



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

Кафедра пропедевтики педиатрии

## Влияние перинатального поражения головного мозга на дальнейшее состояние здоровья детей и подростков

Докладчик:  
доцент Кривущев Борис Исаевич

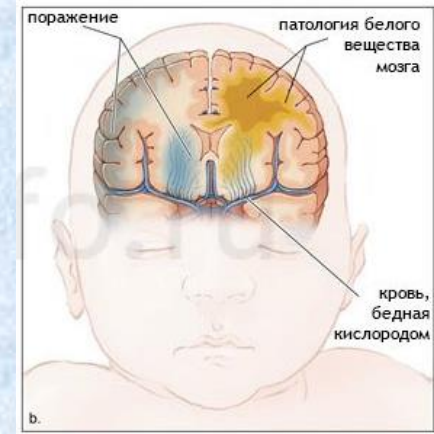
Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга в перинатальном периоде по данным разных авторов встречается от 47% до 80% случаев всех вариантов патологии ЦНС в данном периоде жизни.

Последствиями данного поражения могут быть заболевания ЦНС, иммунной и эндокринной систем, зрительного анализатора. У детей в дальнейшем могут формироваться аллергические заболевания, пролиферативные процессы, частая инфекционная заболеваемость.

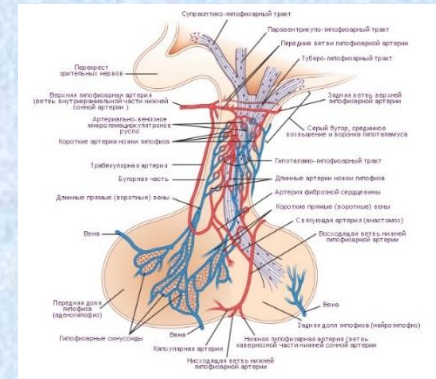
Частая инфекционная заболеваемость в свою очередь может приводить к нарушению нервно-психического и физического развития детей, формированию вегето-сосудистой дистонии, ограничению социальных контактов со сверстниками, плохой успеваемости. Нередко у часто болеющих детей отмечается несформированность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

# Три аспекта

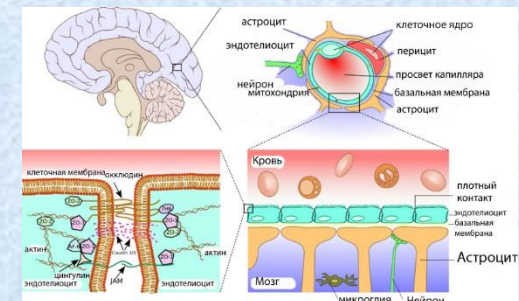
1. Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга.



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



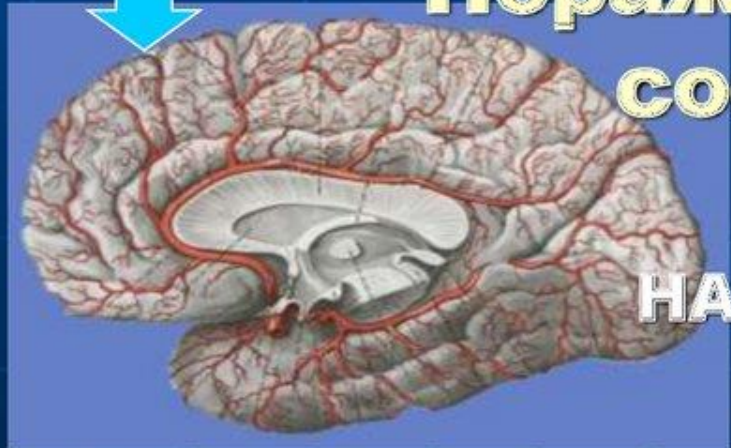
накопление  
продуктов  
перекисного  
окисления липидов



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).

