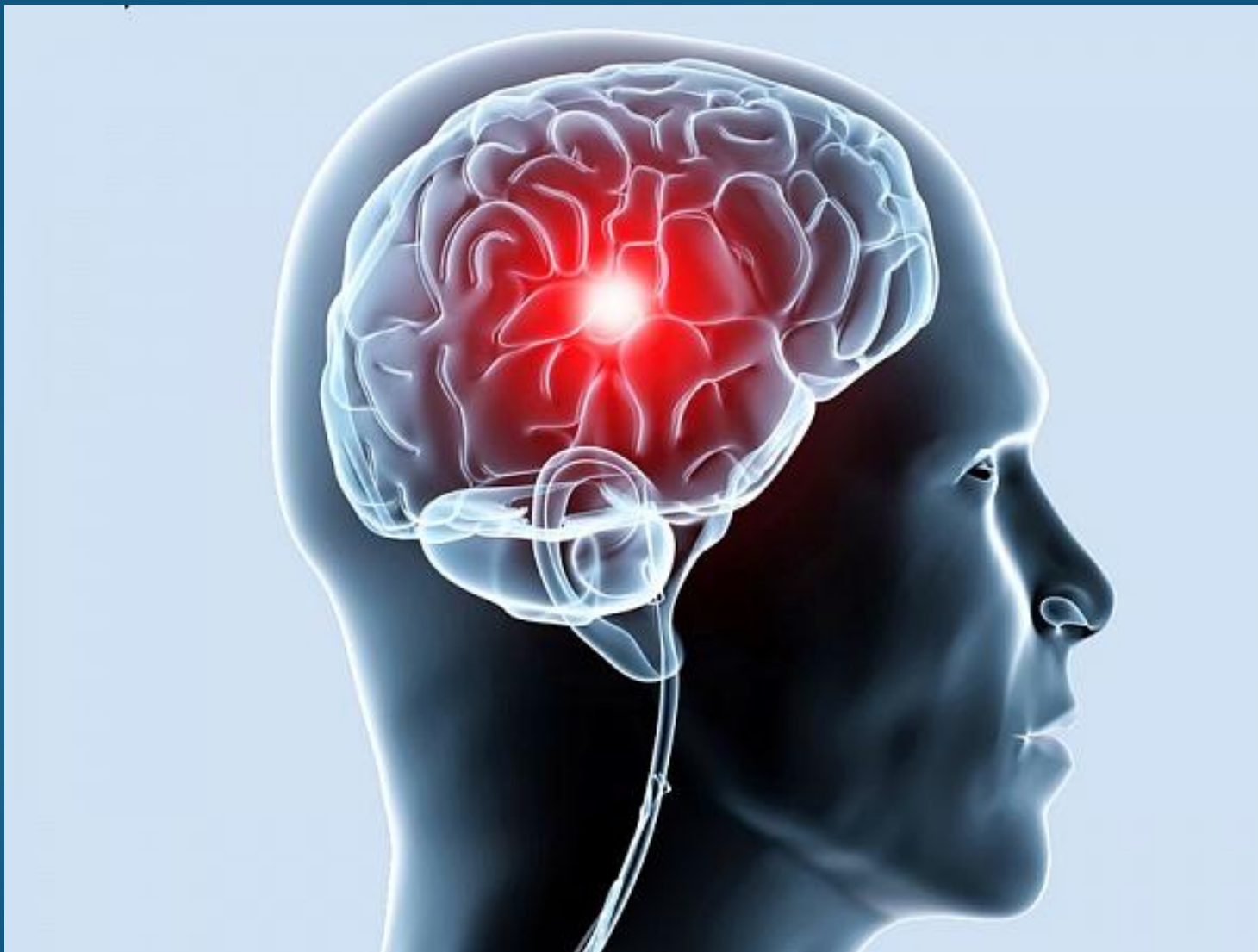


Ишемия головного мозга



Что такое ишемия?

