УДК: 61.616

СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ РАЗВИТИЯ ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Ярашев А.Р.[1], Эшонов О.Ш.[2]

ISHEMIK INSULTDA MIYA SHISHI RIVOJLANISHINING ZAMONAVIY TUSHUNCHASI

Yarashev A.R.[1], Eshonov O.Sh.[2]

CURRENT UNDERSTANDING OF THE DEVELOPMENT OF CEREBRAL EDEMA IN ISCHEMIC STROKE

Yarashev A.R.[1], Eshonov O.Sh.[2]

[1]Бухарский филиал Республиканского научного центра экстренной помощи, [2]Бухарский государственный медицинский институт

Zamonaviy ma'lumotlarga asoslanib, miya shishi patogenezida neyroinflamatsiyaning roli, shuningdek, ishemik insultda meningeal limfa va glimfa tizimining roli ko'rsatiladi. Yaqinda o'tkazilgan tadqiqotlar miya patologiyalarida meningeal limfa va glimfa tizimining funksiyasini bostirishini va uning disfunktsiyasi, o'z navbatida, ishemik insultda miya shishi rivojlanishiga hissa qo'shishi mumkinligini ko'rsatmoqda. Qaysi dorilar glimfa tizimining funksiyasiga ta'sir qilishini va bu funksiya miya patologiyalarida qanday dekompensatsiyalanishini yangicha tushunish yangi profilaktika va diagnostika vositalari va terapevtik maqsadlarni ishlab chiqishga olib kelishi kerak.

Kalit so'zlar: *ishemik insult, miya shishi, meningeal limfa va glimfatik tizim, glia, astrositlar.*

Based on current data, the role of neuroinflammation in the pathogenesis of cerebral edema is demonstrated, as well as the role of the meningeal lymphatic and glymphatic system in ischemic stroke. Recent studies are discussed, indicating suppression of meningeal lymphatic and glymphatic system function in brain pathologies and that its dysfunction, in turn, may contribute to the development of cerebral edema in ischemic stroke. A new understanding of which drugs affect glymphatic system function and how this function is decompensated in brain pathologies should lead to the development of new preventive and diagnostic tools and therapeutic targets.

Key words: *ischemic stroke, cerebral edema, meningeal lymphatic and glymphatic system, glia, astrocytes.*

Обзоры

Острый цереброваскулярный инсульт является одной из ведущих причин инвалидности и смертности людей во всем мире. Учитывая значительное увеличение продолжительности жизни, ишемический инсульт (ИИ) останется серьезной медицинской и социальной проблемой в ближайшие несколько десятилетий, став второй по значимости причиной смерти. Доля ишемических инсультов составляет 87% от общего количества, в то время как 10% составляют геморрагические инсульты и около 3% – инсульты, связанные с кровоизлиянием в субарахноидальное пространство [9].

Среди различных причин инсульта преобладает ишемическое поражение головного мозга в результате снижения интенсивности кровоснабжения мозговой ткани, что приводит к уменьшению поступления необходимого количества глюкозы и кислорода к нейронам. При этом во многих случаях спонтанное или медикаментозное восстановление кровотока после периода ишемии сопровождается парадоксальным усилением повреждения, в связи с чем процесс повреждения мозговой ткани при нарушениях кровообращения следует рассматривать в контексте ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП). Одним из ключевых механизмов ИРП головного мозга является нейровоспалительная реакция. Вторичное иммунное повреждение головного мозга включает как механизмы врожденного иммунитета, проявляющиеся лейкоцитарной инфильтрацией поврежденного участка мозга, так и антиген-зависимые реакции адаптивной иммунной системы [7,17].

Исследования показали, что разрушение мозговой ткани связано не только с прямым повреждением нейронов в условиях острой гипоксии, но и с одновременным запуском окислительного стресса и комплекса иммунных реакций [14,22].

В условиях гипоксии изменяется активность эндотелия, что, в свою очередь, приводит к активации тромбоцитов, системы комплемента и инициированию свертывания крови. Эти процессы в дальнейшем становятся причиной микрососудистого тромбоза, усиления гипоксии и окислительного стресса. Формируется так называемый порочный круг. Совокупное воздействие окислительного стресса и активации провоспалительных медиаторов систематически приводит к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [12].

