

Кафедра общей и клинической патофизиологии

# «ИШЕМИЧЕСКИЙ КАСКАД»

# ПОТРЕБЛЕНИЕ И ДОСТАВКА КИСЛОРОДА В МОЗГ

- ДОЛЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ МОЗГОМ КИСЛОРОДА СОСТАВЛЯЕТ 18-20% ОТ ОБЩЕГО ПОТРЕБЛЕНИЯ - 3-3,5 МЛ/МИН/100Г (Угрюмов В.М., 1984).
- ПОТРЕБЛЕНИЕ КИСЛОРОДА МОЗГОМ ЧЕЛОВЕКА СОСТАВЛЯЕТ В СРЕДНЕМ 1,5-1,7 ММОЛЬ/Г/МИН (Шмидт Р.Ф., Тевс Г., 1985).
- 70% КИСЛОРОДА ПРИХОДИТСЯ НА НЕЙРОНЫ, А 30% - НА ГЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ (Шмидт Р.Ф., Тевс Г., 1985)

# ПОТРЕБЛЕНИЕ И ДОСТАВКА КИСЛОРОДА В МОЗГ

- В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ ДОСТАВКА ЗНАЧИТЕЛЬНО ПРЕВЫШАЕТ ПОТРЕБНОСТЬ МОЗГА В КИСЛОРОДЕ (НОРМА  $DO_2 = 8$  МЛ/МИН/100Г). КРИТИЧЕСКИЙ ПОРОГ ДОСТАВКИ – 2 МЛ/МИН/100Г (Фитч У., 1997).
- КРИТИЧЕСКАЯ ВЕЛИЧИНА  $PO_2$  В ОТТЕКАЮЩЕЙ ОТ МОЗГА КРОВИ, ПРИ КОТОРОЙ ВОЗНИКАЕТ ПОТЕРЯ СОЗНАНИЯ, СОСТАВЛЯЕТ 19 ММ.РТ.СТ. (Угрюмов В.М., 1984).

# Ишемия - понятие

- любое сокращение кровотока, достаточное для появления ее клинических симптомов.
- один из главных факторов, ответственных за вторичное повреждение ткани после ЧМТ или кровоизлияния.

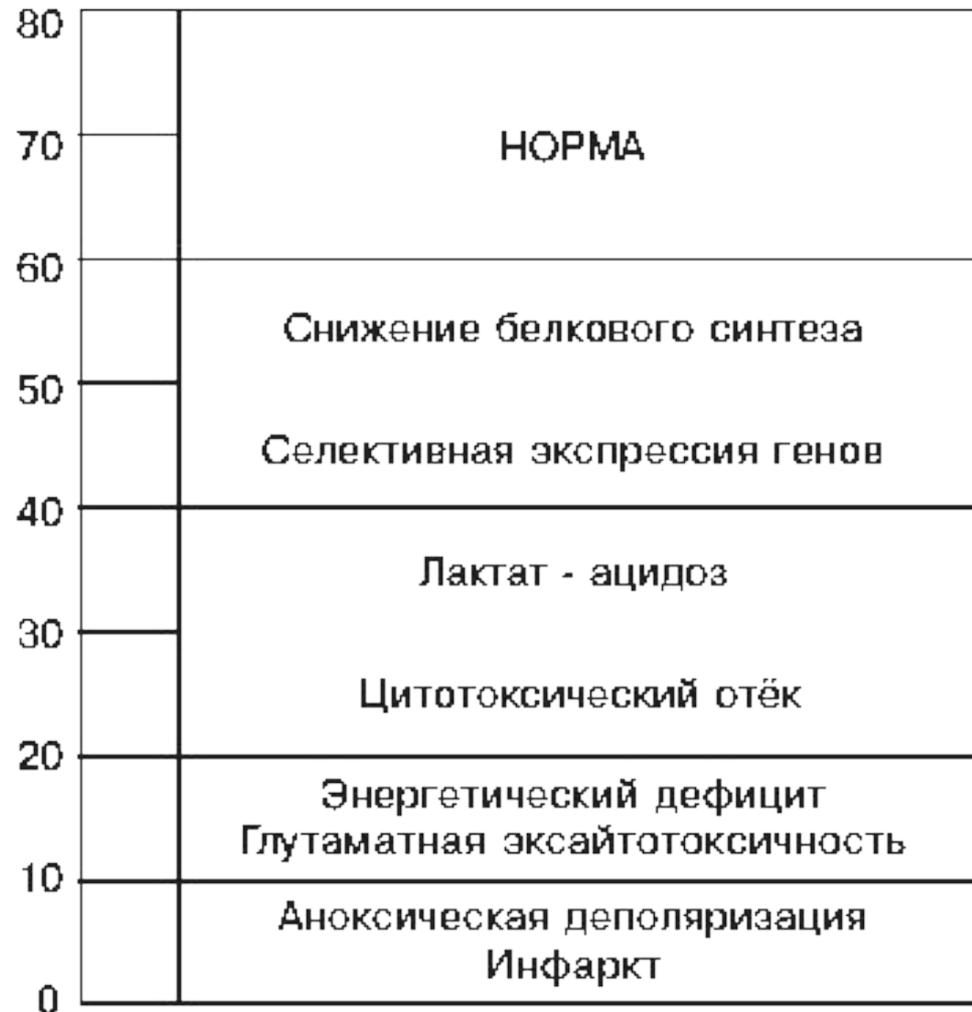
# Причины нарушение доставки $O_2$ в мозг (Стин С.Н., 1997)

- ⦿ Церебральная гипоперфузия (артериальная гипотензия, повышенное ВЧД, повышенное церебрососудистое сопротивление).
- ⦿ Гипоксемия.
- ⦿ Гистотоксическая гипоксия (неспособность клеток к утилизации  $O_2$ ).
- ⦿ Эпилептические припадки, гипертермия.
- ⦿ Метаболические потребности мозга в  $O_2$  уменьшаются пропорционально тяжести травмы.

# Схема этапов «каскада»

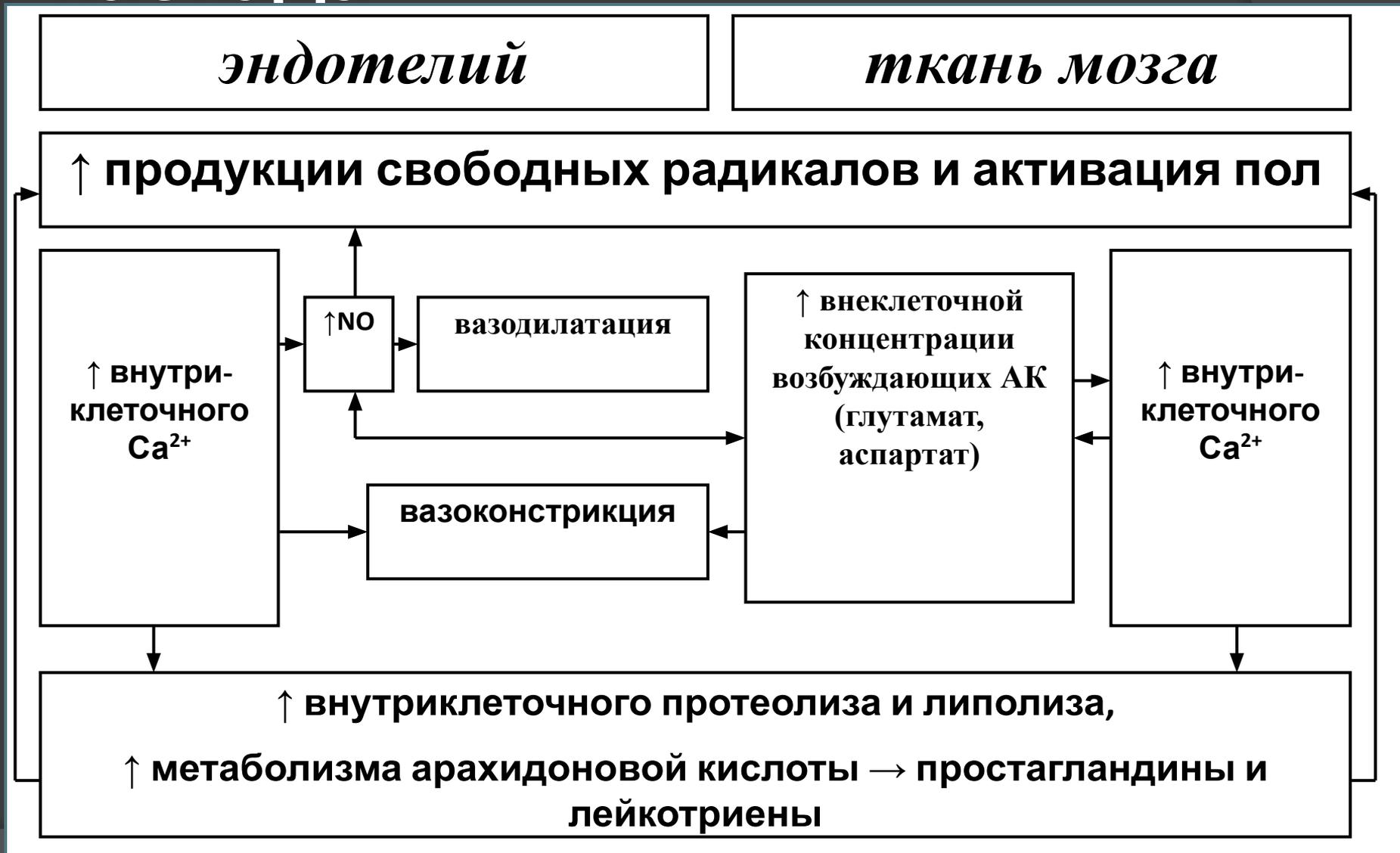
- 1 этап - снижение мозгового кровотока
- 2 этап - глутаматная «эксайтотоксичность»
- 3 этап - внутриклеточное накопление ионов кальция
- 4 этап - активация внутриклеточных ферментов
- 5 этап - повышение синтеза NO и развитие оксидантного стресса
- 6 этап - экспрессия генов
- 7 этап – «отдаленные» последствия ишемии (реакции местного воспаления, микроваскулярные нарушения, повреждения ГЭБ)
- 2-8 этапы - апоптоз

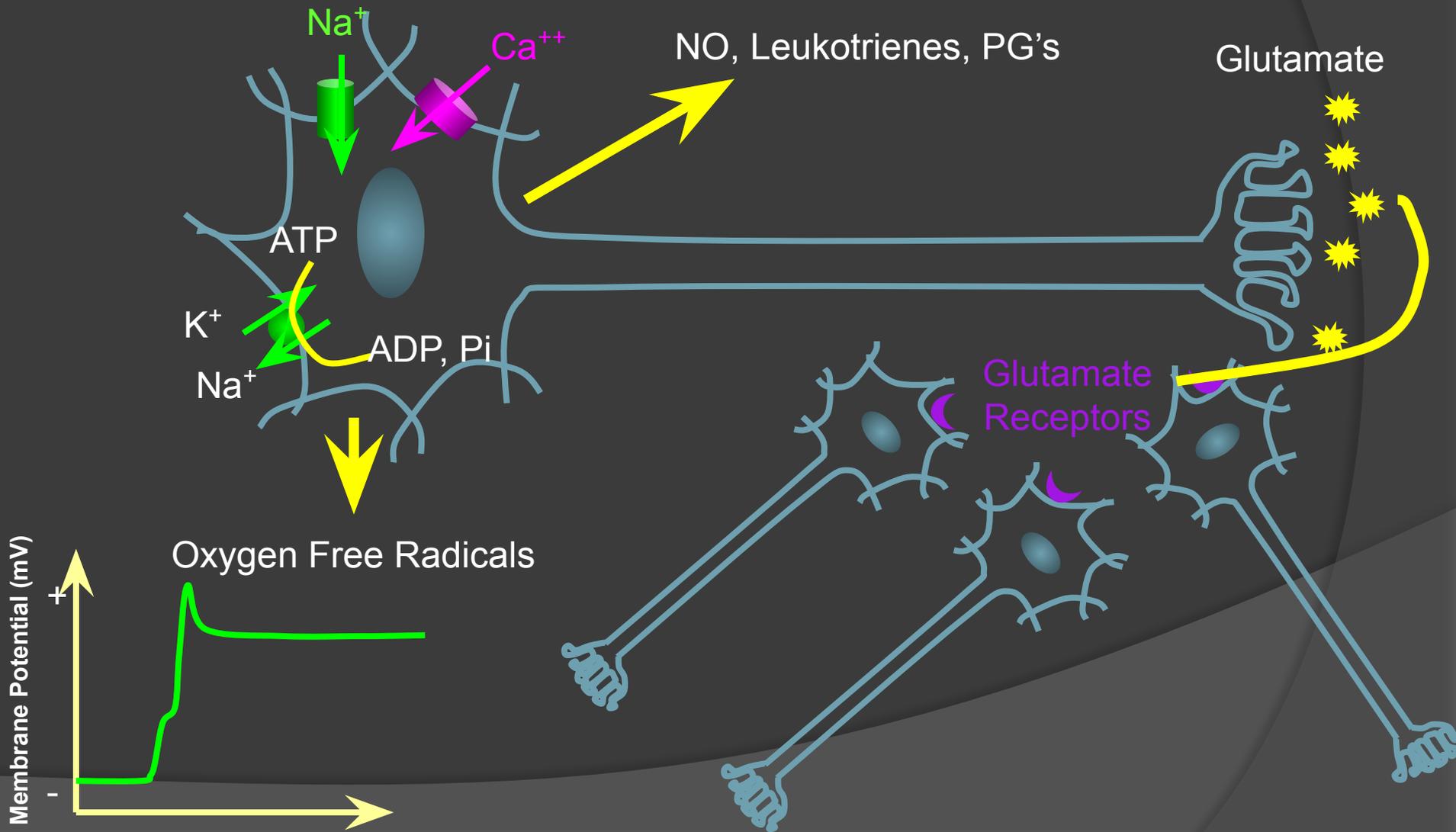
# Патобиохимические изменения при снижении мозгового кровотока



**Рисунок 1. Мозговой кровоток, Мл/100 г в мин**

# Схема этапов ишемического «каскада»

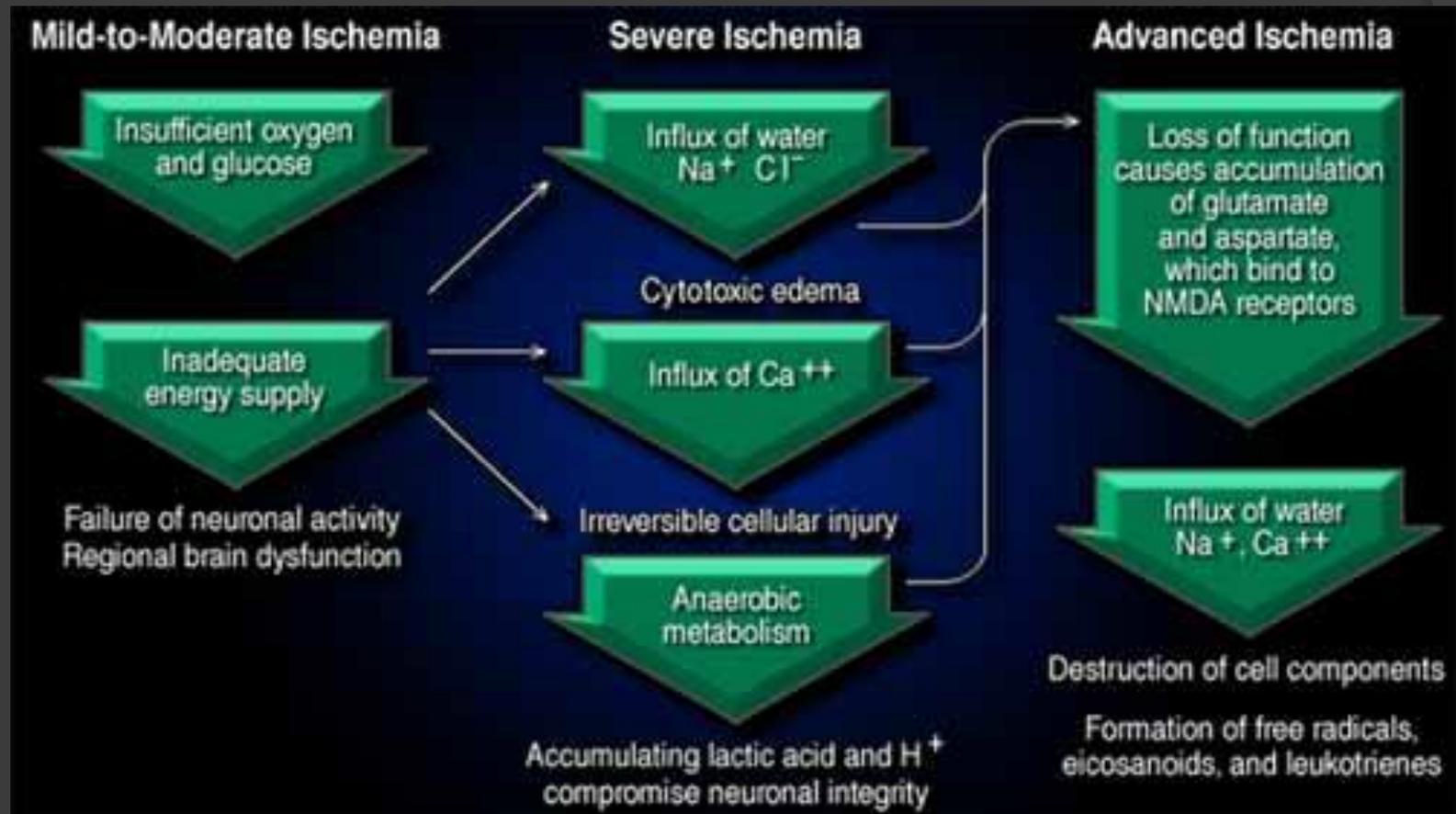




# Норма и ишемия

- ⦿ В норме оптимальный объём мозгового кровотока составляет 50-60 мл/100г/мин.
- ⦿ Мозг получает необходимую энергию в результате окисления глюкозы и образования АТФ, причём окисление одной молекулы глюкозы даёт 38 молекул АТФ.
- ⦿ При ишемии вследствие недостатка кислорода возникает анаэробный путь расщепления глюкозы, и из одной её молекулы образуется только 2 молекулы АТФ.

# Изменения в клетках при ишемии



# Ишемия мозга

- При снижении уровня кровотока менее 55-50 мл/100г/мин – первый критический уровень – возникает торможение белкового синтеза.
- Дальнейшее снижение кровотока, до 35 мл/100 г/мин – второй критический уровень – приводит к активации гликолиза, увеличению концентрации лактата, развитию лактат-ацидоза и тканевого цитотоксического отёка.

# ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА ОТЕКА МОЗГА

- ◎ МОЗГОВОЙ КРОВОТОК
- ◎ ВЕНОЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ
- ◎ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ
- ◎ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЕ  
СОПРОТИВЛЕНИЕ
- ◎ РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА  
КРОВИ
- ◎ ОСМОТИЧЕСКОЕ ДАВЛЕНИЕ  
КРОВИ

# ФАКТОРЫ ПАТОГЕНЕЗА ОТЕКА МОЗГА

- ◎ РЕГУЛЯЦИЯ ПЕРЕХОДА ВОДЫ
- ◎ РЕГУЛЯЦИЯ ПЕРЕХОДА БЕЛКА

ГЭБ

- ◎ КОЛЛОИДНО-ОСМОТИЧЕСКОЕ ДАВЛЕНИЕ
- ◎ МЕТАБОЛИЗМ
- ◎ НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

ТКАНЬ МОЗГА

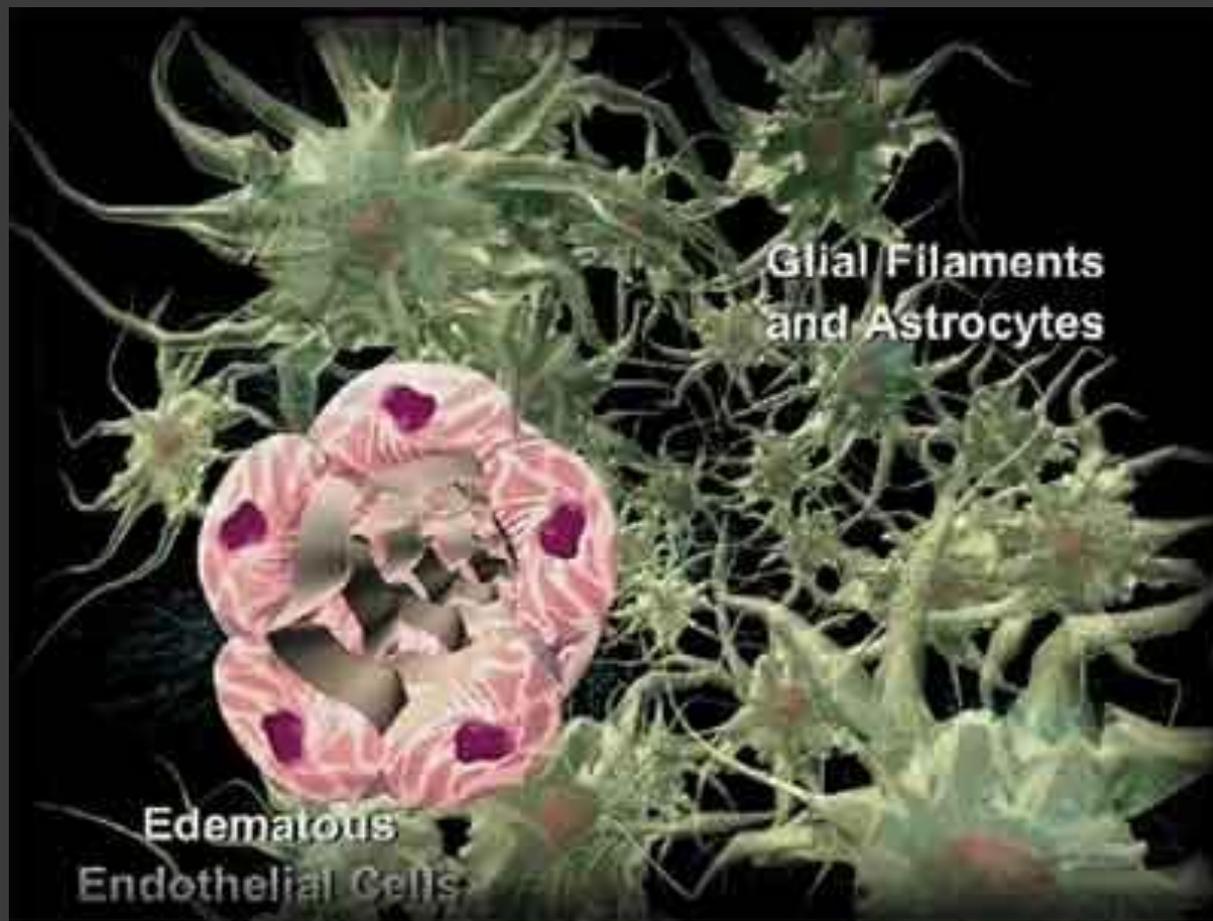
# ФАКТОРЫ ↑

## ПРОНИЦАЕМОСТЬ ГЭБ ДЛЯ

## ВОДЫ

- АДРЕНЭРГИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ.
- БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА (ГИСТАМИН, СЕРОТОНИН).
- ↑ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ.
- ↑ ПРОДУКТОВ ПОЛ.
- ЭНЕРГОДЕФИЦИТ ( $\downarrow$   $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  НАСОСА  $\rightarrow$   $\uparrow$  ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^- \rightarrow$  ГИПЕРГИДРАТАЦИЯ АСТРОГЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК).
- ОСТРОЕ  $\uparrow$  АД И ДЕЙСТВИЕ БАВ НА ФОНЕ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ИШЕМИИ И В РЕПЕРФУЗИОННОМ ПЕРИОДЕ НЕ ПРИВОДИТ К НАРУШЕНИЮ ПРОНИЦАЕМОСТИ ГЭБ ДО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЭНЕРГООБМЕНА (ПОЯВЛЕНИЕ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ) - ЭНЕРГОДЕФИЦИТ - ЗАЩИТНЫЙ ПРОТИВООТЕЧНЫЙ ФАКТОР.