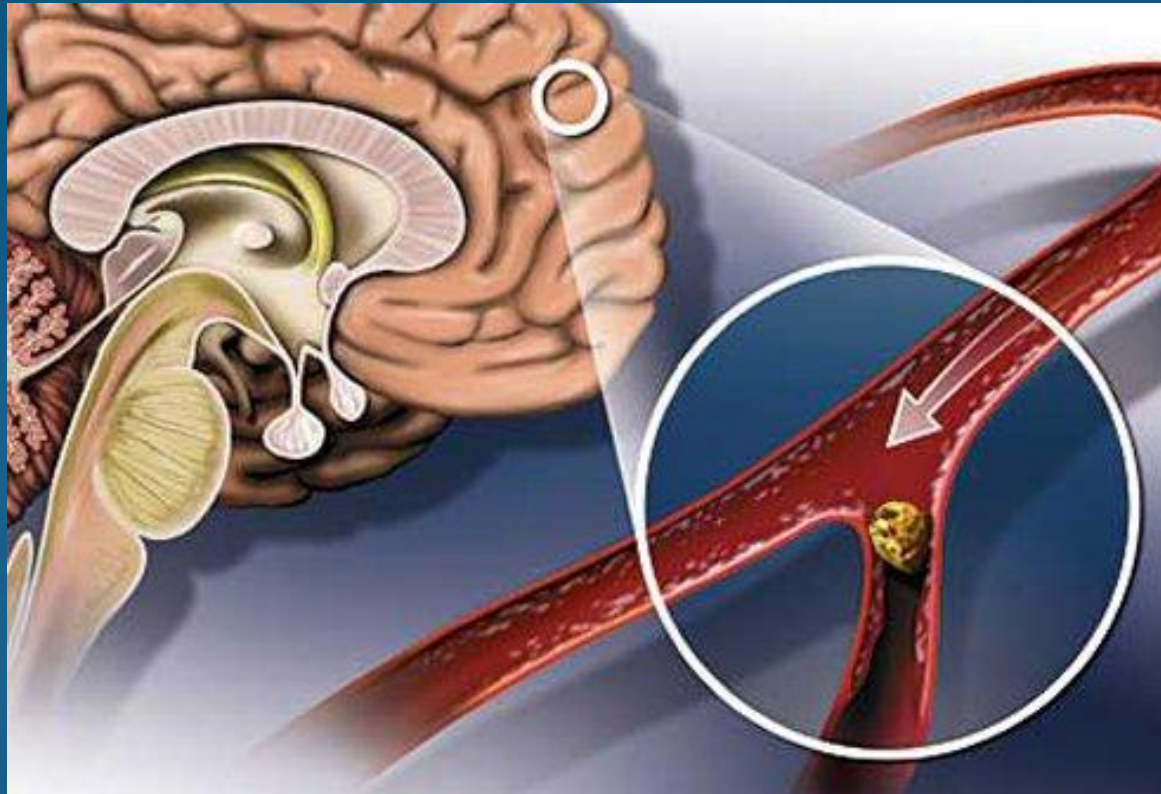


- ▶ Ишемия - местное малокровие, вызванное сдавлением, закупоркой (тромбоз, эмболия), сужением или спазмом питающих тканей сосудов.
- ▶ Виды ишемии головного мозга:
 - 1) Глобальная
 - 2) Фокальная

Немного статистики

- ▶ 50% ОНМК – тромботическое или эмболическое осложнение атеросклероза
- ▶ 25% - патология мелких интракраниальных сосудов
- ▶ 20% - кардиогенная эмболия
- ▶ 5% - другие причины

Гемодинамические события



Реакции нервных клеток на снижение мозгового кровотока

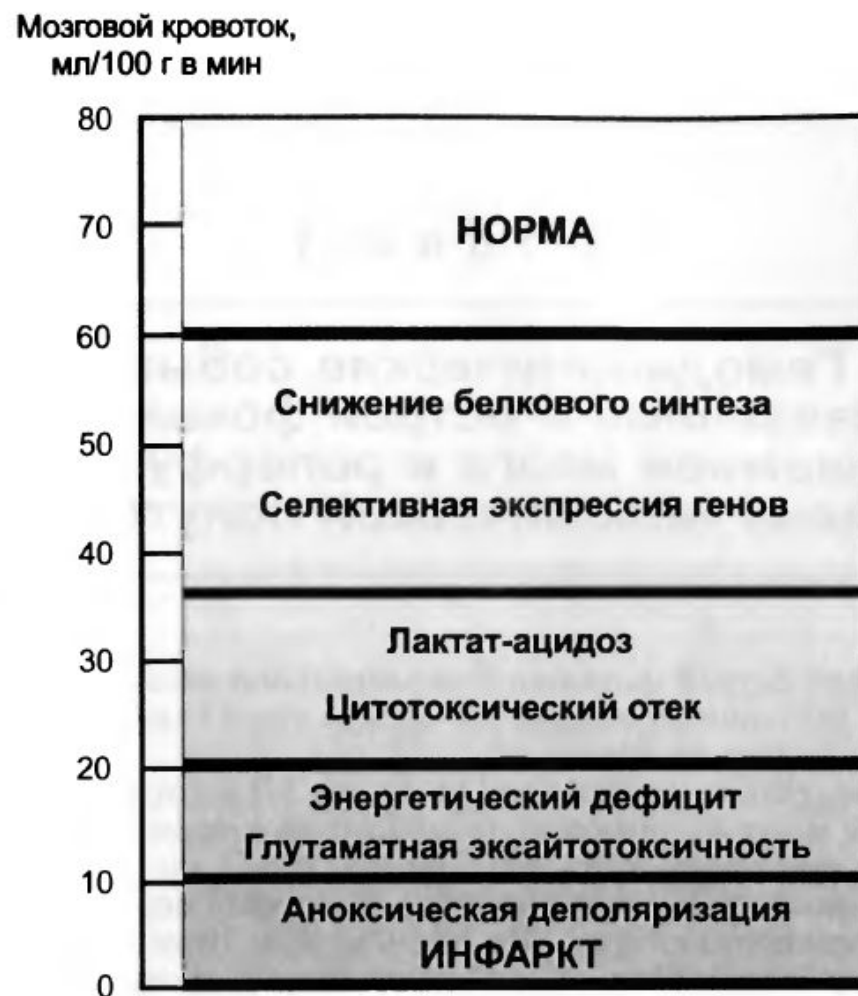
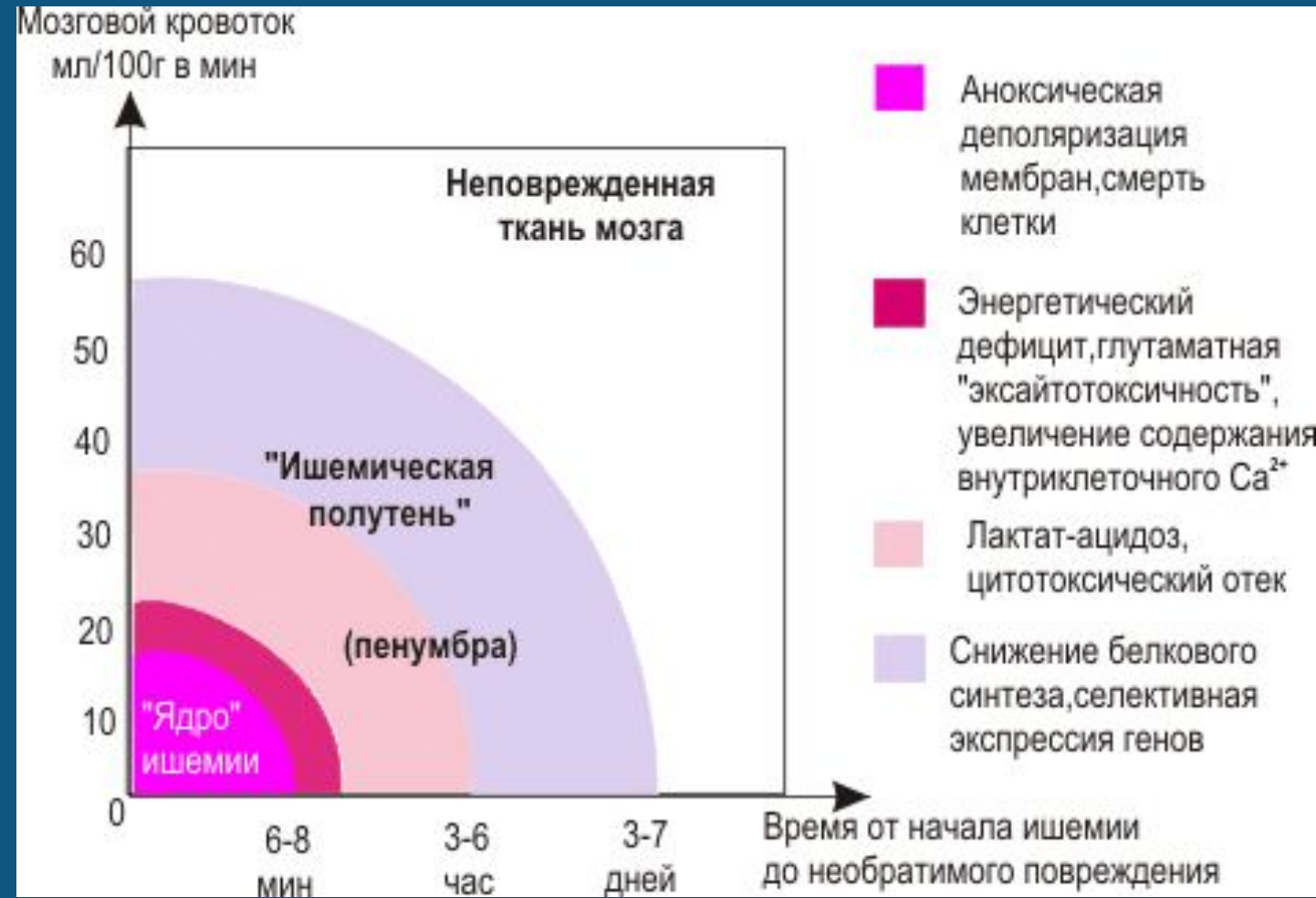


Рис. 1.1. Реакции ткани мозга на снижение мозгового кровотока.