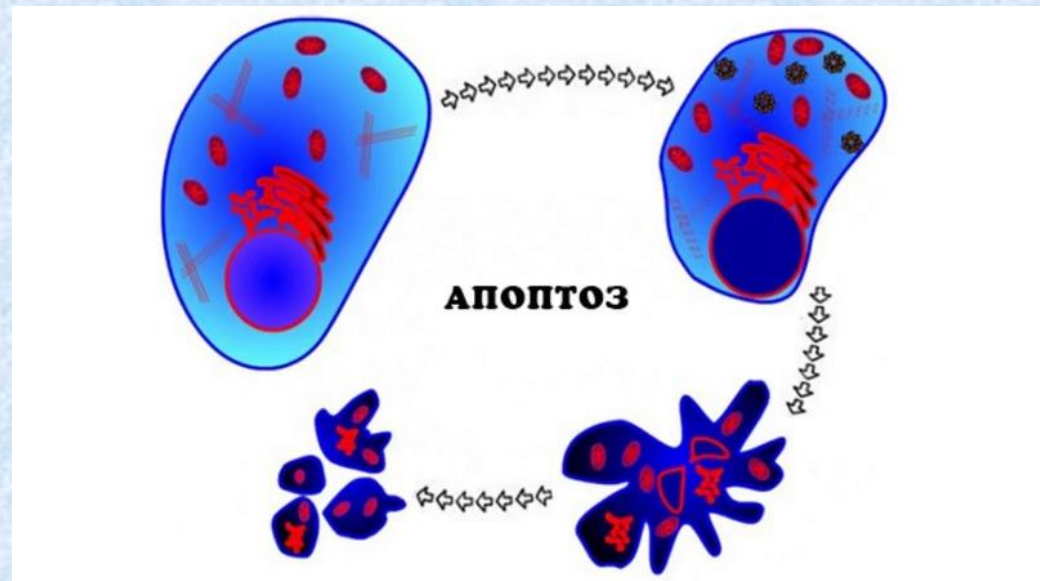


# Основные звенья гипоксически-ишемического стресса:

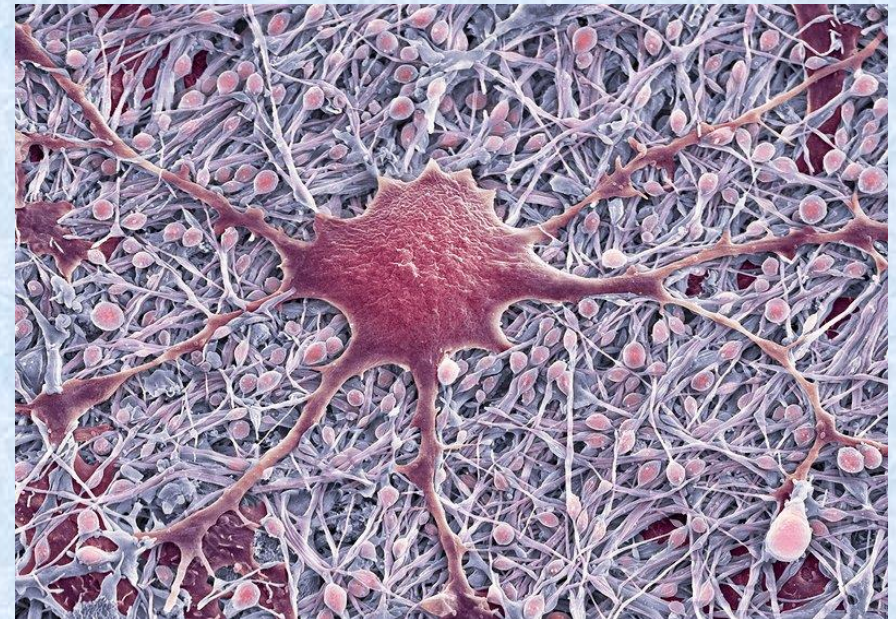
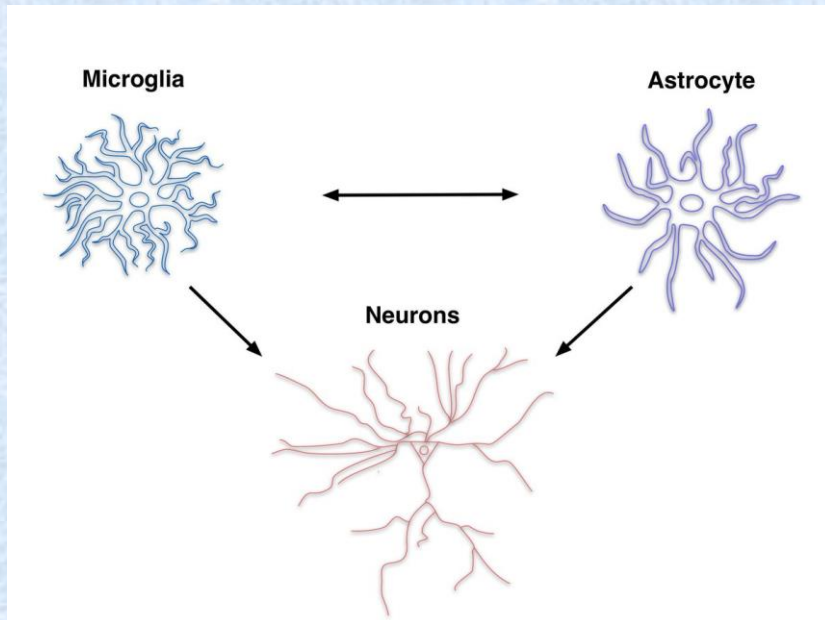
- недостаток  $O_2$ ;
- глутаматово-кальциевый каскад;
- свободные радикалы;
- факторы воспаления;
- оксид азота;
- АПОПТОЗ.

Самыми чувствительными к нарушению кровоснабжения из всех наших органов являются нервная и сердечная ткань. На долю головного мозга приходится 2-3% от массы тела. В то же время потребление кислорода головным мозгом в состоянии физического покоя у взрослых достигает 20-25% от общего потребления его всем организмом. 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.