Повышенная проницаемость ГЭБ способствует миграции и инфильтрации нейтрофилов, макрофагов и других иммунокомпетентных клеток в поврежденную ткань. Активация этих иммунологических агентов сопровождается высвобождением протеолитических ферментов, цитокинов, активатора агрегации тромбоцитов, гистамина, глутамата и других активных молекул, что приводит к дальнейшему повреждению нейронов и повышению проницаемости ГЭБ [10,26].

Описанная последовательность реакций неизбежно приводит к повреждению нервной клетки и ее гибели посредством таких механизмов, как эксайтотоксичность, истощение энергии и перегрузка нейроцита ионами кальция. Первичным иммунорегуляторным механизмом центральной нервной системы (ЦНС) является микроглия. Микроглия – это высокодифференцированные макрофаги, расположенные непосредственно в паренхиме головного мозга [3,23,33,37].

В настоящее время нейровоспаление, являющееся универсальной реакцией на повреждение тка-

ней, считается наиболее важным фактором в патогенезе многих заболеваний ЦНС. Сопоставляя существующие определения, нейровоспаление можно определить как процесс, при котором собственная иммунная система головного мозга активируется в результате ишемии, травмы, инфекции или воздействия токсинов. Это воспаление опосредуется секрецией цитокинов, хемокинов, активных форм кислорода и вторичных мессенджеров, которые продуцируются глиальными клетками ЦНС (микроглией и астроцитами), эндотелиальными и периферическими иммунными клетками. Интенсивность нейровоспаления зависит от конкретной ситуации, характеристик и продолжительности инициирующего стимула или травмы [4,11,48].

Термин «нейровоспаление» изначально воспринимается как нечто негативное и дезадаптивное, поэтому большинство исследований сосредоточено на патологических аспектах нейровоспаления. Однако некоторые стадии нейровоспаления являются позитивными [2,20].

Во многих случаях повреждения ЦНС наблюдается баланс между воспалительным процессом и внутренними регуляторными процессами, обеспечивающими функциональное восстановление. Подобно многим нейропатологическим процессам, принцип двойственности возбуждающего импульса и расторможивания клеточной активности можно наблюдать на примере нейровоспаления. В зависимости от ситуации одни и те же клетки могут проявлять как провоспалительную, так и противовоспалительную активность. Механизмы этих различных типов реакций до сих пор далеки от понимания, но интенсивно изучаются [8,11].

Однако последние данные показывают, что нейровоспаление после инсульта может длиться значительно дольше [30].

Таким образом, нейровоспалительные процессы охватывают центральную и конечную части ишемического каскада, при этом более ранние проявления острого воспаления рассматриваются, прежде всего, в контексте вторичного повреждения мозговой ткани и расширения зоны инфаркта, тогда как отсроченное воспаление играет более полезную роль, способствуя восстановлению мозговой ткани [17,26,28].

Поскольку воспаление является реакцией иммунной системы организма на повреждение собственных клеток, целесообразно рассматривать этот процесс как последовательную активацию врожденного, а затем и адаптивного иммунитета. Постишемический воспалительный ответ играет ключевую роль в патогенезе острого ишемического инсульта. Хотя он направлен на удаление некротической ткани из ишемической зоны, он также приводит к увеличению размера очага поражения и усугубляет заболевание. Первоначальное повреждение нейронов происходит в течение нескольких минут после ишемического приступа, в то время как воспалительный ответ, способствующий прогрессированию патологии, может длиться от нескольких дней до нескольких месяцев [16,24,31,39].

Тестирование на биомаркеры инсульта обеспечивает объективную оценку патогенных процессов или действия лекарственных препаратов. Биомаркеры инсульта обычно представляют собой молекулы, обнаруживаемые в биологических жидкостях, таких как сыворотка крови, спинномозговая жидкость (СМЖ) или слюна, которые могут иметь диагностическое и прогностическое значение. Воспалительные биомаркеры, включая ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α и С-реактивный белок (СРБ), доказали свою ценность для ранней диагностики ишемического инсульта и прогнозирования клинических исходов. Кроме того, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) может предсказывать ухудшение неврологического исхода и повторный ишемический инсульт [40].

Таким образом, в остром периоде ишемического инсульта наблюдается дисбаланс цитокинового статуса с преобладанием провоспалительных цитокинов [2,16].