Зоны ишемии

- ▶ Ядерная зона ишемии
- ▶ Пенумбра
- ▶ Неповрежденная нервная ткань



Проблема адекватного восстановления кровотока

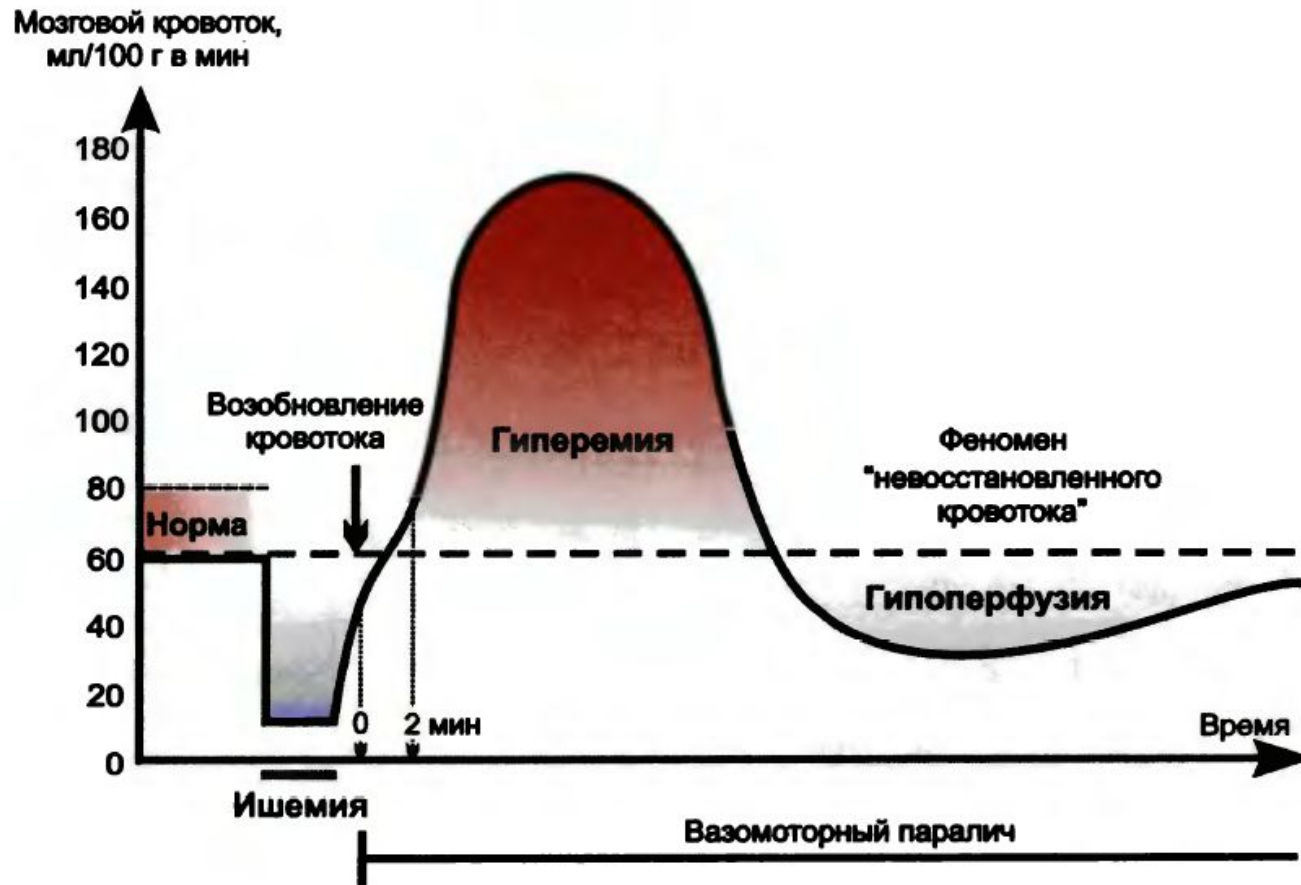
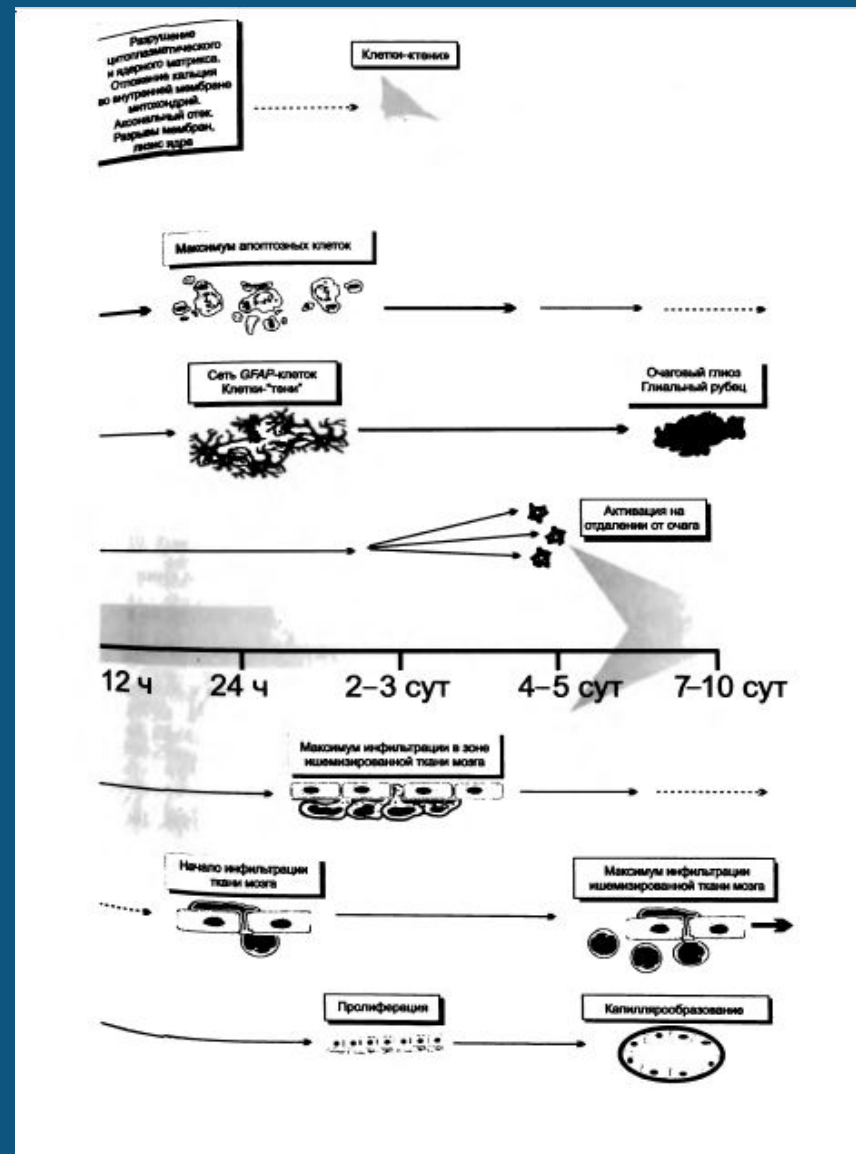
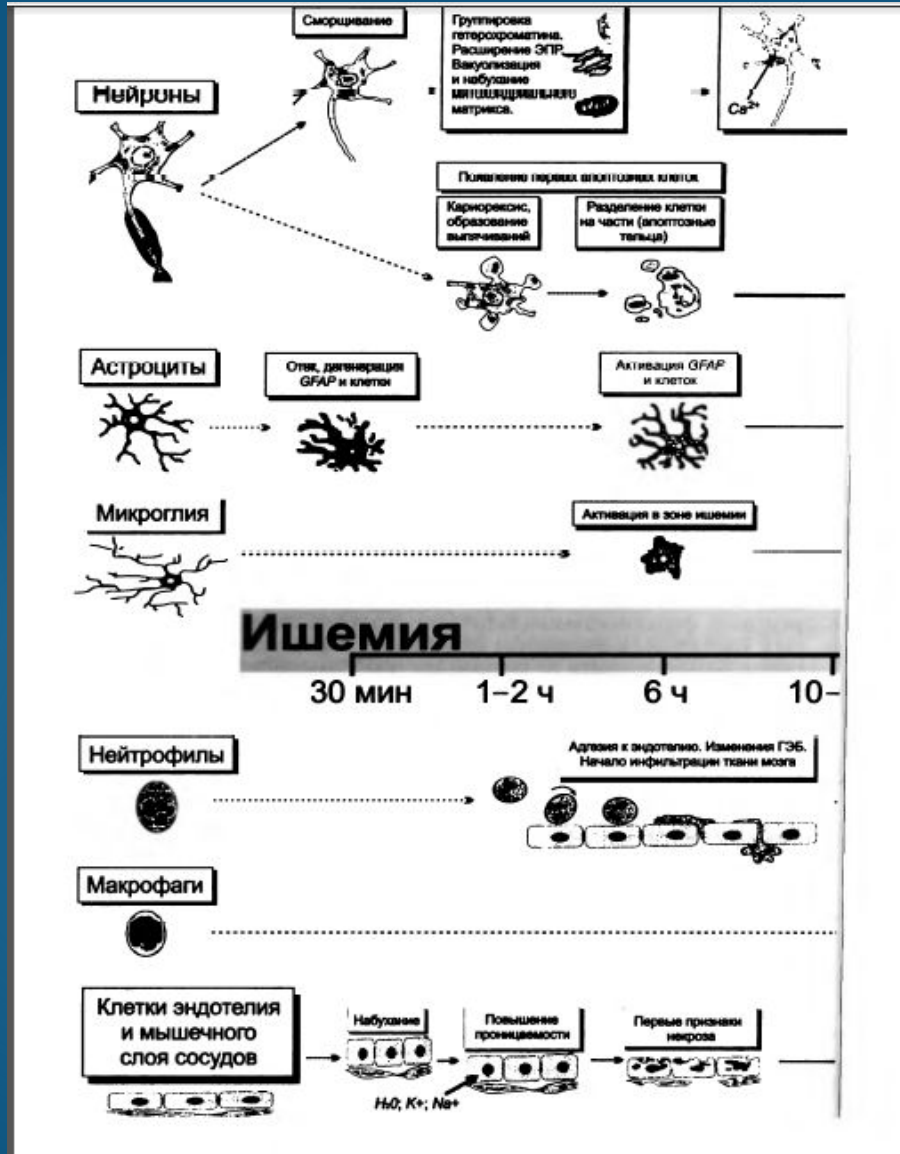


