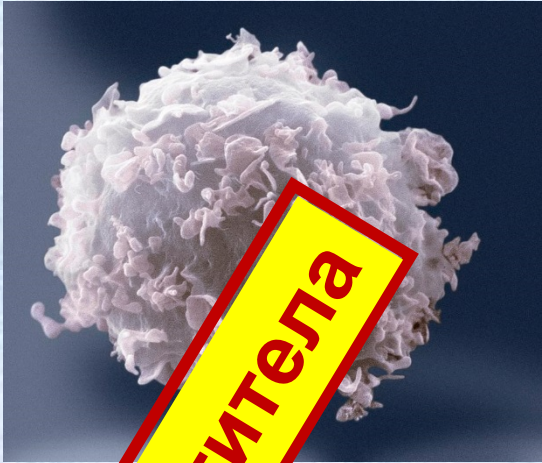
Таким образом, пре- и перинатальное поражение **гипоталамических структур**, которые являются ключевым звеном нейроиммунорегуляции, приводят к развитию иммунных нарушений, которые можно трактовать как **вторичный иммунный дисбаланс**, связанный с нарушением регуляции со стороны ЦНС.

Клиническими проявлениями данной формы иммунного дисбаланса являются:

- **частые респираторные инфекции,**
- **аллергические заболевания,**
- **пролиферативный синдром.**

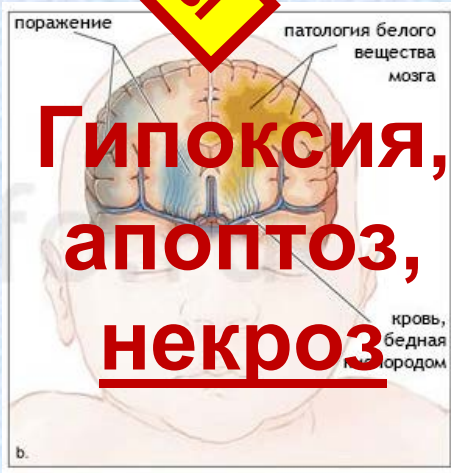


«Чужие белки»



Антигены

Аутоантитела



**Гипоксия,
апоптоз,
некроз**



Дисрегуляция

Дисбаланс иммунной системы

Синдромы иммунной недостаточности

Инфекционный:

- Частые респираторные инфекции с затяжным течением и осложнениями
- Рецидивирующие вирусные инфекции

Аллергический:

- Атопический дерматит
- Бронхообструкция

Пролиферативный:

- Гиперплазия тимуса II-III степени
- Гипертрофия небных миндалин
- Аденоидные вегетации



**СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ**