



**ФГБОУ ВО  
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»**

**Минздрава России**

**Кафедра пропедевтики педиатрии**

**Перинатальное поражение ЦНС – фактор  
частых респираторных заболеваний  
у детей первых лет жизни**

**Докладчик:  
доцент Кривуцев Борис Исаевич**

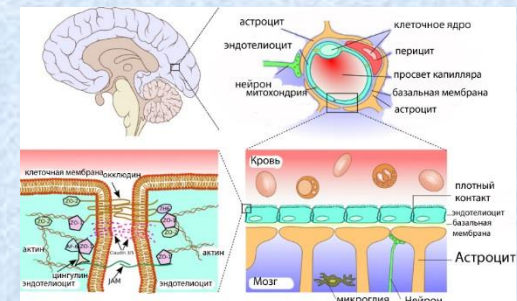
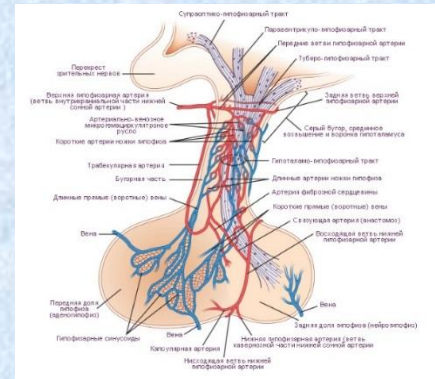
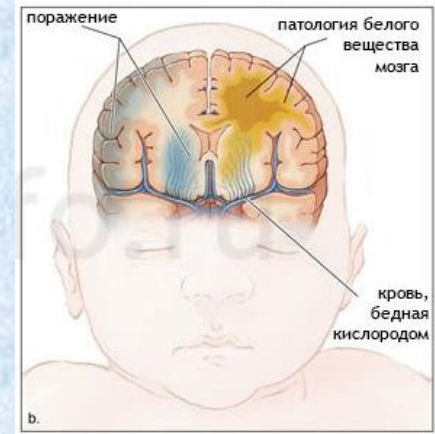
Частая инфекционная заболеваемость приводит к нарушению нервно-психического и физического развития детей, формированию вегето-сосудистой дистонии, ограничению социальных контактов со сверстниками, плохой успеваемости. Нередко у часто болеющих детей отмечается несформированность наглядно-действенного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



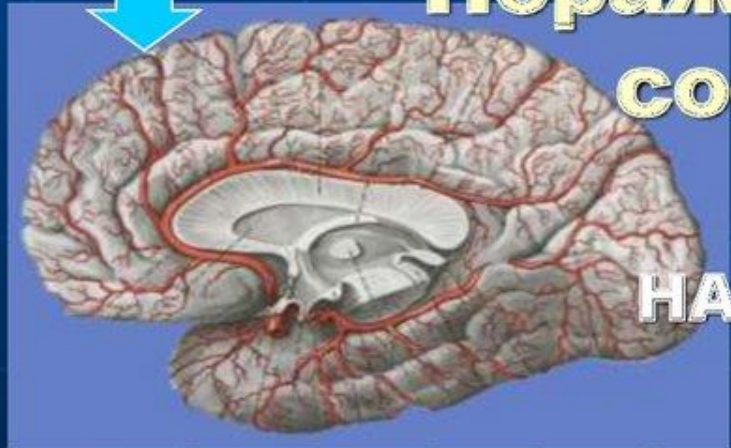
накопление  
продуктов  
перекисного  
окисления липидов



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).

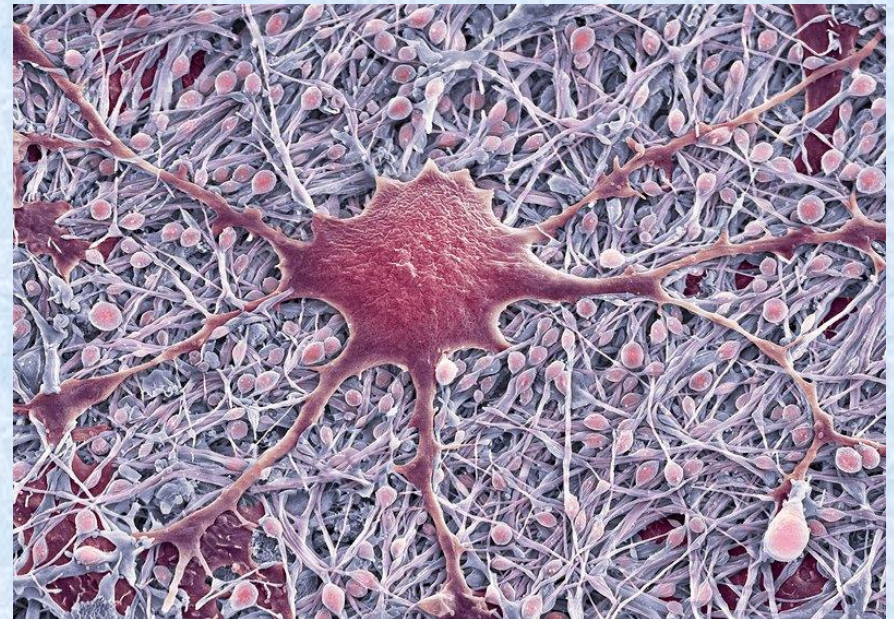
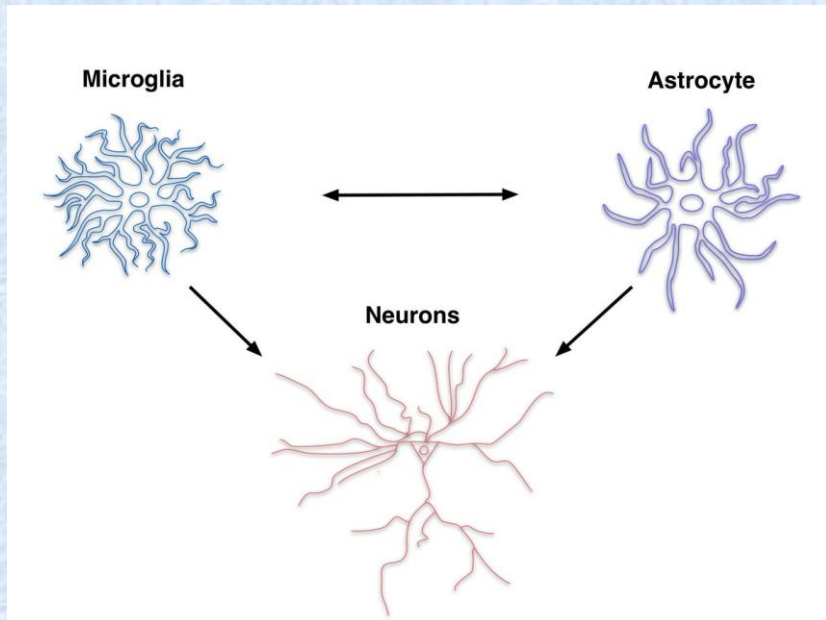
# Основные звенья гипоксически-ишемического стресса:

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

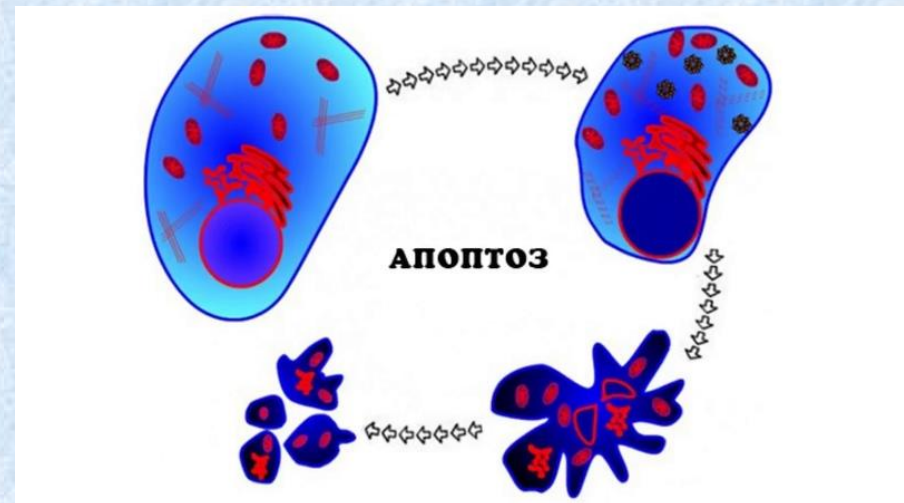


Самыми чувствительными к нарушению кровоснабжения из всех наших органов являются нервная и сердечная ткань. На долю головного мозга приходится 2-3% от массы тела. В то же время потребление кислорода головным мозгом в состоянии физического покоя у взрослых достигает 20-25% от общего потребления его всем организмом. А у детей до 4 лет мозг потребляет до 50% кислорода.