Рис. 1.5. Гемодинамические события, связанные с церебральной ишемией и реперфузией.

Концепция «терапевтического окна»

- ▶ «Терапевтическое окно» – временной период ОНМК, внутри которого могут с наибольшей эффективностью проводиться терапевтические мероприятия
- ▶ При острой фокальной ишемии средняя продолжительность терапевтического окна – 3-6 ч.
- ▶ Границы терапевтического окна обладают значительной индивидуальной вариабельностью

Клеточные реакции при ОНМК



Изменения энергетического метаболизма

- ▶ При ОНМК происходит последовательное ингибирование комплексов дыхательной цепи
- ▶ Результатом нарушения энергетического обмена являются энергетический дефицит и лактацидоз
- ▶ Существуют защитные механизмы, позволяющие нервным клеткам предотвратить критическое падение уровня АТФ

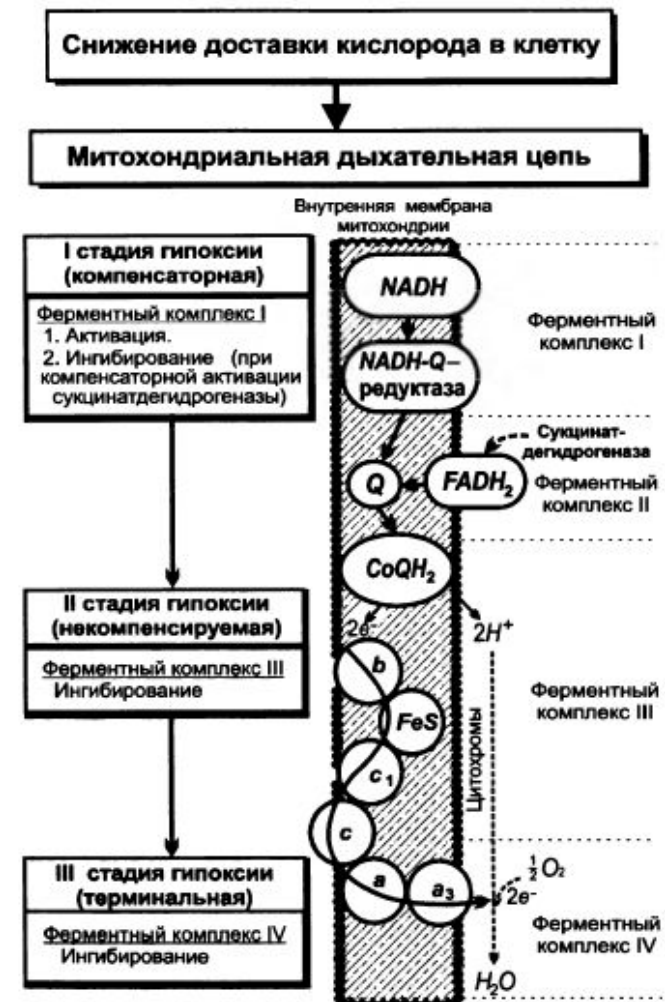


Рис. 3.1. Влияние недостатка кислорода на митохондриальную дыхательную цепь.