# Отек мозга



# Лактат-ацидоз приводит

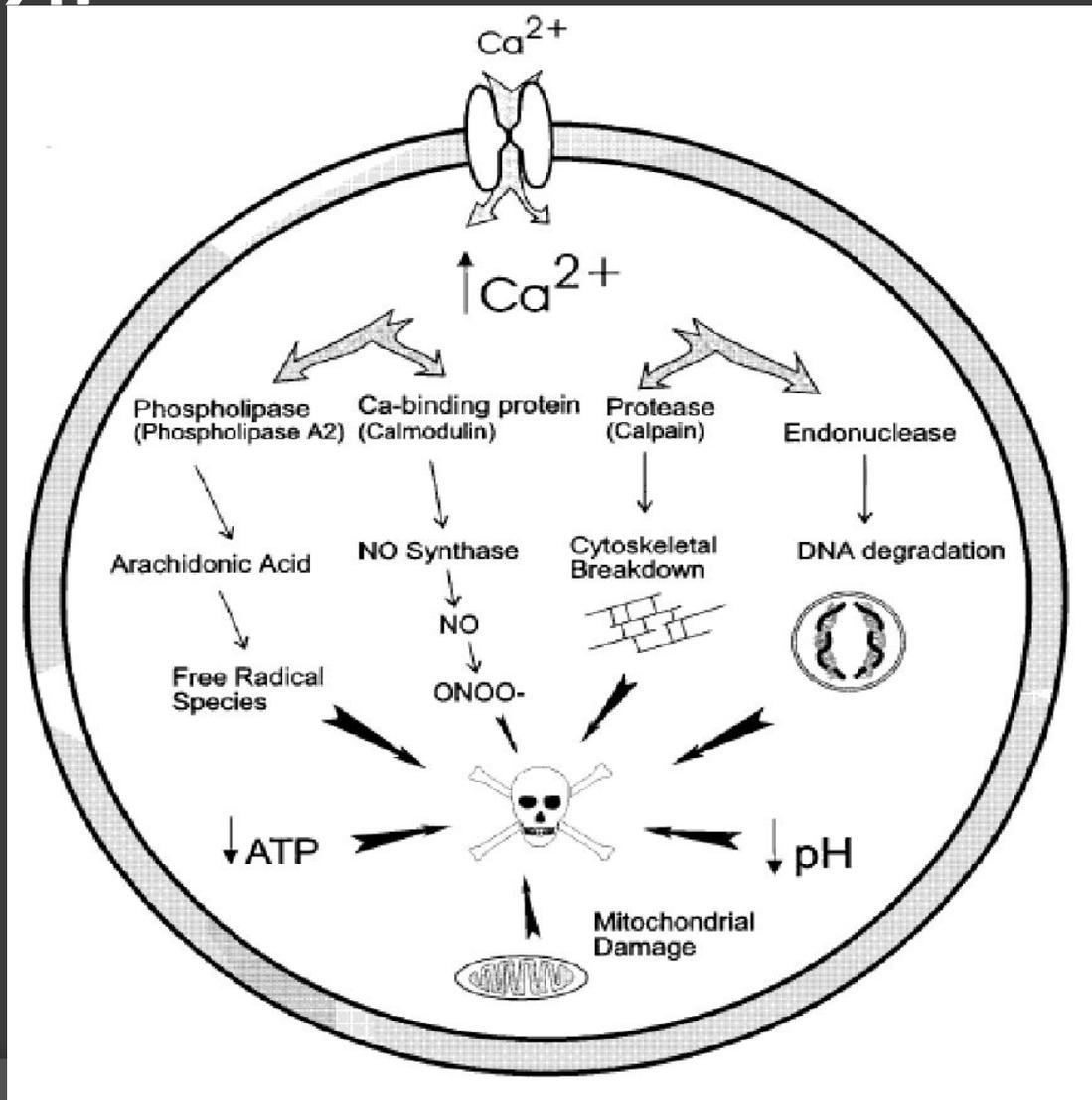
**к:**

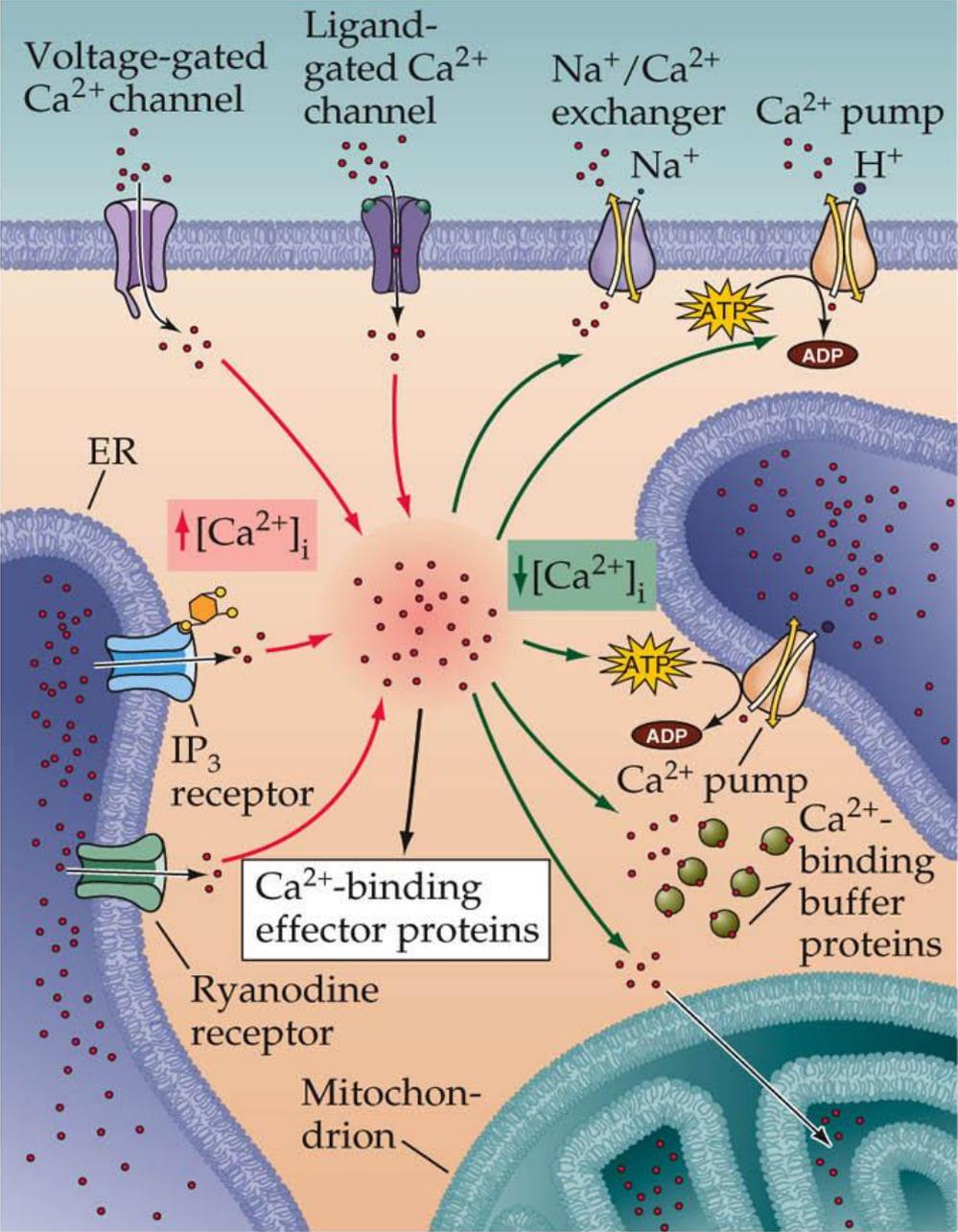
- ⦿ Угасает к концу первых суток
- ⦿ Смешанному тканевому ацидозу (на фоне отсутствия возможности адекватной элиминации  $\text{CO}_2$ ), который также вызывает структурное повреждение нейрональной клетки.
- ⦿ Увеличению высвобождения из клеточных белков ионов железа.
- ⦿ Ионы железа являются катализатором для синтеза гидроксильных радикалов, которые во взаимодействии с другими радикалами (такими, как супероксид и оксид азота) способствуют гибели клеток.

# Ишемия мозга

- Снижение кровотока до 20 мл/100 г/мин – третий критический уровень – приводит к снижению синтеза АТФ, формированию энергетической недостаточности, к дисфункции каналов активного ионного транспорта (выходу  $K^+$  из клетки и перемещению  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  в клетку), дестабилизации клеточных мембран и избыточному выбросу возбуждающих аминокислотных нейромедиаторов – глутамата и аспартата (возникает так называемая «глутаматная эксайтотоксичность»).

# Накопление ионов кальция:

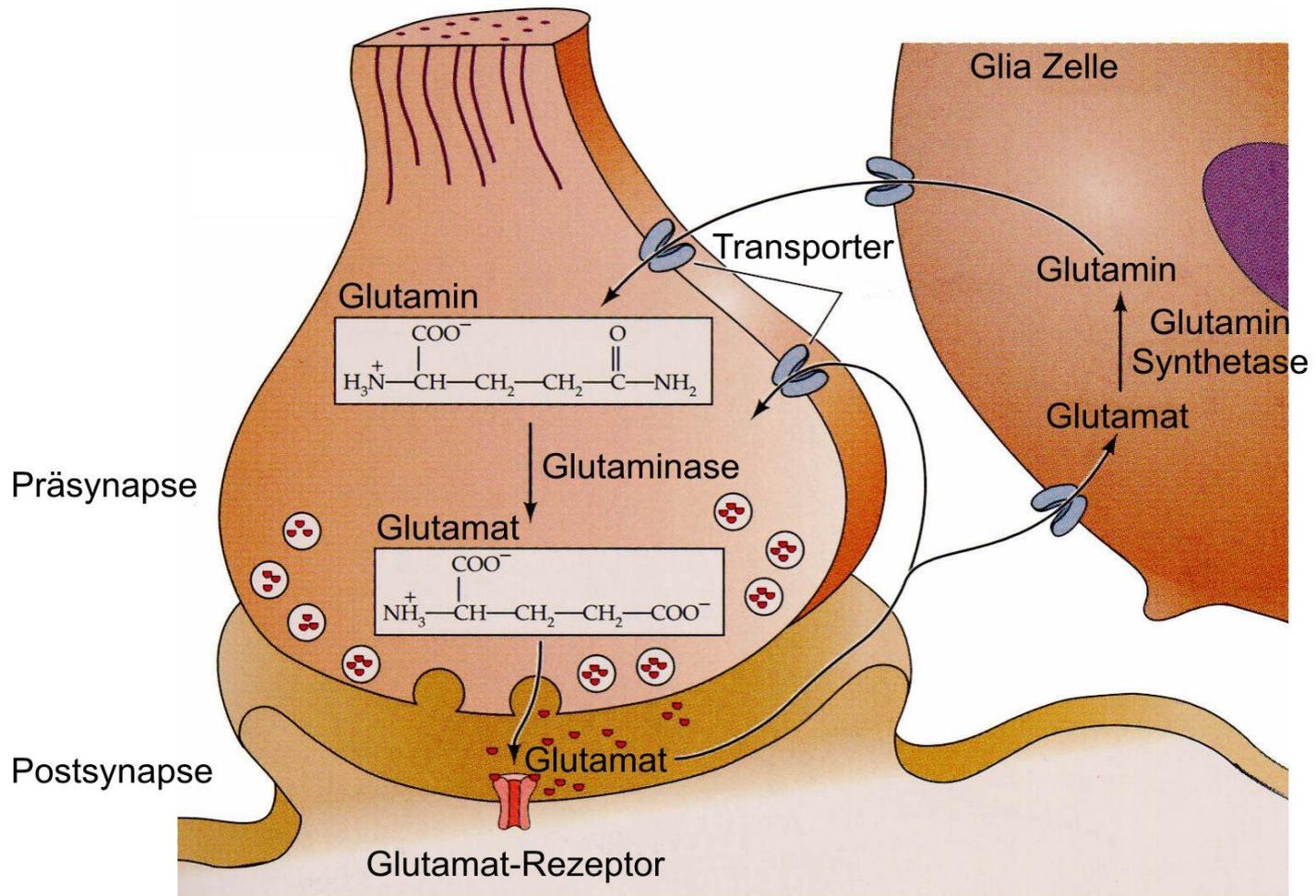




# НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

- ◎ ПОВРЕЖДЕНИЕ МОЗГА → ↑  
ВНЕКЛЕТОЧНОГО УРОВНЯ  
ВОЗБУЖДАЮЩИХ (ГЛУТАМАТ, АСПАРТАТ)  
И ↓ ТОРМОЗНЫХ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ  
(ГАМК, ОПИОИДЫ) (Раевский К.С., Георгиев  
В.П., 1986; Kirino T. et al., 1986; Hall E.D.,  
Pazara K.E., 1988; Saji M. et al., 1994;  
Семченко В.В., 1999).
- ◎ ↑ВНЕКЛЕТОЧНОГО ГЛУТАМАТА  
НЕЗАВИСИМО ОТ МОЗГОВОГО ИЛИ  
ВНЕМОЗГОВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ -  
МОЩНЫЙ ДЕСТРУКТИВНЫЙ ФАКТОР ДЛЯ  
КЛЕТОК МОЗГА.