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 астроглии и микроглии.



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 (лиганды) и отвечают **апоптозом** – запрограммированной смертью. Даже при восстановлении микроциркуляции это лавинообразное разрушение не останавливается.

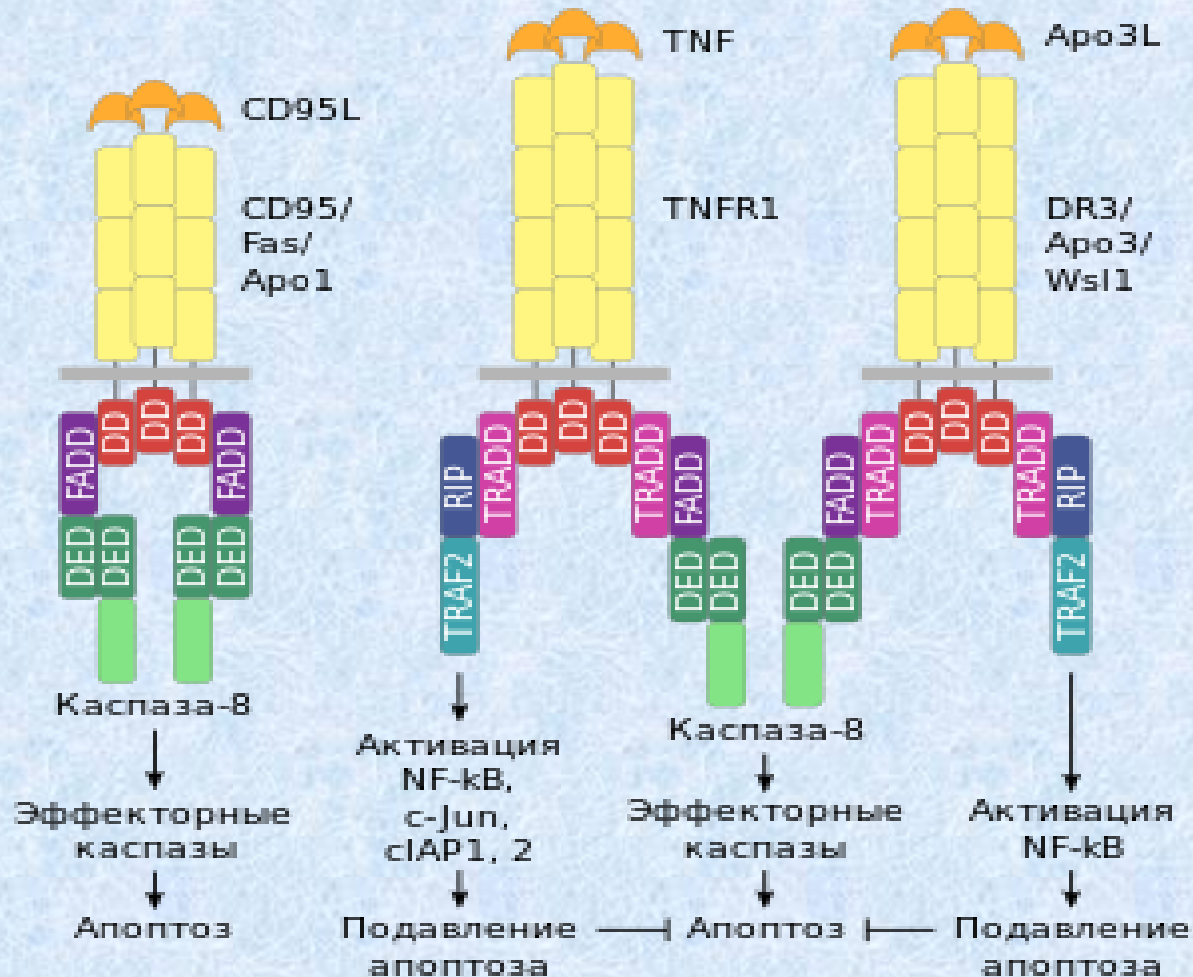


Термин **апоптоз** (греч. – «листопад») введён в 1972 году Джоном Керром для обозначения формы гибели клеток, прототипом которой является гибель тимоцитов под действием глюкокортикоидов.

На мембранах клеток находятся рецепторы смерти (DR Death receptor), которые относятся к семейству белков – факторов некроза опухоли (TNFR Tumor necrosis factor receptor). Все они содержат характерный **домен** – определенную последовательность аминокислот, называемую доменом смерти.

Этот домен позволяет рецепторам запускать апоптоз. Чтобы рецептор смерти начал работать, ему надо **тримеризоваться** (объединить три молекулы в одну) и **связаться с лигандами** – сигнальными молекулами из внутренней среды организма.

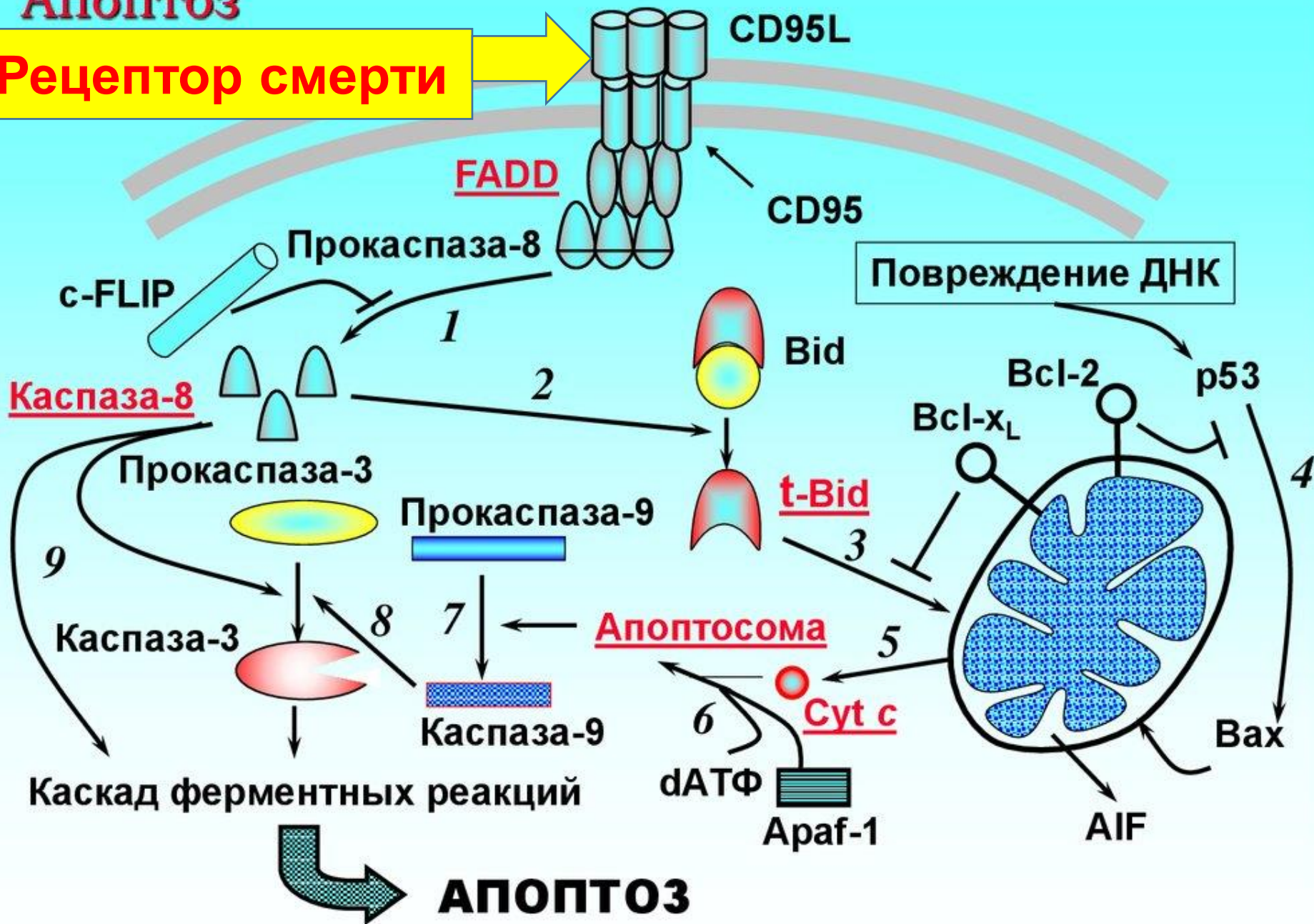
Наиболее изученными рецепторами смерти, для которых описана и определена роль в апоптозе, являются **CD95** (также известный как Fas или APO-1) и **TNFR1** (также называемый p55 или CD120a). К дополнительным относятся **CAR1**, **DR3** (англ. death receptor 3 — «рецептор смерти 3»), **DR4** и **DR5**.