Метаболический ацидоз

- ▶ Выход кальция из внутриклеточных депо
- ▶ Высвобождение Fe^{2+} из связей с белкам и усиление ПОЛ
- ▶ Увеличение проницаемости мембран
- ▶ Фактор развития отека
- ▶ Нарушение активного транспорта
- ▶ Увеличение активности внутриклеточных ферментов

Глутаматная эксайтотоксичность



Стадии глутамат-кальциевого каскада

- ▶ Индукции
- ▶ Амплификации (распространение повреждения)
- ▶ Экспрессии (завершающие реакции каскада)

Стадия индукции

- ▶ При ишемии головного мозга происходит значительный выброс глутамата из нервных окончаний, а также угнетение механизмов обратного захвата глутамата
- ▶ Результатом этих процессов является чрезвычайно сильное возбуждение нейронов, что запускает в них каскады биохимических реакций

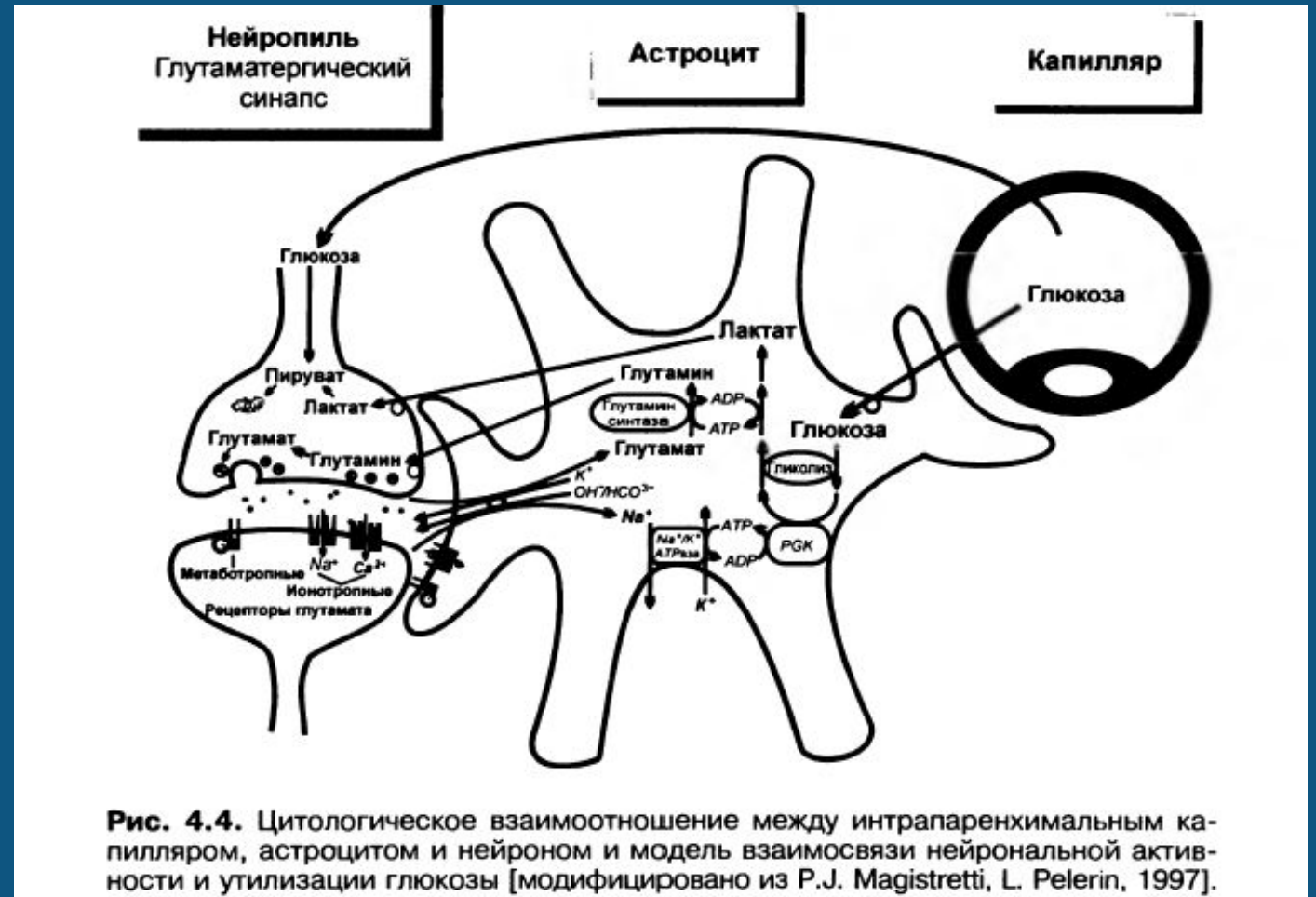


Рис. 4.4. Цитологическое взаимоотношение между интрапаренхимальным капилляром, астроцитом и нейроном и модель взаимосвязи нейрональной активности и утилизации глюкозы [модифицировано из P.J. Magistretti, L. Pellerin, 1997].