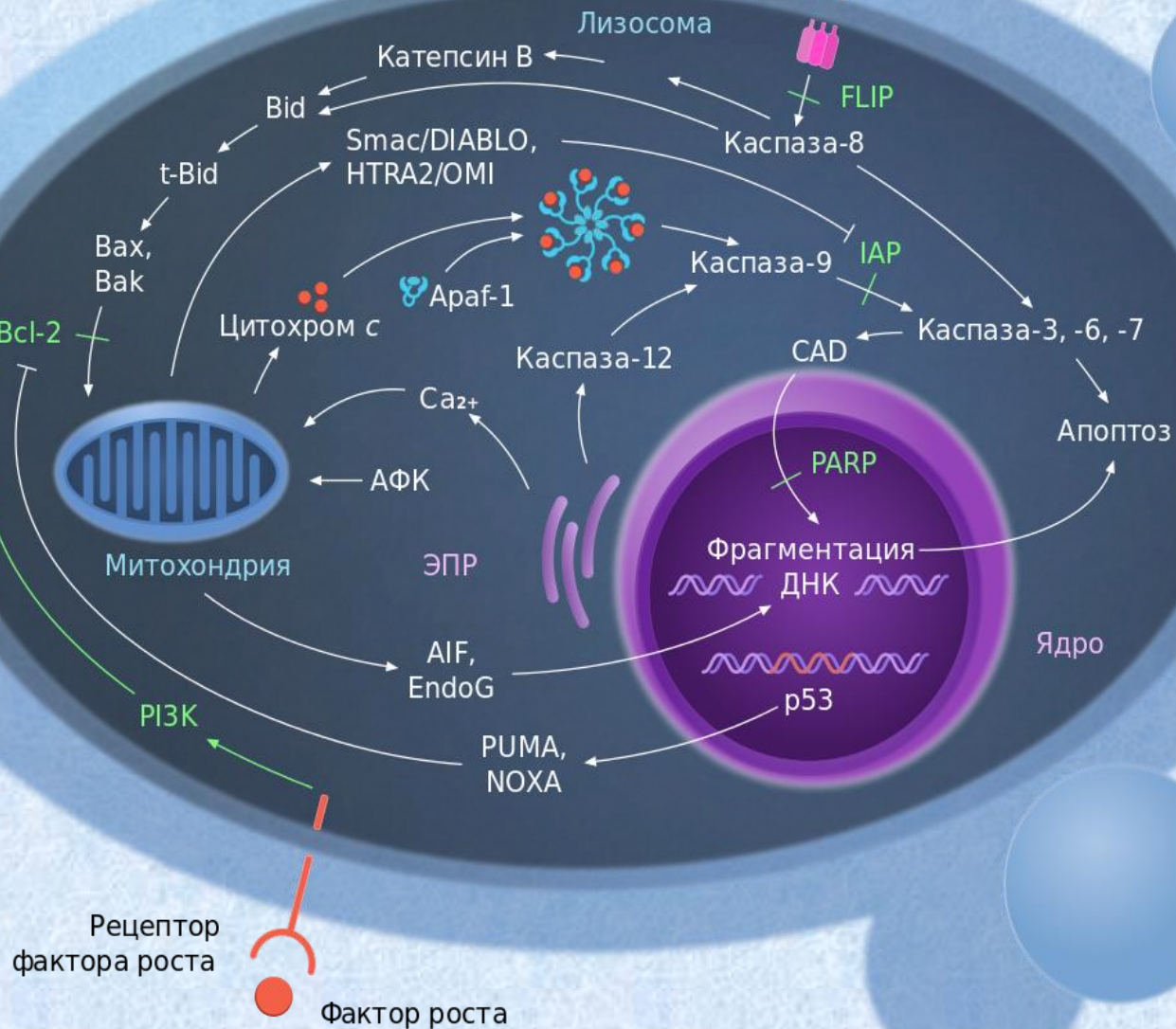


По данным А.Б.Полетаева, **локальная ишемия мозга** индуцирует локальное воспаление, характеризуюсь **нарушениями микроциркуляции** и изменениями проницаемости гематоэнцефалического барьера, что приводит к **активации апоптоза** нейронов в месте ишемии, стимулирует функционально-морфологические изменения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