После тримеризации и связи с лигандами «рецептор смерти» активирует различные белки – адаптеры, которые запускают каскад биохимических реакций, в которых основную роль играют **каспазы**. Это семейство ферментов, расщепляющих белки. Они в конце концов просто **«разрезают» белки**, и **клетка распадается на части**. Главную роль в клеточной смерти играют каспазы 8 и 10.

# АПОПТОЗ

## Рецептор смерти



Программа апоптотической гибели состоит из следующих основных этапов:

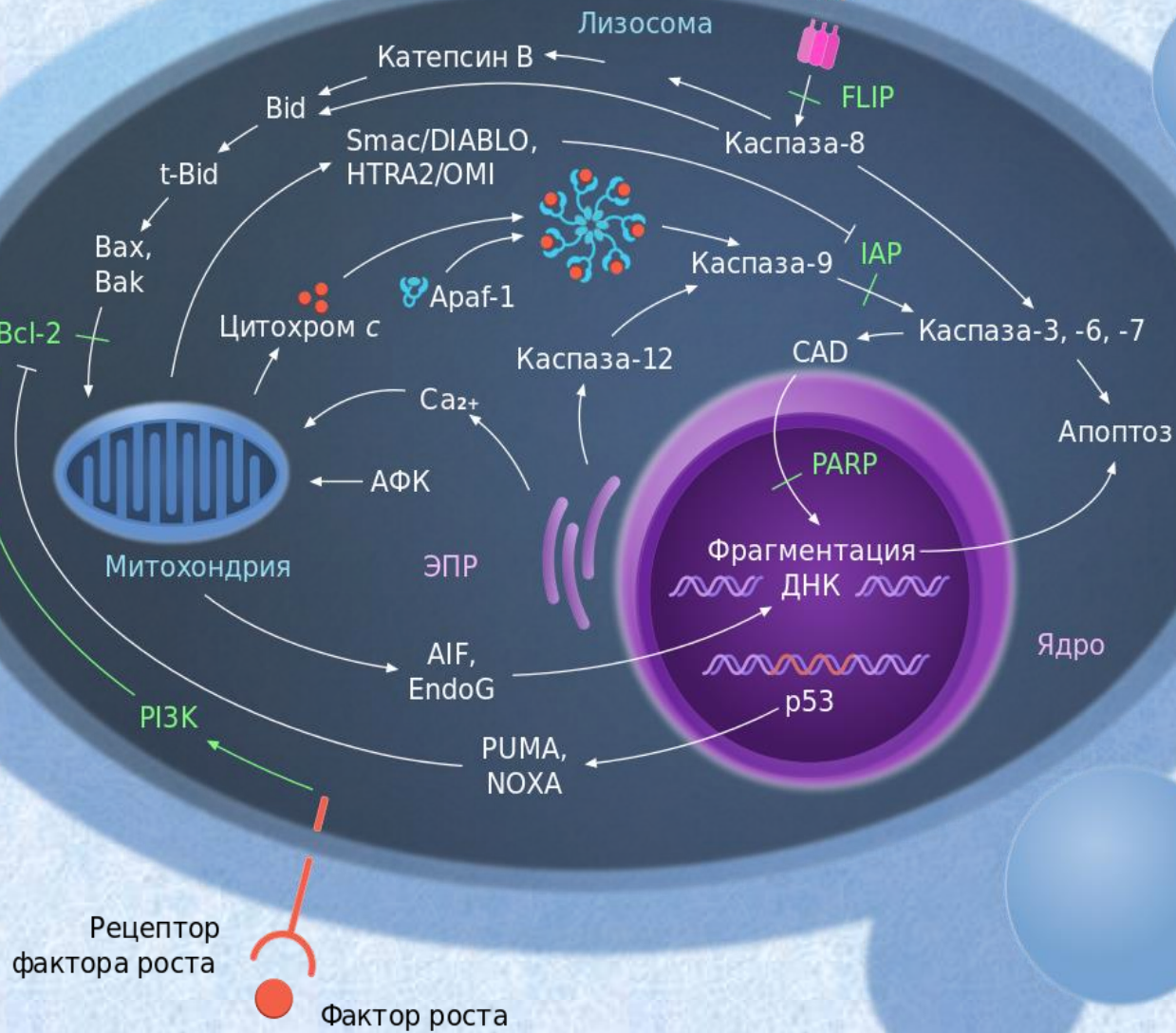
- 1) индукция, или запуск программы апоптоза;
- 2) активация проапоптотических белков;
- 3) каскад каспаз, расщепляющих белки-мишени;
- 4) разрушение внутриклеточных органелл или их перестройка;
- 5) фрагментация клетки на апоптотические тельца;
- 6) подготовка клетки и ее фрагментов к фагоцитозу макрофагами или соседними клетками.



# Рецептор смерти

Лиганд  
(FasL, TNF, Apo3L, Apo2L)

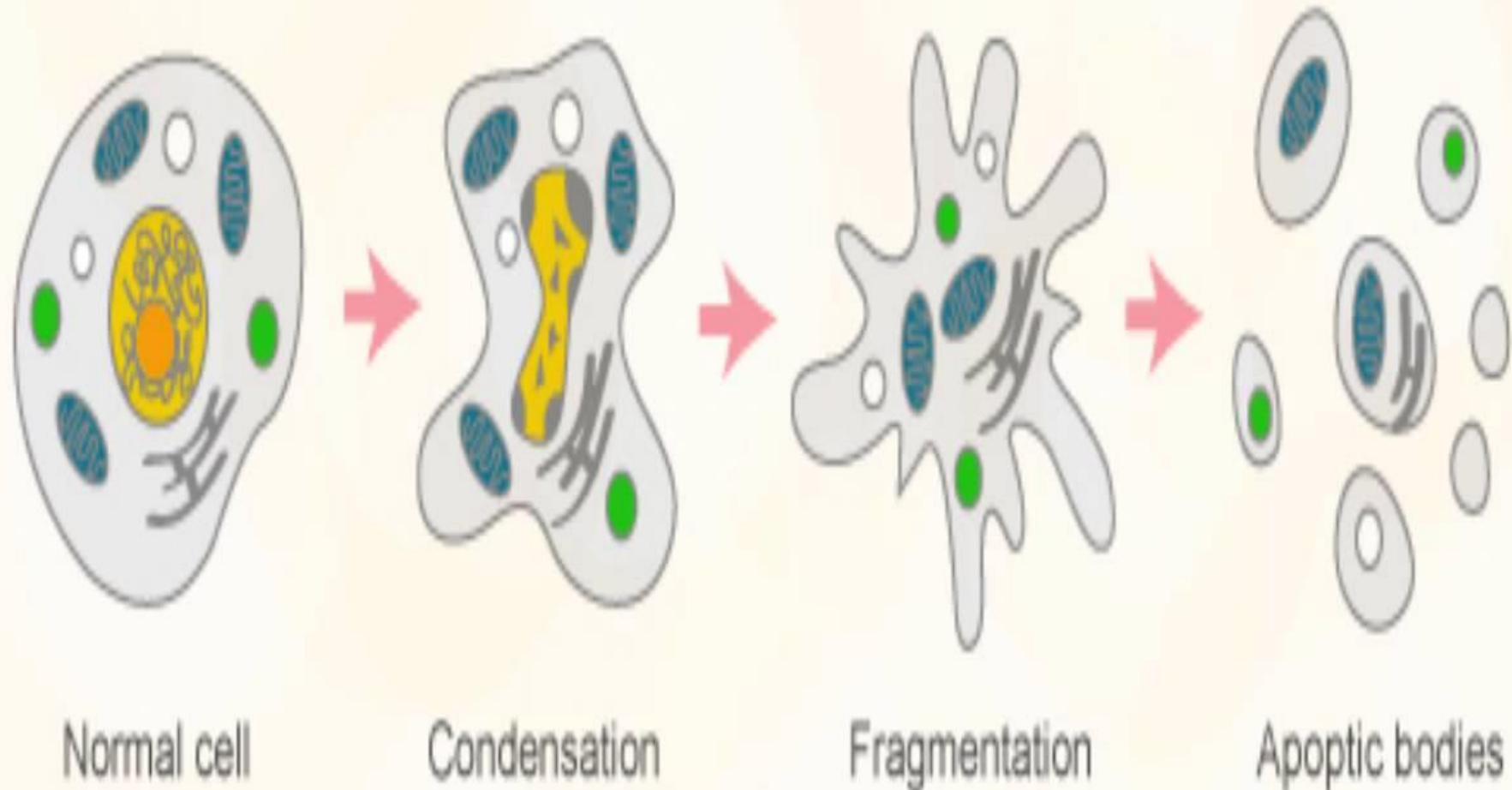
Рецептор смерти  
(Fas, TNFR1, DR3, DR4, DR5)