Виды глутаматных рецепторов

- ▶ Ионотропные
 - 1) NMDA
 - 2) AMPA
 - 3) K-рецепторы
 - 4) L-AP4 рецепторы
- ▶ Метаботропные

Этап амплификации



- ▶ Диффузия глутамата из ядерной зоны ишемии в пенумбру («эффект домино»)
- ▶ Распространяющаяся депрессия (периодические деполяризационные волны, распространяющиеся от ядерной зоны к периферии)
- ▶ Цинк-опосредованная глутаматная эксайтотоксичность

Этап экспрессии

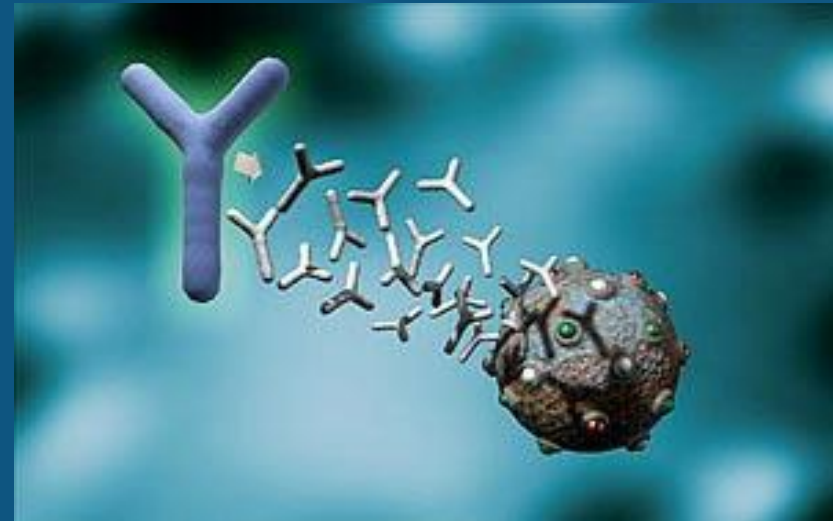
- ▶ Кальциевая перегрузка клетки вызывает активацию кальмодулин-зависимых киназ и множественные повреждения макромолекул клетки
- ▶ Активация метаболизма арахидоновой кислоты
- ▶ Оксидативный стресс и возникающая проблема поздней реперфузии
- ▶ Усиленная продукция NO

АКТИВАЦИЯ МИКРОГЛИИ И ЗАПУСК ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

- ▶ Доформирование очага инфаркта во многом обусловлено агрессивным воздействием активированных клеток микроглии на нейроны
- ▶ Механизмы токсического воздействия включают в себя продукцию прямых нейротоксических факторов, запуск каскадов патофизиологических реакций в нейронах, а также индукцию местного воспаления
- ▶ Основные провоспалительные факторы, выделяемые микроглией: IL-1, IL-6, IL-8 и TNF
- ▶ Локальная воспалительная реакция вызывает усугубление перфузии очага ишемии, а также повреждение нервной ткани

Участие аутоиммунных реакций в повреждении очага ишемии

- ▶ У организма отсутствует иммунологическая толерантность к белкам нервной ткани
- ▶ При ишемии происходит нарушение проницаемости ГЭБ, что приводит к попаданию в кровоток специфических белков и развитию аутоиммунной реакции
- ▶ Аутоиммунная реакция вызывает значительное усугубление процессов, протекающих в очаге ишемии



Реакция на ишемию со стороны генома



Реакция генома

- ▶ При ишемии головного мозга происходит активация факторов трансдукции, которые вызывают изменения транскрипции генов раннего реагирования (c-fos, c-jun, крох-20, zif/268 и т.д.)
- ▶ Экспрессия генов раннего реагирования вызывает синтез ряда транскрипционных факторов, которые в свою очередь активируют синтез множества белков
- ▶ Эти реакции имеют адаптивную роль и способствуют процессам восстановления нервных клеток

Постишемические репаративные процессы

- ▶ Индукция экспрессии генов раннего реагирования вызывает синтез различных трофических факторов и факторов роста (NGF, BDNF, VEGF, bFGF)
- ▶ Установлено участие в репаративных процессах противовоспалительных факторов (TGF- β_1 , IL-10 и TNF- α)

Основные стратегии терапии при ОНМК

- ▶ Базисная терапия (направлена на поддержание жизненно-важных функций организма)
- ▶ Патогенетическая терапия (терапевтическая реперфузия и нейропротекция)



Нейропротекция

- ▶ Первичная (направлена на подавление реакций глутамат-кальциевого каскада, а также свободнорадикальных реакций)
- ▶ Вторичная (противовоспалительная терапия, улучшение работы трофических факторов)
- ▶ Репаративная (усиление репаративных процессов, пластичности нервной ткани)

Таким образом можно сделать вывод, что необходима комбинированная патогенетическая терапия с учетом динамики развития процессов при ОНМК

Спасибо за внимание!