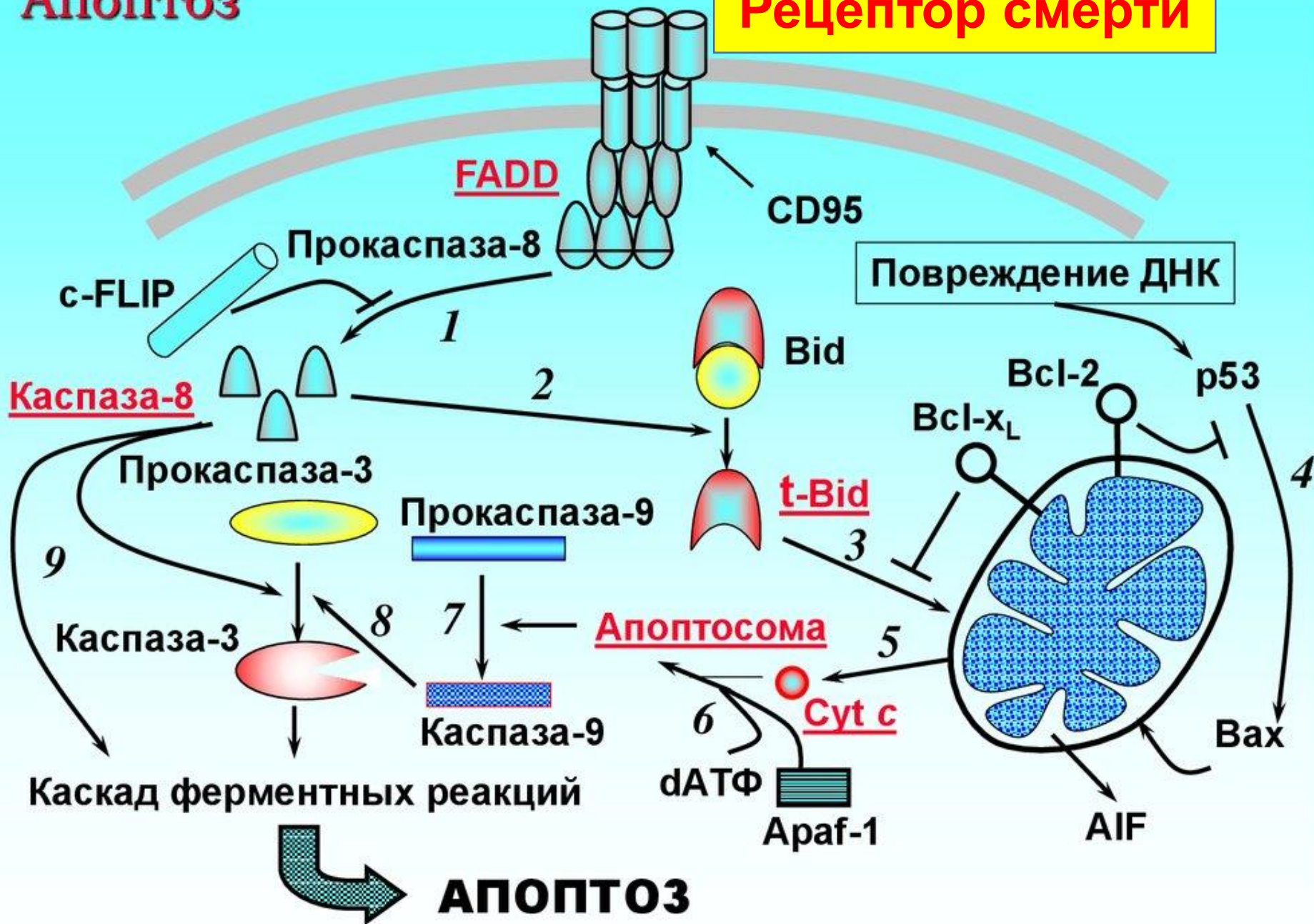
Лиганд  
(FasL, TNF, Apo3L, Apo2L)

# Рецептор смерти



# АПОПТОЗ

## Рецептор смерти



# Варианты перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга

- ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция;
- СКЛ – субкортикальная лейкомаляция;
- 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, H<sub>2</sub>O, Ca внутриклеточно;
- Образованию свободных радикалов и лейкотриенов;
- Повреждению белков, нуклеиновых кислот, липидов.



# Гипоксически-ишемические поражения ЦНС

Неонатальный период

Этиология и патогенез

Нозологические формы

Синдромы

Последствия

Церебральная ишемия (легкая)

Церебральная ишемия (среднестяжлая)

Церебральная ишемия (тяжслая)

Возбудимость Р 91.3  
Угнетение - Р 91.4

Возбудимость - Р 91.3  
Угнетение - Р 91.4  
Судороги - Р 90  
Внутричерепная гипертензия - Р 91.8  
Вегетативно-висцеральные нарушения - Р 96.8

Неонатальная кома 91.5  
Судороги - Р 90  
Внутричерепная гипертензия - Р 91.8  
Вегетативно-висцеральные нарушения - Р 96.8

Первый

год

жизни

Полная компенсация неврологических нарушений

Полная компенсация неврологических нарушений, либо не грубые функциональные расстройства

ДЦП (G 80 - G80.9)  
Симптоматические эпилепсии и Эпилептические синдромы раннего детского возраста (G 40.1 - G40.9)  
Гидроцефалия нормального давления (G91.2)  
Органические формы нарушения психического развития БДУ ( F 06.9; F 79)

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.