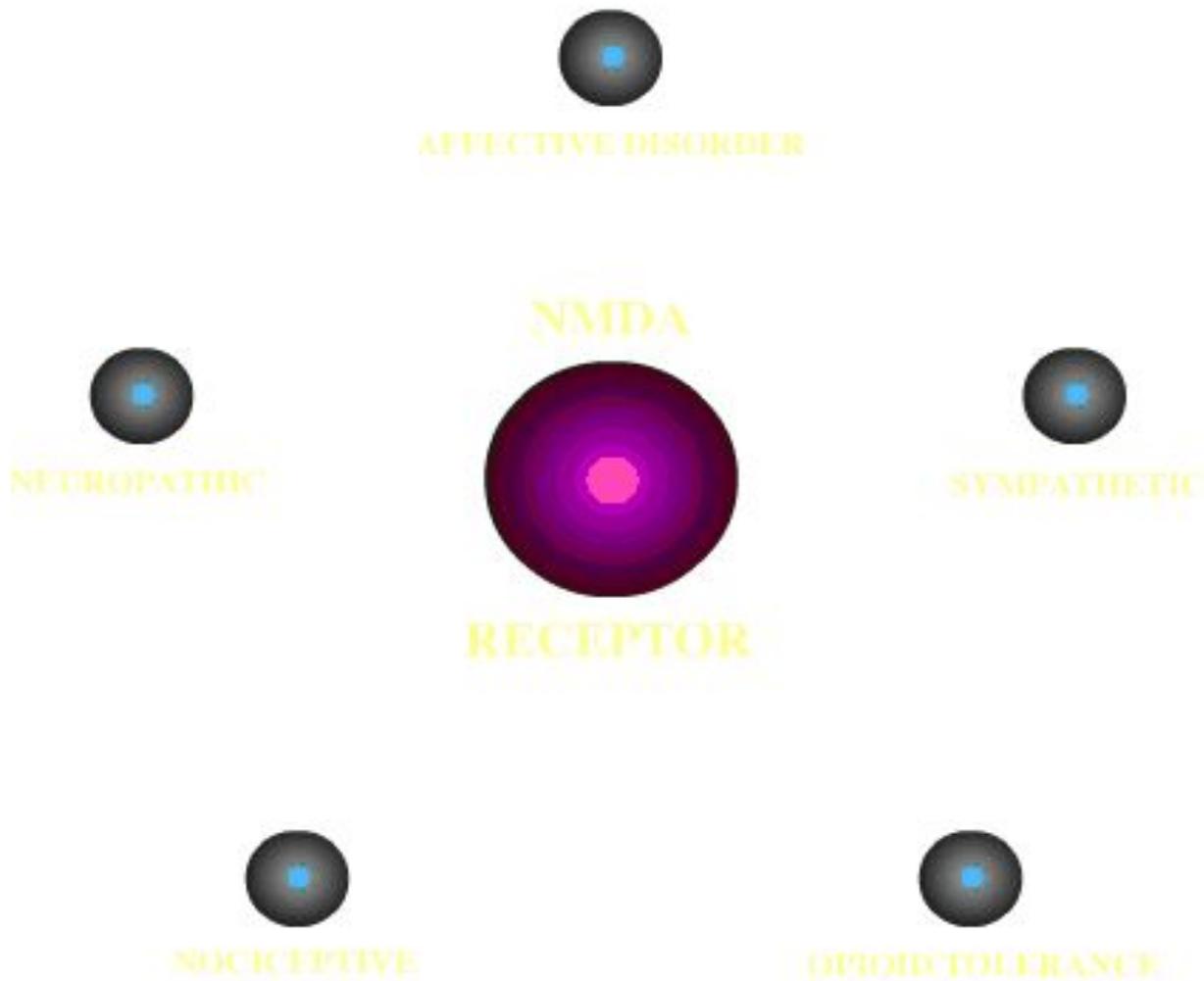
# ГЛУТАМАТ И ЦНС



# ГЛУТАМАТ

- НЕЙРОТРАНСМИТТЕР ВОЗБУЖДЕНИЯ
- ПРЕДШЕСТВЕННИК ГАМК
- В ЗДОРОВОМ ОРГАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЕ РЕАЛИЗУЕТСЯ НА ВНУТРИКЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ
- В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ И ЭНЕРГОДЕФИЦИТА СКАПЛИВАЕТСЯ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНО ПРИ ЭТОМ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ НЕЙРОВОЗБУЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ТРАНСФОРМИРУЕТСЯ В ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС
- УЧАСТВУЕТ В ОБЕЗВРЕЖИВАНИИ АММОНИЯ И СИНТЕЗЕ ПРОТЕИНОВ
- ПРОЦЕСС ЗАХВАТА ГЛУТАМАТА ТРЕБУЕТ

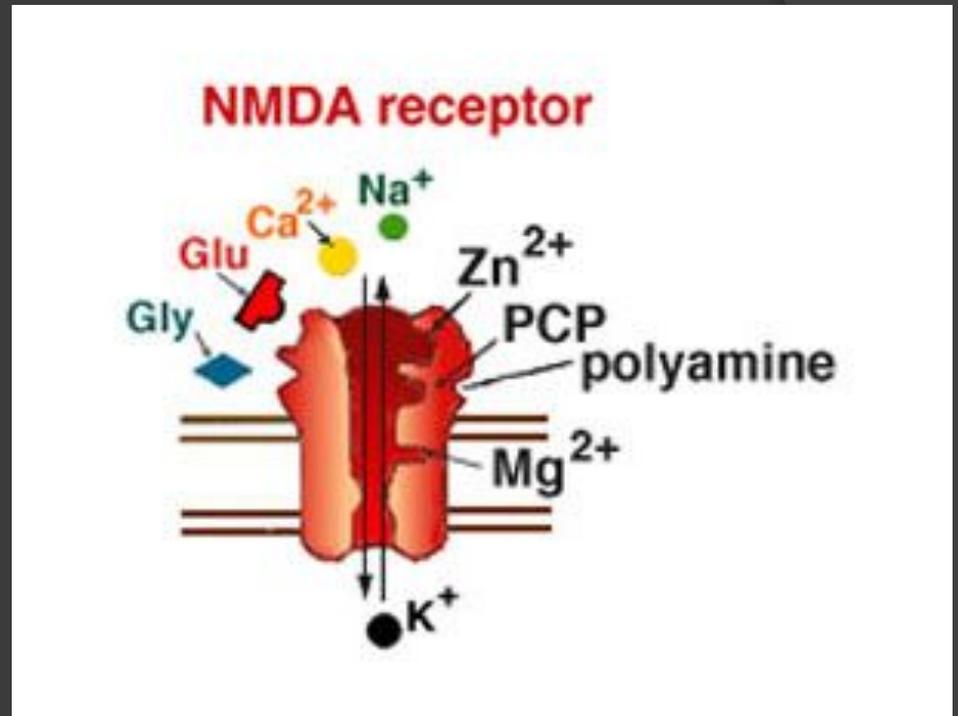
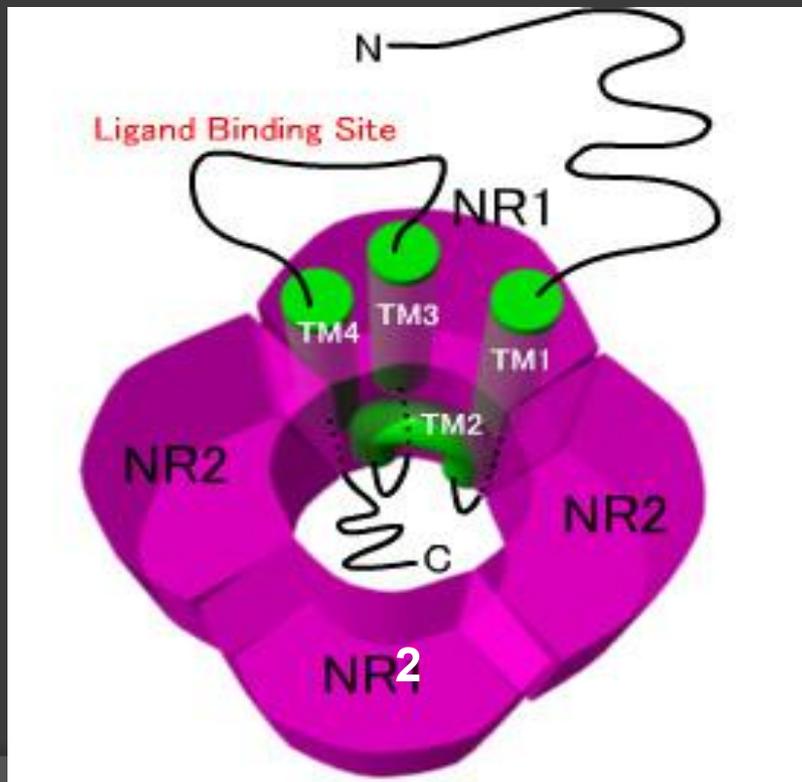
# Глутаматная эксайтотоксичность