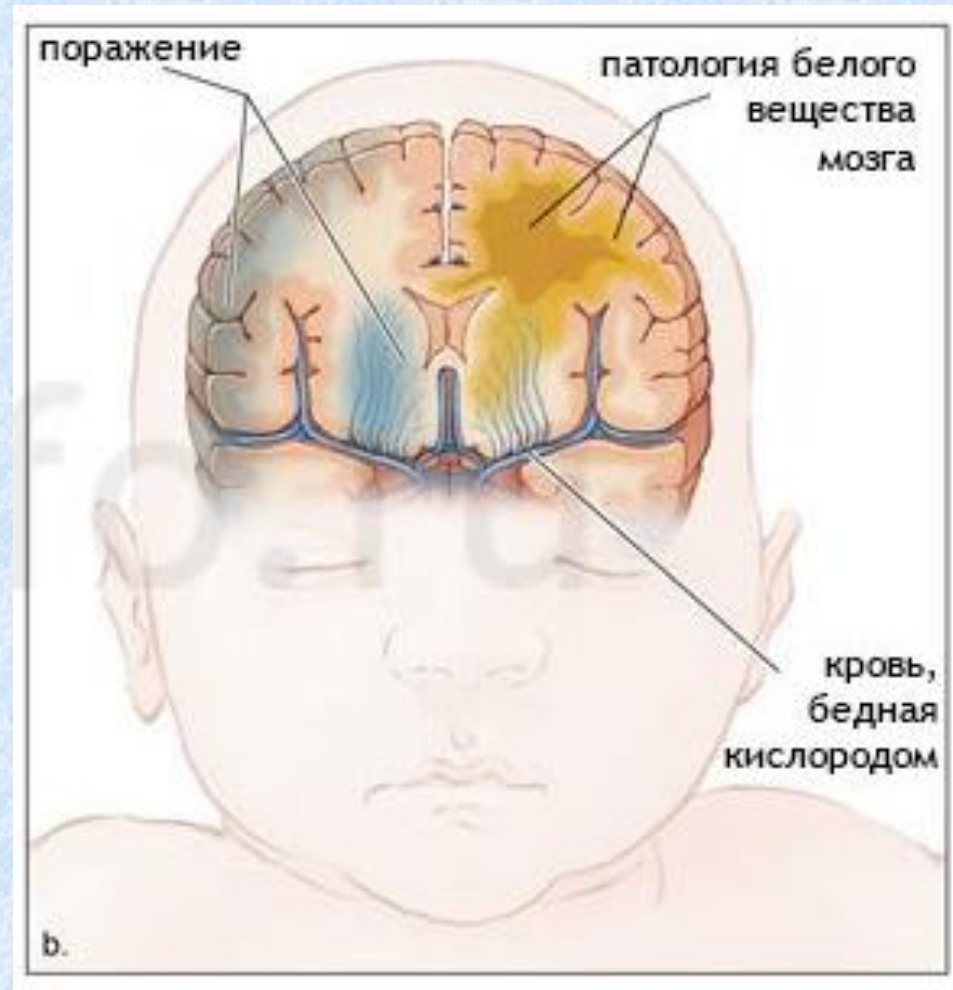
Рецептор фактора роста

Фактор роста

# Apoptosis

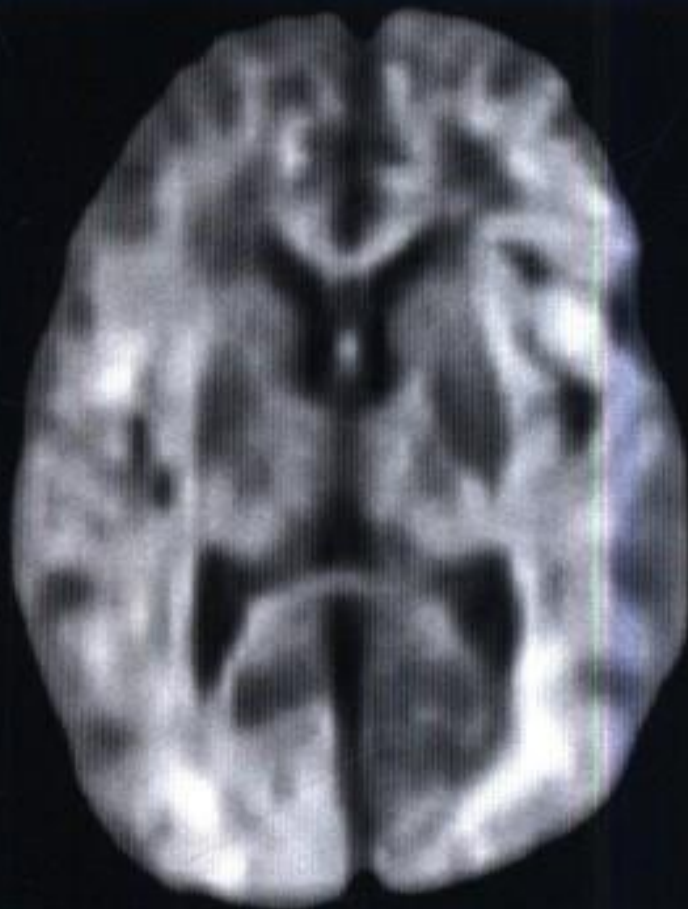


Локальная ишемия мозга и нарушения микроциркуляции на фоне изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера приводят к активации апоптоза нейронов в месте ишемии и морфологическим изменениям со стороны астроглии и микроглии с формированием лиганд смерти.