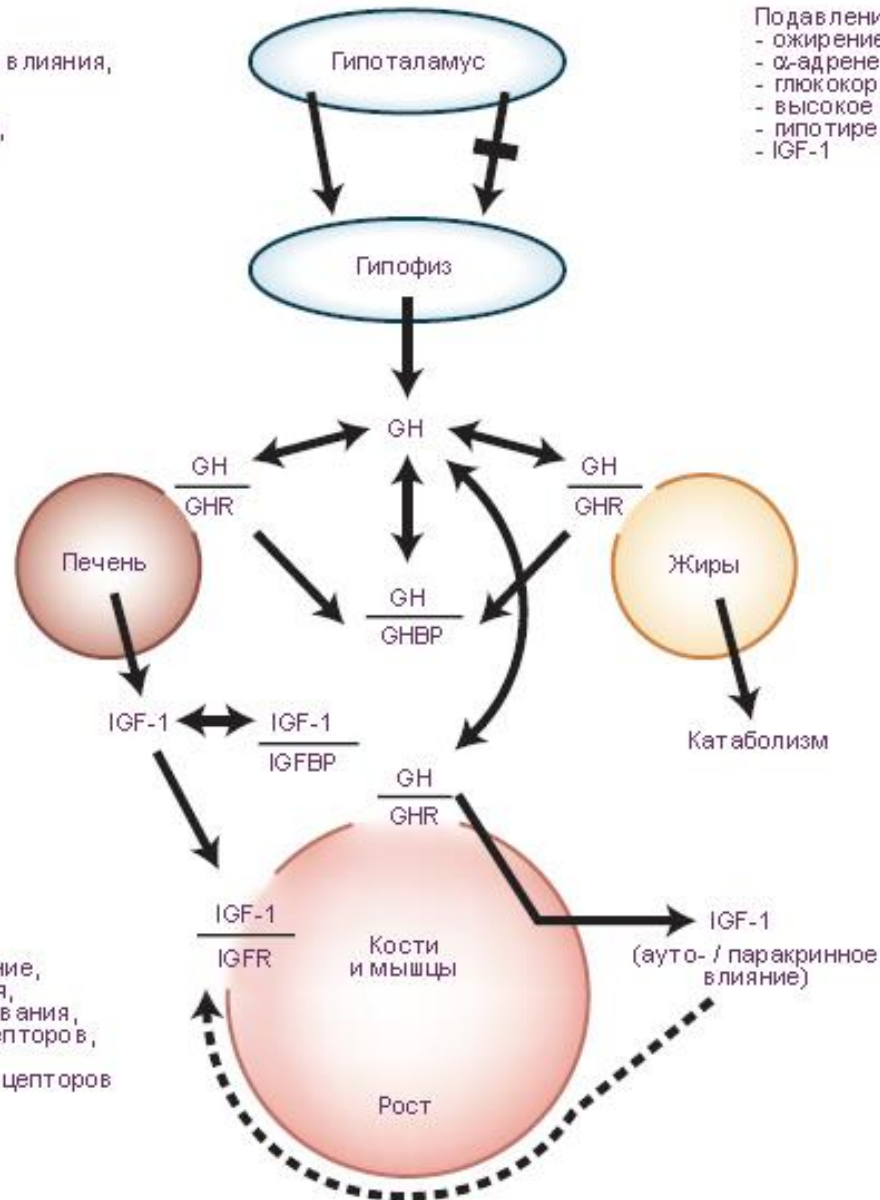
## Взаимодействие GH - IGF

### Активация:

- глубокий сон,
- $\alpha$ -адренергические влияния,
- голодание,
- ацетилхолин,
- половые стероиды,
- стресс,
- аминокислоты,
- гипогликемия,
- грелин.

### Подавление:

- ожирение,
- $\alpha$ -адренергические влияния,
- глюкокортикоиды,
- высокое содержание FFA,
- гипотиреозидизм,
- IGF-1