# Ишемия мозга

- Перевозбуждение NMDA-рецепторов (N-метил-D-аспартат) приводит к раскрытию новых кальциевых каналов, вследствие чего обеспечивается дополнительный приток  $\text{Ca}^{2+}$  в нейроны.
- Когда мозговой кровоток достигает 20% от нормальной величины (10 – 15 мл/100г/мин), развивается аноксическая деполяризация мембран, которая считается главным критерием необратимого поражения клеток.

# NMDA-рецепторы



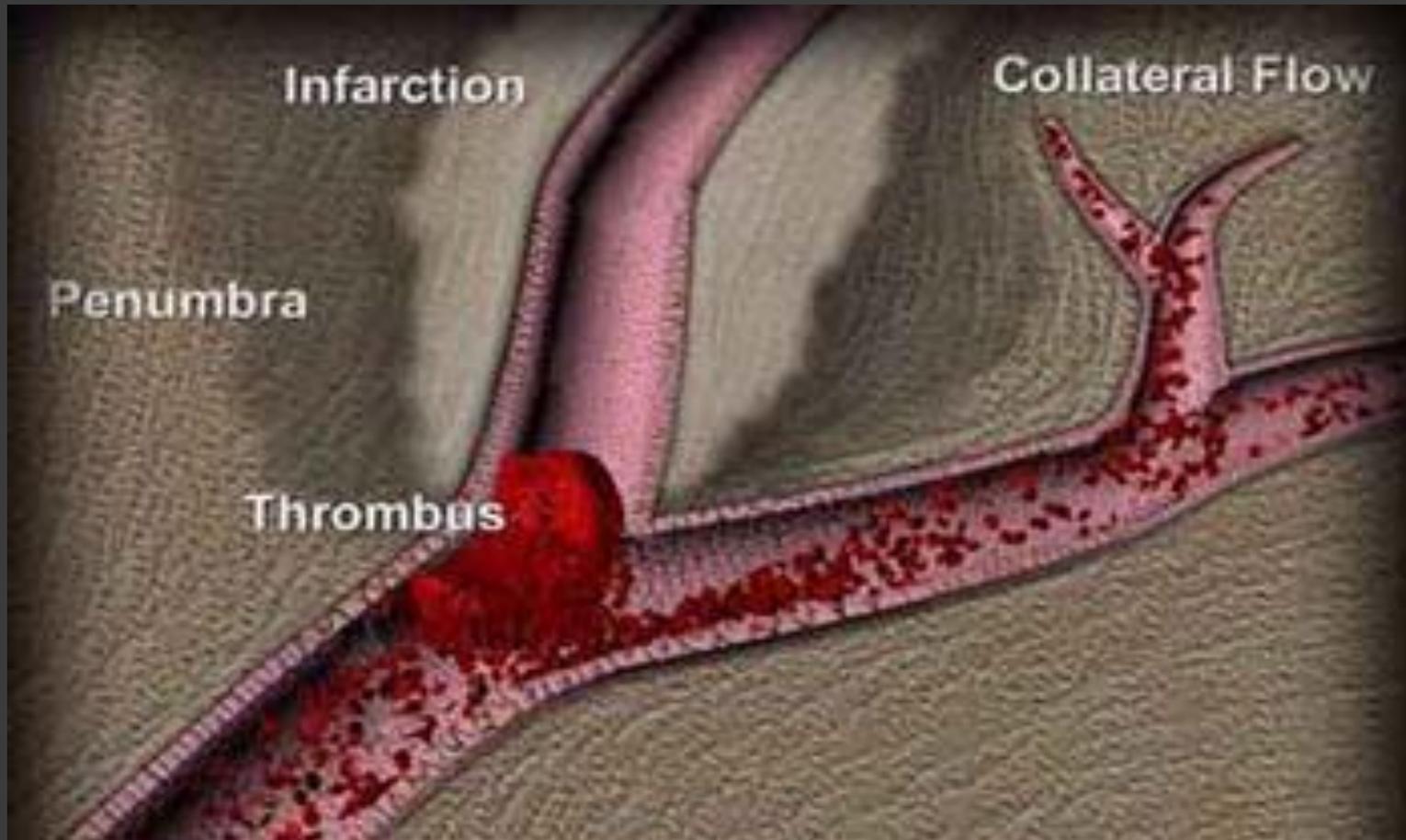
# Ишемия мозга

- Область мозга с наиболее выраженным снижением кровотока (менее 10 мл/100г/мин) становится необратимо поражённой очень быстро в течение 6-8 минут с момента развития ишемии (это так называемая “сердцевина”, или ядерная зона ишемии).
- В течение нескольких часов центральный инфаркт окружён ишемизированной, но жизнеспособной тканью – зоной “ишемической полутени”, или пенумбры, в которой ещё сохранён энергетический метаболизм и развиваются лишь функциональные, а не структурные изменения.

# «Пенумбра»

- Длительность существования пенумбры индивидуальна у каждого больного и определяет временные границы, внутри которых наиболее эффективно могут проводиться лечебные мероприятия (терапевтическое окно).

# Пенумбра



# ЗОНЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ МОЗГА



# МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ

## ГОЛОВНОГО МОЗГА

- ⦿ Массивный выброс возбуждающего нейромедиатора - глутамата во внеклеточное пространство (развивается через 3-6 часов).
- ⦿ Активация глутаматных рецепторов клеточных мембран и усиление проникновения кальция в клетку с высвобождением из внутриклеточных депо.
- ⦿ Активация ионами кальция протеолиза, липолиза, фрагментации ДНК.
- ⦿ Накопление в клетке свободных ЖК (арахидоновой), метаболизм которой приводит к появлению простагландинов (циклооксигеназный путь) и лейкотриенов (липооксигеназный путь).

# МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

- ◎ Сосудистый спазм и дальнейшее повреждение клеток с нарушением проницаемости мембран.
- ◎ Приток  $\text{Na}$  в клетку - переход воды внутрь клетки и ее набухание
- ◎ Выход калия во внеклеточное пространство – способствует вазоспазму.

# ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК МОЗГА

- СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ
- КАЛЬЦИЙЗАВИСИМОЕ
- ФОСФОЛИПАЗНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ
- СНИЖЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА НЕРВНОЙ ТКАНИ - ТРИГГЕРНЫЙ МЕХАНИЗМ, ПОСТАНОВОК СИСТЕМАТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА, ИОННОГО ГОМЕОСТАЗА И АКТИВАЦИИ ПРОЦЕССОВ АПОПТОЗА (Молчанова Л. В. и соавт., 1997; White B.C., 1993; Juurlink B.H., Sweeney M.I., 1997).

# Чем опасен кальций?

- ⦿ Избыточное внутриклеточное накопление ионов  $\text{Ca}^{2+}$  вызывает активацию внутриклеточных ферментов – фосфолипаз, протеинкиназ, эндонуклеаз.
- ⦿ «Запуск» каскадных ферментативных реакций приводит к значительной интенсификации процессов свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов.
- ⦿ Резкое усиление окислительных процессов при недостаточности системы антиоксидантной защиты приводит к развитию оксидантного стресса, являющегося одним из универсальных механизмов повреждения тканей организма.

# ПОЛ

- НЕРВНАЯ ТКАНЬ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ЛИПИДОВ -ДО 50% ОТ СУХОЙ МАССЫ ТКАНИ (Семченко В.В. и соавт., 1999).
- ДЛЯ АКТИВНО МЕТАБОЛИЗИРУЮЩИХ ТКАНЕЙ ХАРАКТЕРЕН БОЛЕЕ ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ИНТЕНСИВНОСТИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ.
- ПРИ ГИПОКСИИ И В ПОСТГИПОКСИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ ИНТЕНСИВНОСТЬ ОБРАЗОВАНИЯ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЗНАЧИТЕЛЬНО УВЕЛИЧИВАЕТСЯ, А СИСТЕМА ЗАЩИТЫ КЛЕТОК ОТ СВОБОДНЫХ

# ПОЛ

- ⦿ ↑ КОНЦЕНТРАЦИИ АМФ ПРИ АНОКСИИ СТИМУЛИРУЕТ РЕАКЦИИ ПРЕВРАЩЕНИЯ АМФ В АДЕНОЗИН→ИНОЗИН→ГИПОКСАНТИН , АКТИВИРУЕТ КСАНТИНОКСИДАЗУ И СПОСОБСТВУЕТ ОБРАЗОВАНИЮ СУПЕРОКСИДНЫХ РАДИКАЛОВ (SIESJO B.K. ET AL., 1992).
- ⦿ АЦИДОЗ ВЫПОЛНЯЕТ ТРИГГЕРНУЮ РОЛЬ В УВЕЛИЧЕНИИ ОБРАЗОВАНИИ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ ПРИ АНОКСИИ МОЗГА (Siesjo B.K. et al., 1985).

# ГИДРОКСИЛЬНЫЙ

## РАДИКАЛ

- ◎ АКТИВИРУЕТ МОДИФИКАЦИЮ БЕЛКОВ И НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ
- ◎ ИНАКТИВИРУЕТ ФЕРМЕНТЫ
- ◎ РАЗРУШАЕТ ДНК
- ◎ ВЫЗЫВАЕТ ОКИСЛЕНИЕ ТИОЛОВЫХ ГРУПП
- ◎ ИНИЦИИРУЕТ ПОЛ, ВЫЗЫВАЯ СТРУКТУРНЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕМБРАН
- ◎ МУТАГЕННОЕ И КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ
- ◎ НАРУШАЕТ ГЕНЕРАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ
- ◎ НАРУШАЕТ ИММУНИТЕТ И МЕХАНИЗМЫ

# Чем опасен оксид азота?

- Повышение освобождения оксида азота наблюдается при возбуждении NMDA-рецепторов.
- Токсическое его действие связано с нарушением митохондриального окислительного фосфорилирования и метаболизма рибонуклеотидредуктазы, образованием свободнорадикального соединения пероксинитританиона, которое блокирует ряд нейрональных рецепторов, инактивирует фермент супероксиддисмутазу и вызывает углубление свободнорадикального окисления, приводящего к гибели клетки.

# Принципы лечения

- Весь комплекс лечебных мероприятий можно условно разделить на 2 блока:
- ❖ так называемая базисная терапия, направленная на поддержание всех жизненно важных функций организма
- ❖ патогенетическая терапия, направленная на восстановление нарушенного кровотока, прерывание быстрых механизмов глутаматной эксайтотоксичности и подавление явлений отсроченного локального воспаления.

# Терапевтическая

## реперфузия

- Сложная проблема.
- Эффективна в первые минуты после развития инсульта (экспериментально сохраняется в пределах 3—6 ч)
- В более поздние сроки значительно нарастает риск не только реперфузионного повреждения, но и геморрагических осложнений.
- Высвобождение из ишемизированной ткани вазоактивных и провоспалительных метаболитов, включение кислорода в процессы свободнорадикального окисления, нарастание цитотоксического отека вследствие избытка воды и осмотически активных веществ.

# Нейропротекция

(цитопротекция,

метаболическая защита мозга)

- Может использоваться на догоспитальном этапе при появлении первых симптомов инсульта.
- Для каждого этапа ишемического каскада был разработан и прошел испытания-нейропротектор.

# Нейропротекция

(цитопротекция,

метаболическая защита мозга)

- Применение нейропротекторов позволяет:
  - ❖ увеличить долю ТИА и малых инсультов среди острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу;
  - ❖ значительно уменьшить размеры инфаркта мозга;
  - ❖ удлинить период терапевтического окна, расширяя возможности для тромболитической терапии;
  - ❖ осуществлять защиту от реперфузионного повреждения.
- Выделяют первичную и вторичную нейропротекцию.

# Первичная

## нейропротекция

- ⦿ Задачей является прерывание быстрых механизмов глутаматкальциевого каскада с целью коррекции дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных систем и активации естественных тормозных процессов.
- ⦿ Этот вид нейропротекции должен начинаться с первых минут ишемии и продолжаться на протяжении первых 3 дней инсульта, особенно активно — в первые 12 ч.
- ⦿ Единственными безопасными и (по результатам 2-й фазы испытаний) эффективными неконкурентными антагонистами NMDA-рецепторов на сегодняшний день являются препараты магния, регулирующие кальциевый ток через вольтажчувствительные и агонистзависимые каналы.

# Вторичная нейропротекция

- направлена на прерывание отсроченных механизмов смерти клеток (отдаленных последствий ишемии):
  - избыточного синтеза NO и оксидантного стресса,
  - активации микроглии и связанных с ней дисбаланса цитокинов,
  - иммунных сдвигов,
  - локального воспаления, нарушений микроциркуляции и ГЭБ,
  - трофической дисфункции и апоптоза.

# Вторичная

## нейропротекция

- Основными направлениями вторичной нейропротекции являются: антиоксидантная терапия, торможение местной воспалительной реакции (антагонисты провоспалительных цитокинов и молекул клеточной адгезии), улучшение трофического обеспечения мозга (нейротрофины), нейроиммуномодуляция (нейропептиды), регуляция рецепторных структур (ганглиозиды).