# Гипоксическое ишемическое повреждение мозга

meduniver.com



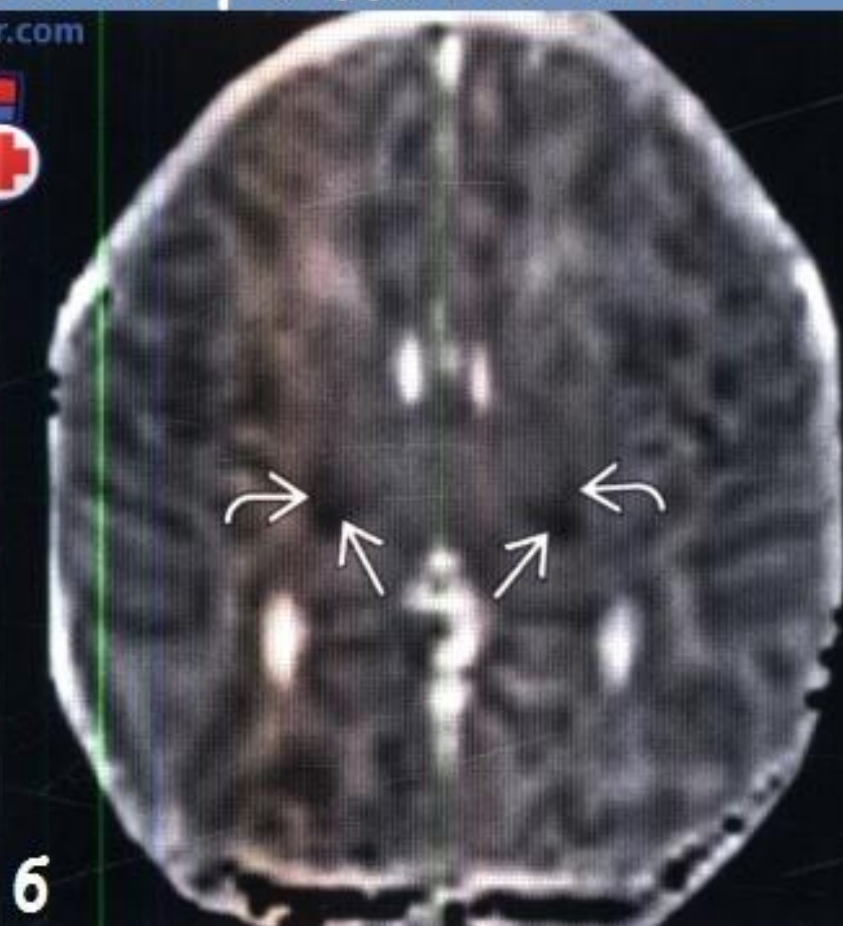
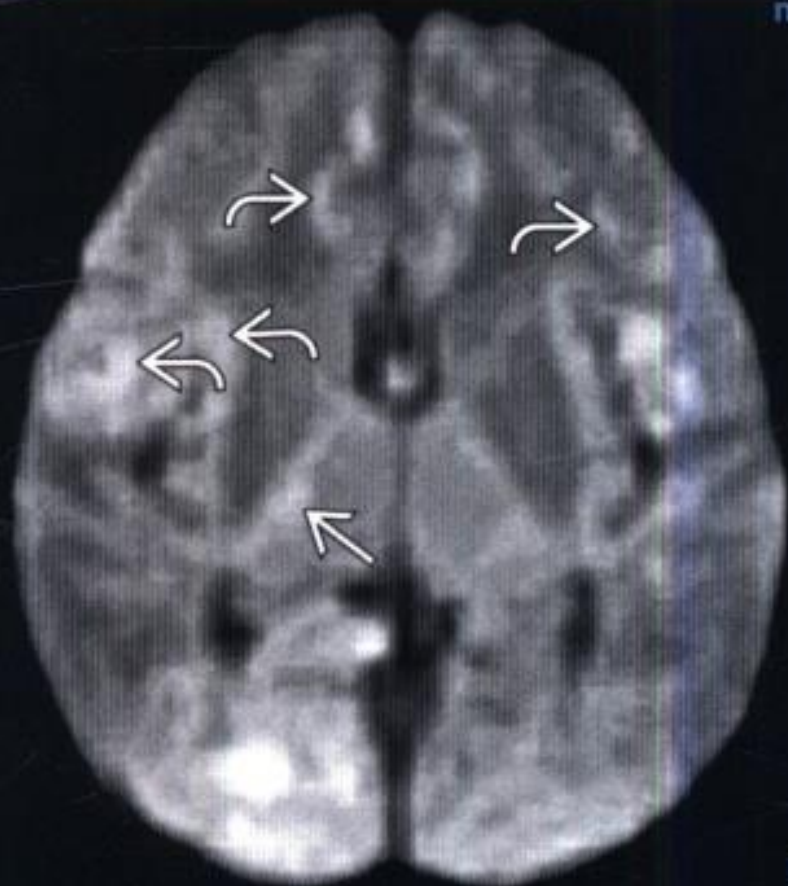
а



б

# Гипоксическое ишемическое повреждение мозга

meduniver.com



# 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.

# 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](#) =  $\gamma$ -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](#) =  $\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA)
- [Агутиевый 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,  $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -MSH,  $\gamma$ -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](#) ( $\beta$ -эндорфин) = Opioid peptides ( $\beta$ -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

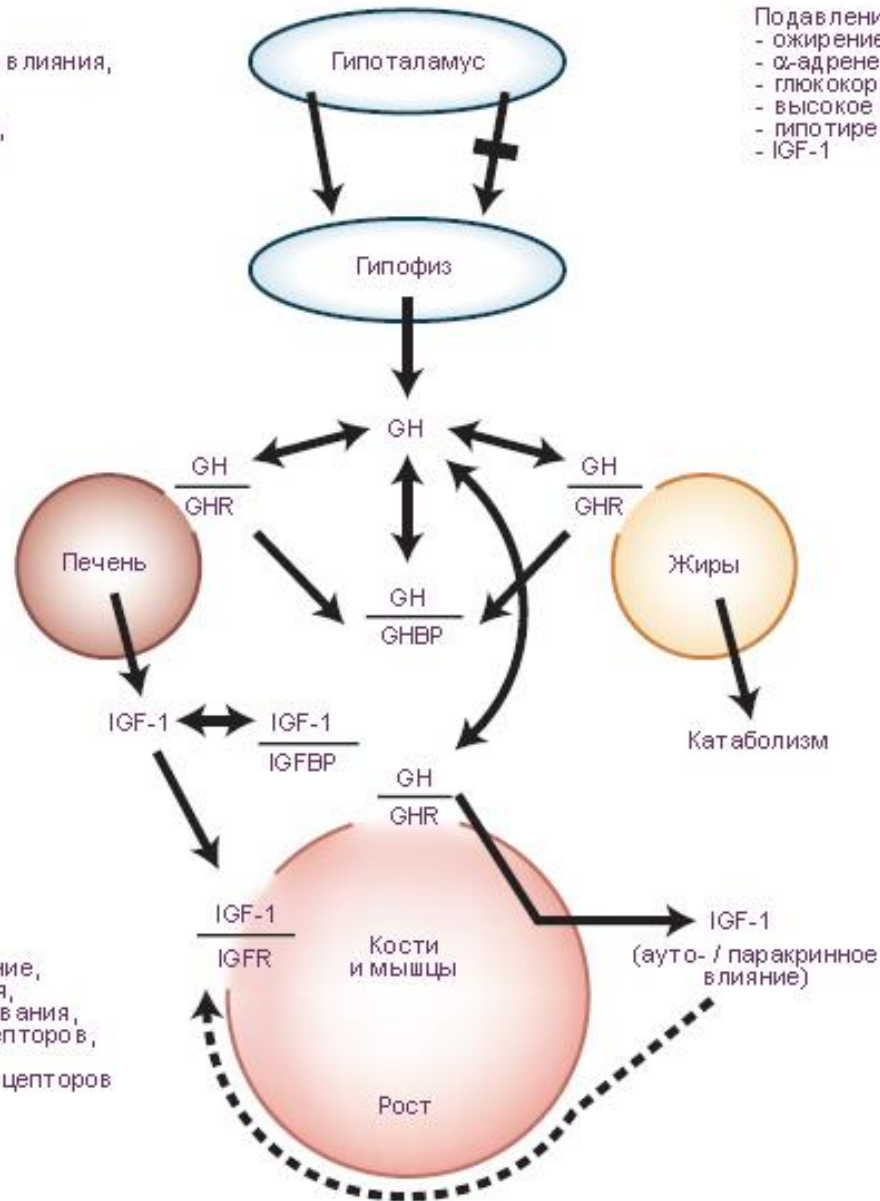
Взаимодействие  
GH - IGF

Активация:

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

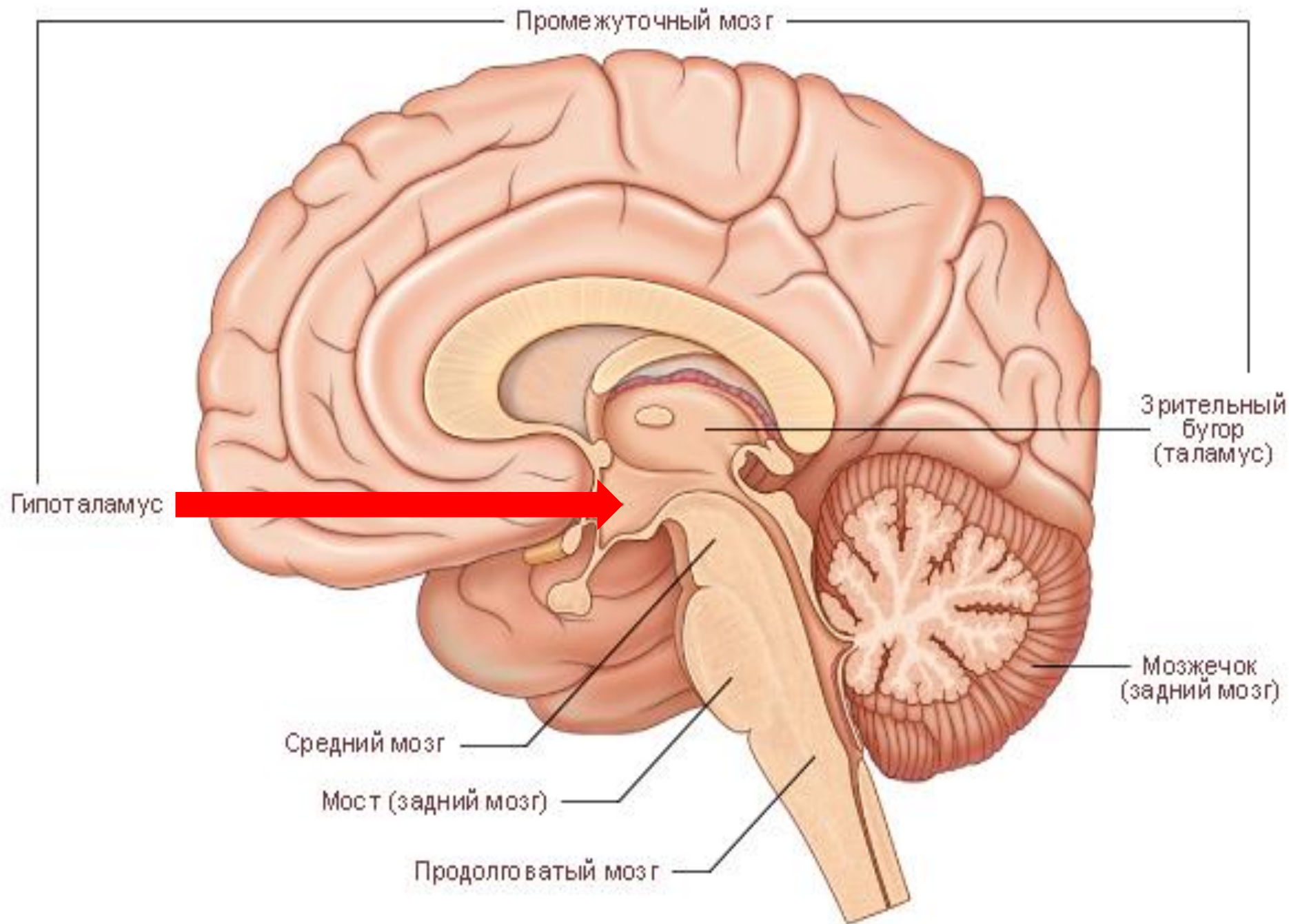
Подавление:

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



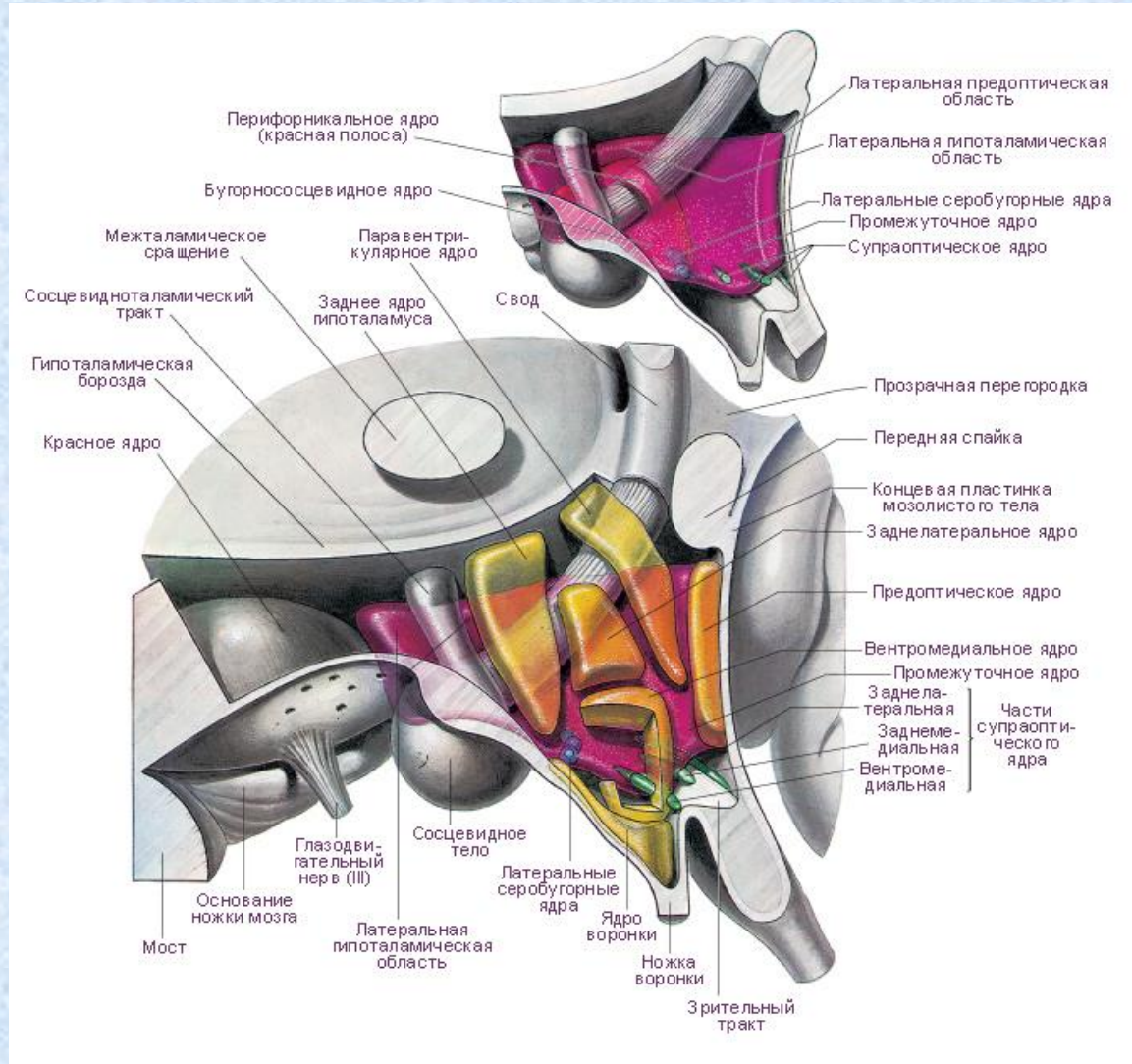
Торможение:

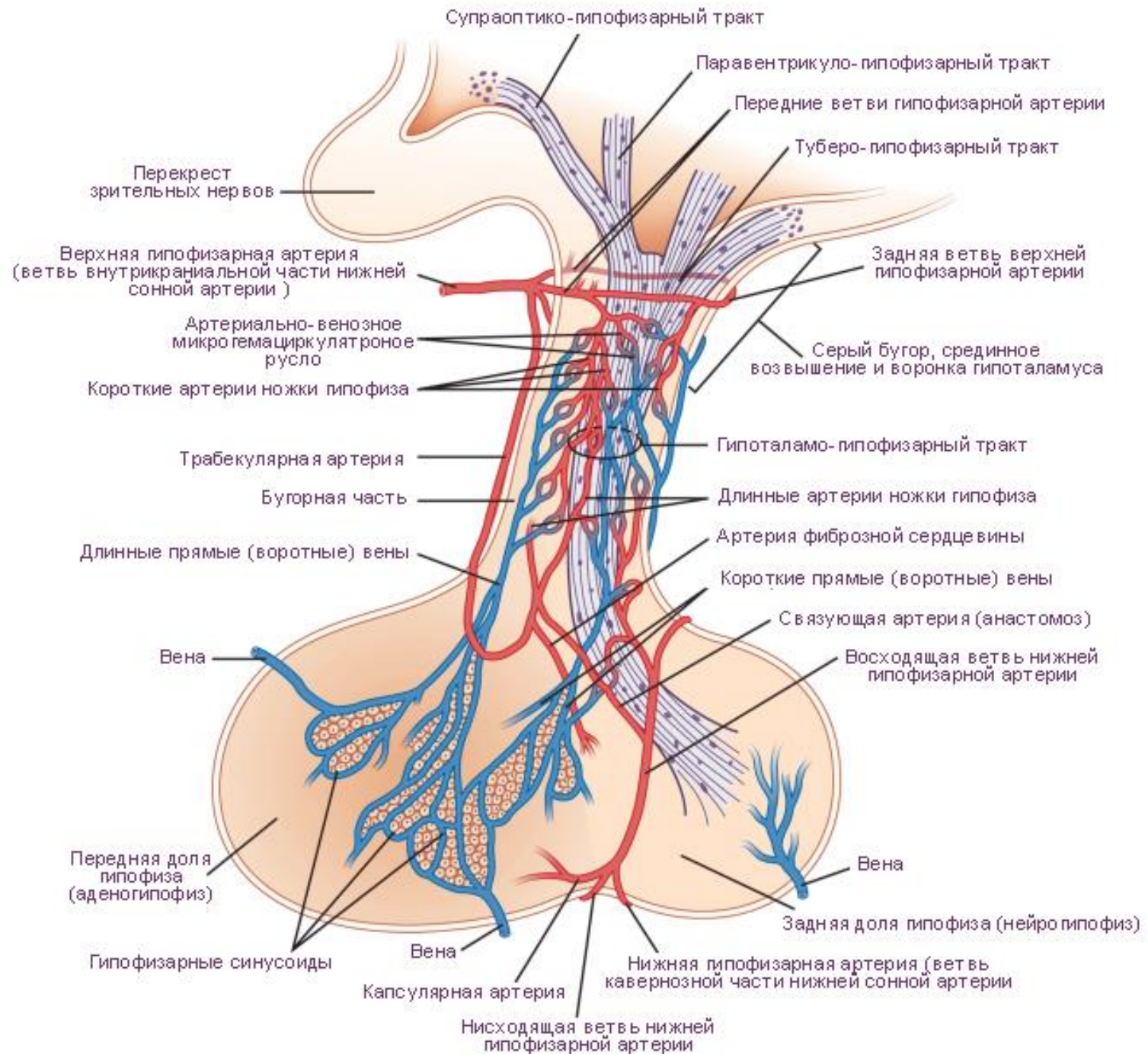
- неправильное питание,
- острые заболевания,
- хронические заболевания,
- недостаток GH-рецепторов,
- GHR-антитела,
- недостаток IGF-1-рецепторов