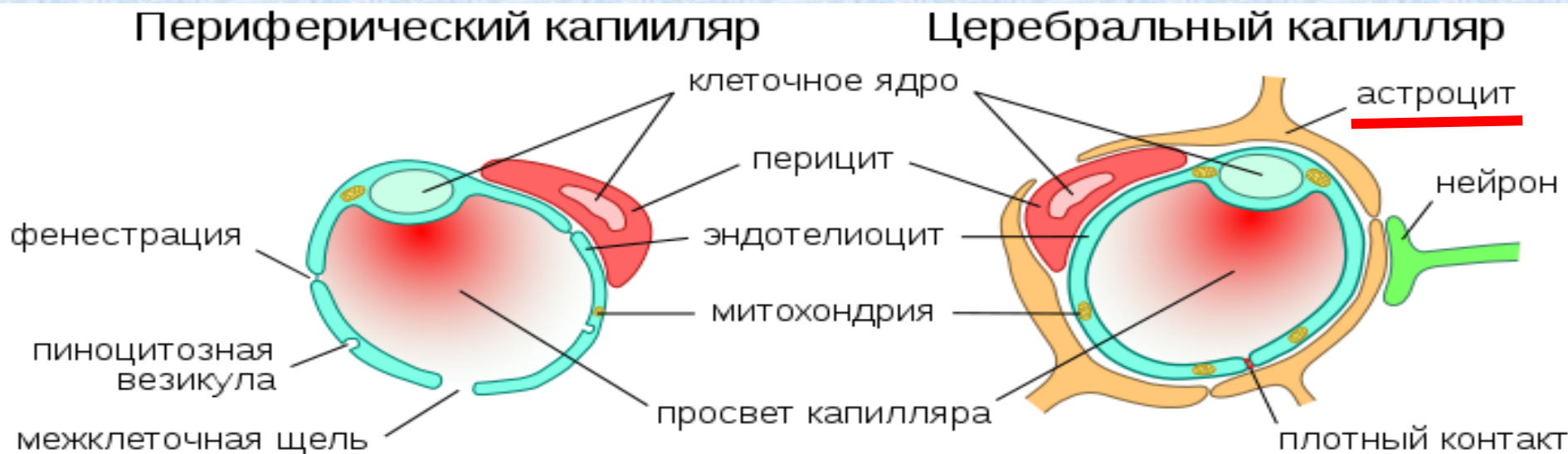


### Торможение:

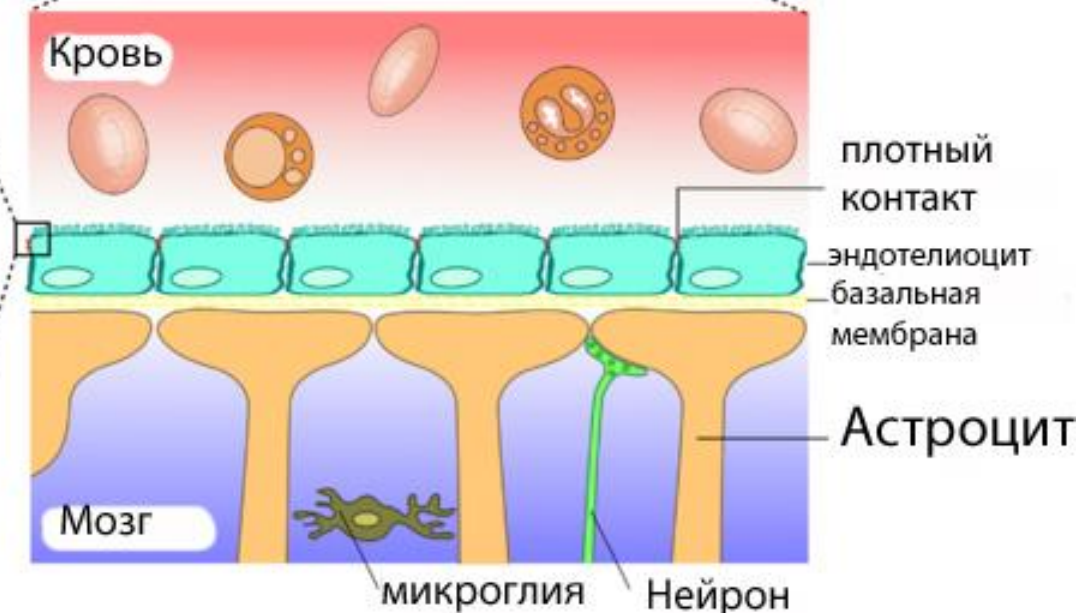
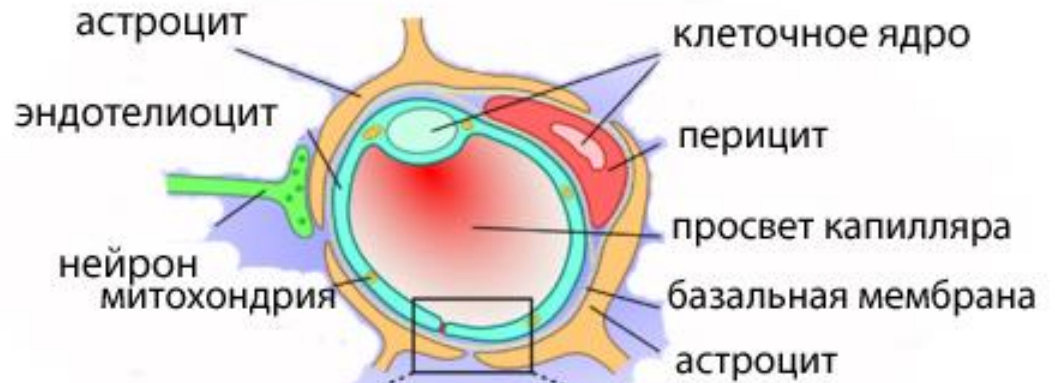
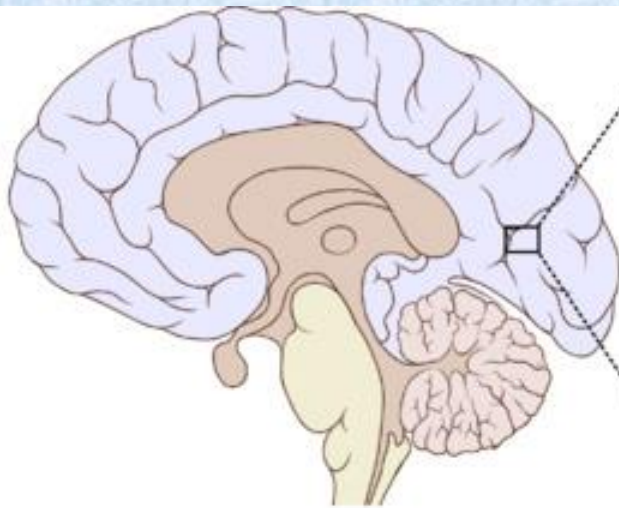
- неправильное питание,
- острые заболевания,
- хронические заболевания,
- недостаток GH-рецепторов,
- GHR-антитела,
- недостаток IGF-1-рецепторов