Нервные клетки **гипоталамуса** группируются в многочисленные ядра, часть которых обладает секреторными свойствами. **Либерины** и **статины** поступают путем аксонного транспорта в срединное возвышение **гипоталамуса** и

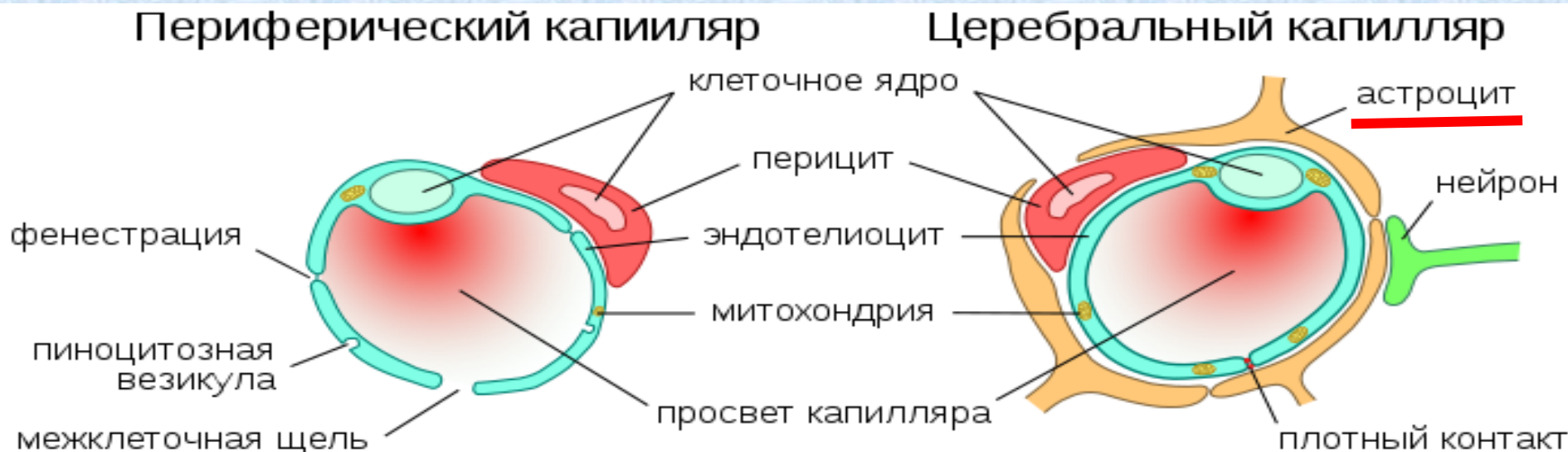
выделяются в **кровь** в первичную сеть капилляров верхней гипофизарной артерии. Нейроны супраоптического ядра вырабатывают **антидиуретический гормон**, а нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса синтезируют гормон **ОКСИТОЦИН**.



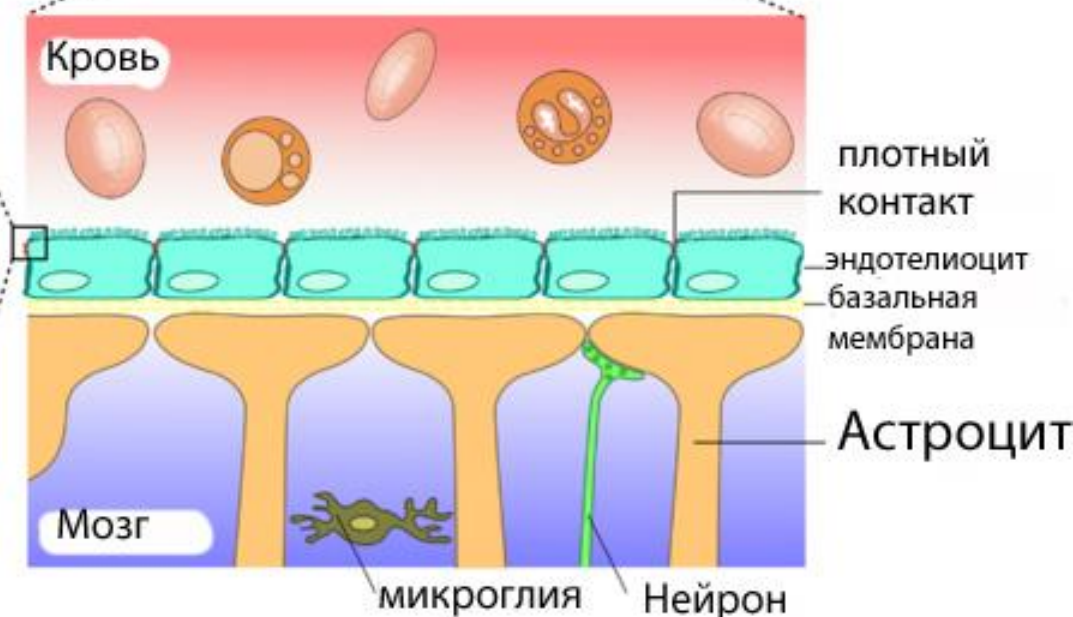
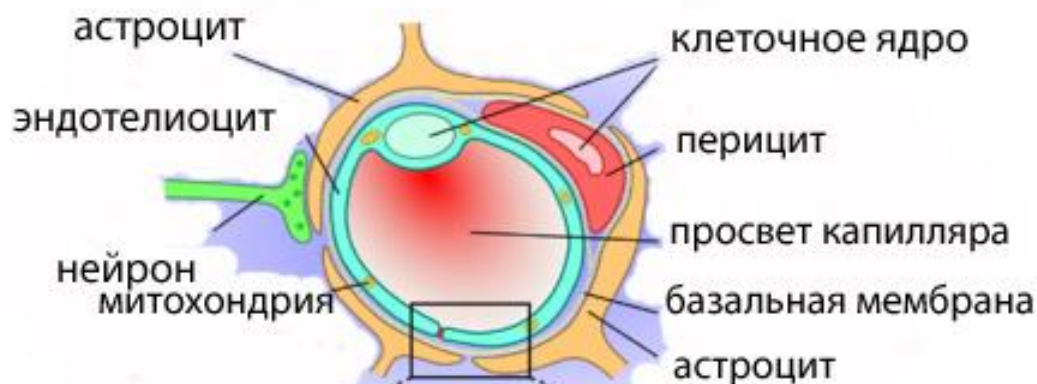
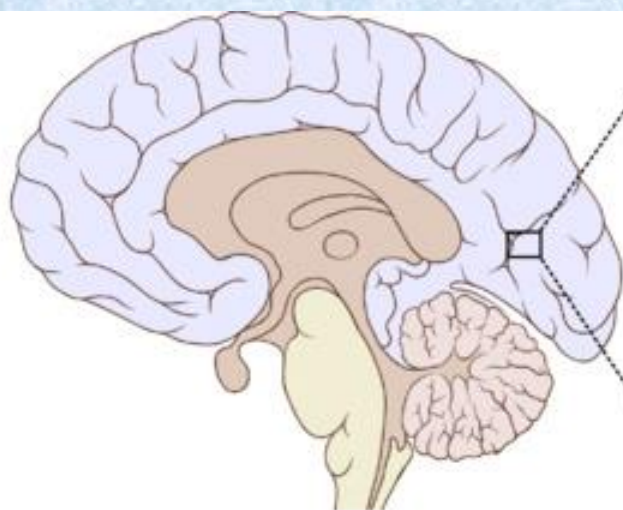


**Гемато-энцефалический барьер** – физиологический барьер между кровеносной системой и головным мозгом. Нейроны не вступают в непосредственный контакт с капиллярной сетью, а взаимодействуют с питающими капиллярами через «посредников» - с астроцитами и клетками нейроглии.