**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» - с астроцитами и клетками нейроглии.

ГЭБ защищает нервную ткань от циркулирующих в крови микроорганизмов, токсинов, клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы, которые воспринимают ткань мозга как чужеродную. Ведь **в процессе онтогенеза нервные клетки не были «представлены» иммунной системе.**

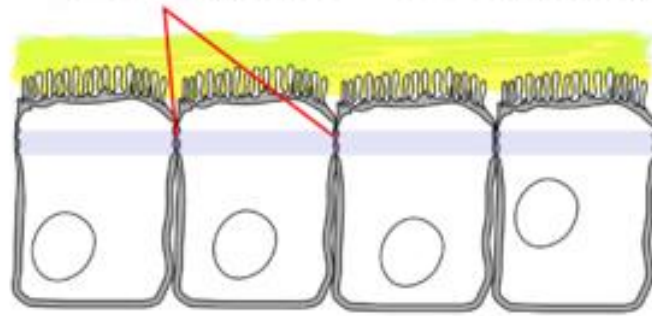


# Гемато-энцефалический барьер



# Плотные контакты

Апикальная  
поверхность  
Базальная  
поверхность

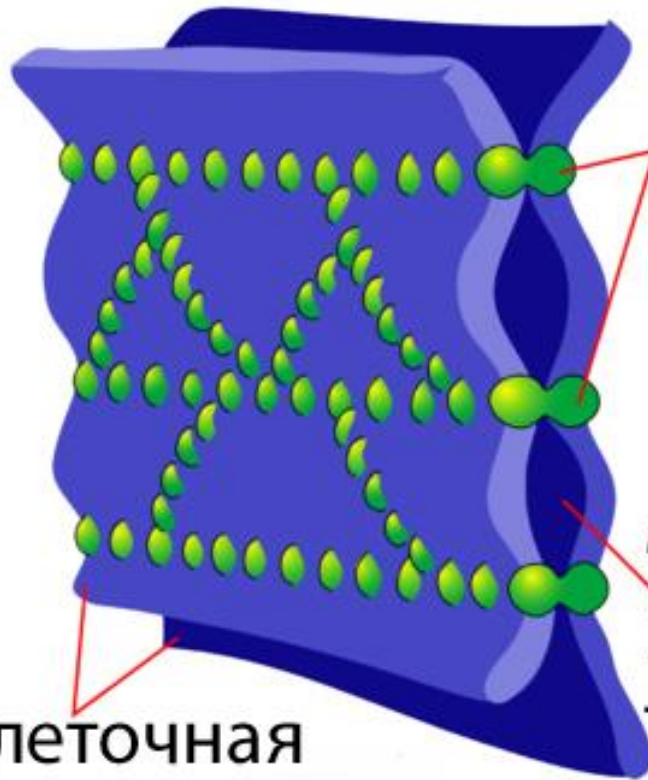


Белковые  
комплексы

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

межклеточ-  
ное прос-  
транство

клеточная  
мембрана

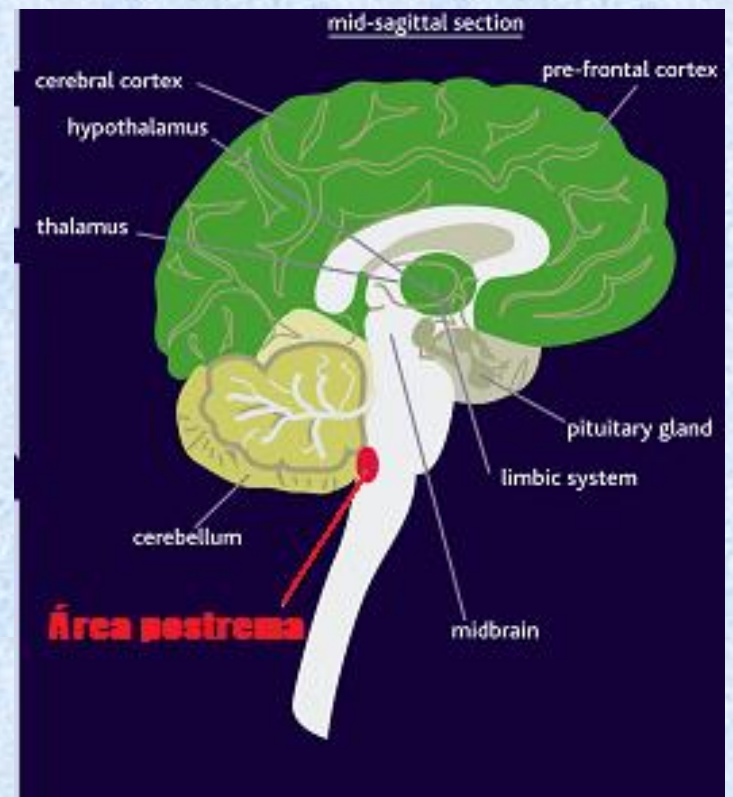


Проницаемость ГЭБ в различных отделах мозга разная.