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.**



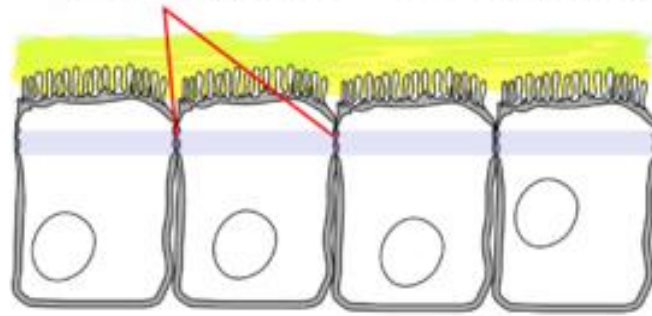
# Гемато-энцефалический барьер





# Плотные контакты

Апикальная  
поверхность  
Базальная  
поверхность

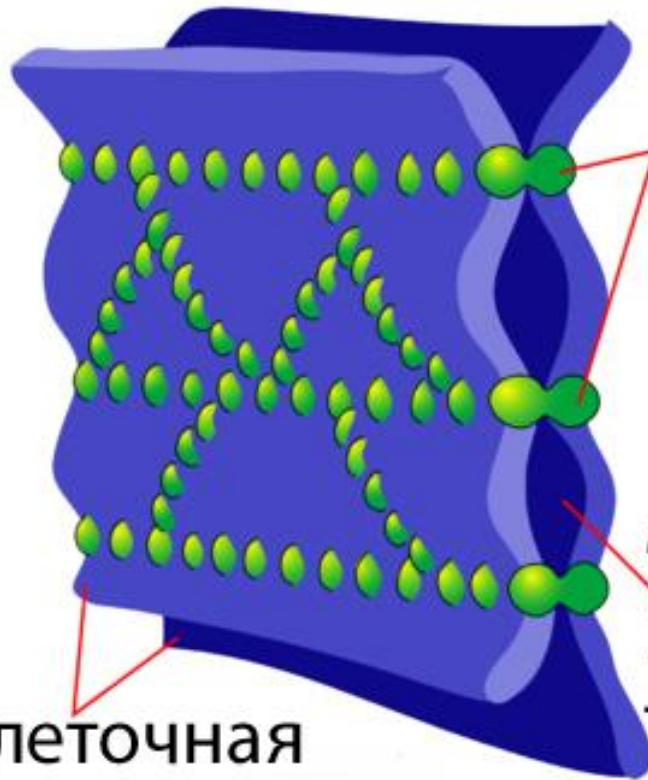


Белковые  
комплексы

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

межклеточ-  
ное прос-  
транство

клеточная  
мембрана

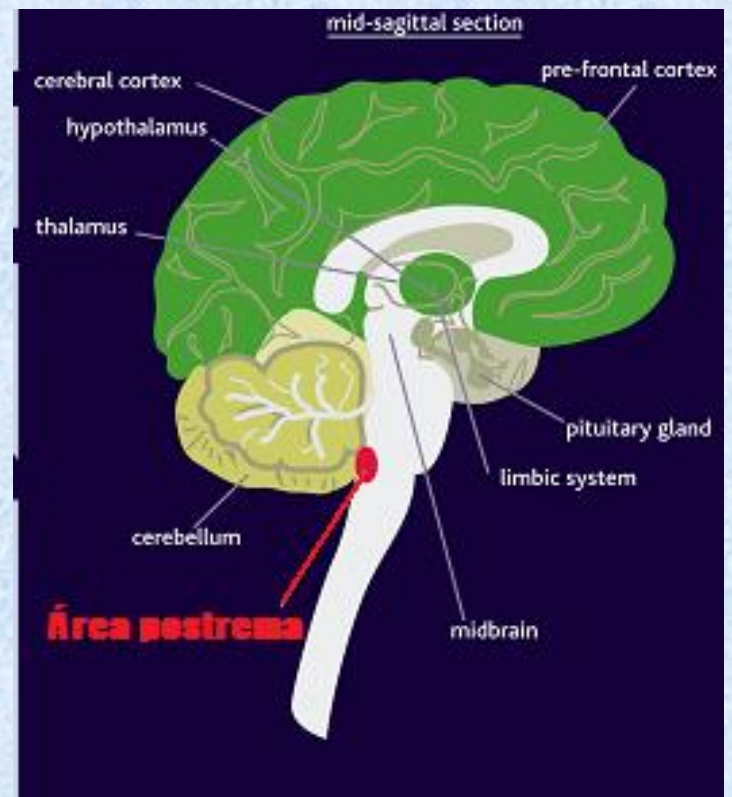


Проницаемость ГЭБ в различных отделах мозга разная.

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.

# Взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной системы в очаге воспаления (Гаин с соавт, 2001)



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 описано при черепно-мозговых травмах. При этом отмечалось прогредиентное течение данного состояния, формирование разнообразных осложнений и негативных последствий в отдаленном периоде.

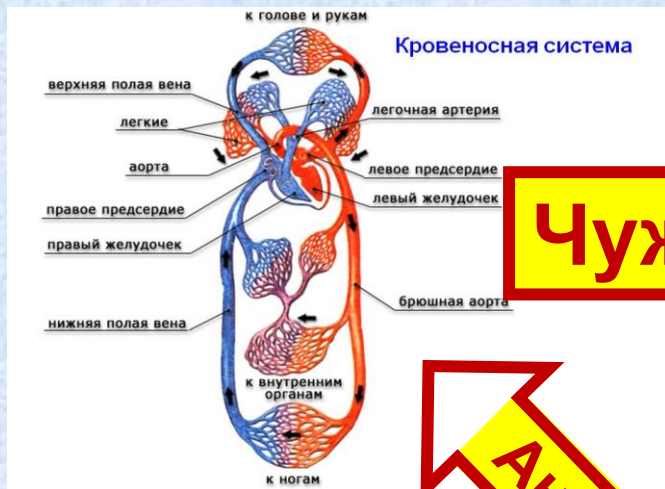
С.М.Карпов подтверждает положение об аутоагрессивных свойствах противомозговых антител в остром периоде закрытой ЧМТ у детей. Сравнительный анализ титров антител к основному белку миелина показал, что с утяжелением ЧМТ уровень антител возрастает.



Пре- и перинатальное поражение **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**, протекающие длительно и с осложнениями, а также развитие **аллергических заболеваний**.

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.

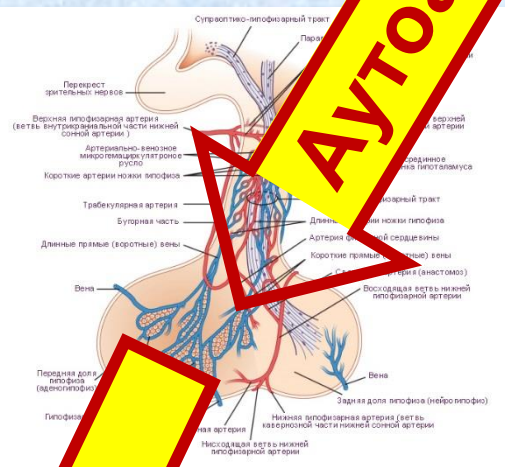


**Чужие белки**



**Антигены**

**Аутоантитела**



**Гипоксия, апоптоз**

**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**