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

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

**Area postrema (AP)** - это область ЦНС, которая оказывает регуляторные влияния на деятельность сердечно-сосудистой системы, состояние водно-солевого и углеводного гомеостаза, триггерный механизм рвотного рефлекса, пищевое поведение и аппетит. На нейронах этой зоны обнаружены рецепторы к инсулину и глюкозе.



- срыгивания
- нарушение аппетита
- паратрофия
- вегетативные дисфункции
- сахарный диабет



Проницаемость ГЭБ в области гипоталамуса также выше, чем в других областях мозга.

Поэтому 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, нервной и других систем.

При перинатальном гипоксически-ишемическом поражении головного мозга происходят биохимические и структурные изменения его клеток вплоть до апоптоза. Данные поврежденные структуры проникают через ГЭБ в кровеносное русло. Здесь они впервые встречаются с клетками иммунной системы, которые распознают эти белки как чужеродные и реагируют выработкой антител, являющихся аутоантителами. Эти антитела соединяются с антигенами, образуя циркулирующие иммунные комплексы, которые проникают через ГЭБ в разные структуры мозга, вызывая вторичные повреждения.

Аналогичные механизмы нейросенсибилизации и аутоагрессивное повреждение мозга описаны при черепно-мозговых травмах. При этом отмечалось прогредиентное 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.

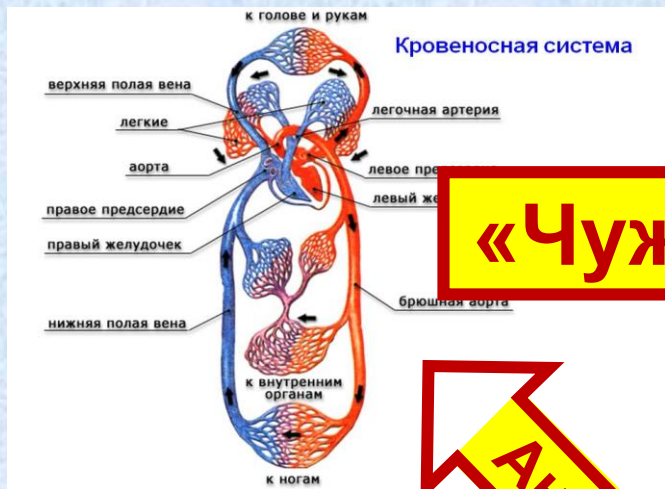
Пре- и перинатальное поражение ЦНС, сопровождающееся гипоксией, вызывает патологические изменения в структурах головного мозга, что вызывает выработку аутоантител, прежде всего к тканям мозжечка и гипоталамуса.

Причем, у детей с наиболее выраженной неврологической симптоматикой выявляется наиболее высокая, клинически значимая степень сенсибилизации к структурам головного мозга.

Пре- и перинатальное поражение **гипоталамических структур**, которые являются ключевым звеном нейроиммунорегуляции, приводят к развитию иммунных нарушений, которые трактуются как **вторичный иммунный дисбаланс**, связанный с нарушением регуляции со стороны ЦНС. Клиническими проявлениями данной формы иммунного дисбаланса являются **частые респираторные инфекции**, протекающие длительно и с осложнениями, а также развитие **аллергических заболеваний**.

Таким образом, отмечается 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.

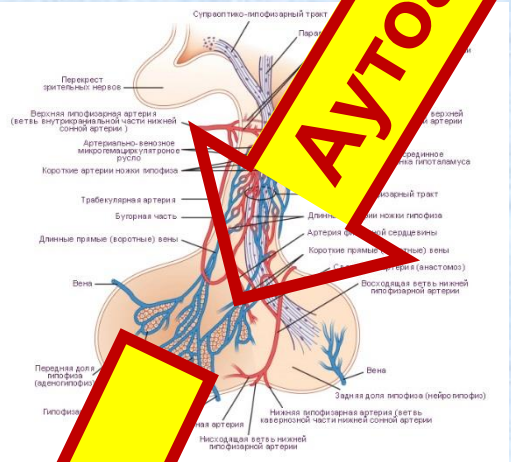


**«Чужие» белки**



**Антигены**

**Аутоантитела**



**Дисбаланс иммунной системы**



Возможными последствиями перинатального гипоксически-ишемического поражения головного мозга могут быть **синдромы вторичной 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  
просмотр!!!