После механической тромбэктомии ИЛ-6 является индикатором неудачной реперфузии у пациентов с инсультом и окклюзией крупных кровеносных сосудов [29].

Поскольку цитокины оказывают как благотворное, так и вредное воздействие на иммунную систему, их снижение может иметь нежелательные последствия. Четыре цитокина являются потенциальными терапевтическими мишенями для лечения ишемического инсульта: вредные цитокины TNF-α и ИЛ-1, а также полезные цитокины ИЛ-6 и ИЛ-10, которые усиливают ангиогенез и функциональное восстановление. ИЛ-1 и TNF-α – два основных провоспалительных цитокина, регулирующих важные воспалительные процессы с участием молекул клеточной адгезии и хемокинов при ишемическом инсульте. Несколько исследований показали, что ИЛ-1 и TNF-α могут усугублять ишемическое повреждение в острой фазе и препятствовать восстановлению после инсульта в подострой фазе [13].

Значительные различия между моделями церебральной ишемии у животных и человека, а также вариации в дозах иммуномодулирующих препаратов привели к неопределенности в отношении временного окна, биодоступности, эффективности и безопасности, что ограничивает применение иммунотерапии при клинических ишемических цереброваскулярных заболеваниях [21].

Современное понимание механизмов патогенеза ишемического инсульта расширилось благодаря исследованиям процессов нейровоспаления [1].

Однако на данном этапе ишемическое повреждение может быть не окончательным диагнозом, поскольку последующая воспалительная реакция может длиться месяцами или даже годами. Поэтому нейроиммуномодулирующая терапия, применяемая после первых нескольких часов ишемического повреждения, имеет большое значение [9].

Цитотоксический отек сменяется ионным отеком, при котором эндотелиальные клетки участвуют в процессе транспорта воды в интерстиций головного мозга. Ионный отек характеризуется усиленным транспортом воды через гематоэнцефалический барьер и обычно проходит две фазы: а) поступление электролитов и воды из просвета сосудов в эндотелиальные клетки и б) выход жидкости из эндотелиальных клеток в периваскулярное пространство и интерстиций. Вазогенный отек головного мозга возникает позже, после начала ишемии, и характеризуется повреждением и повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера [17].

Дополнительным фактором, способствующим развитию вазогенного отека, является реперфузионное повреждение головного мозга, связанное, прежде всего, с повышенной выработкой активных форм кислорода и активацией воспалительного процесса [41].

Использование двухфотонной микроскопии послужило толчком к открытию глимфатической системы головного мозга. По сути появление глимфатической системы на горизонте научного понимания функций мозга стало попыткой объяснить, как мозг очищается от метаболитов в отсутствие церебральной лимфатической системы. В 2012 г., используя в качестве примера флуоресцентный бета-амилоид, J.J. Iliff и соавт. выдвинули гипотезу, что глимфатическая система функционирует как лимфатическая система головного мозга, очищая его от продуктов метаболизма, в частности белков, и регулируя обмен жидкости через глиальные клетки [18,25,46].

До 2015 г. считалось, что в тканях головного мозга отсутствуют лимфатические сосуды, поэтому механизм выведения метаболитов и регулирования водного баланса в головном мозге оставался неясным. Хотя итальянский анатом Паоло Масканьи еще в XVIII веке предложил модель лимфатической системы в мозговых оболочках, никому не удавалось воспроизвести его эксперимент в течение двух столетий, поскольку лимфатические сосуды прозрачны и чрезвычайно тонки. Это стало возможным только благодаря достижениям оптической техники в XXI веке, которые позволили ученым приподнять завесу тайны над лимфатической системой, революционизировав наше понимание гомеостаза головного мозга (Семячкина-Глушковская, О.В. и др., 2023). Менингеальные лимфатические сосуды (МЛС) образуют важную коммуникационную структуру между головным мозгом и периферией, которая отводит церебральные метаболиты из СМЖ и антигены головного мозга в глубокие шейные лимфатические узлы (ГШЛУ) для поддержания гомеостаза головного мозга. Доказано, что дистальные шейные лимфатические узлы (dCLN) и поверхностные шейные лимфатические узлы (sCLN) являются основными местами лимфатического дренажа центральной нервной системы [5,6,43,45,47] (рис. 1).

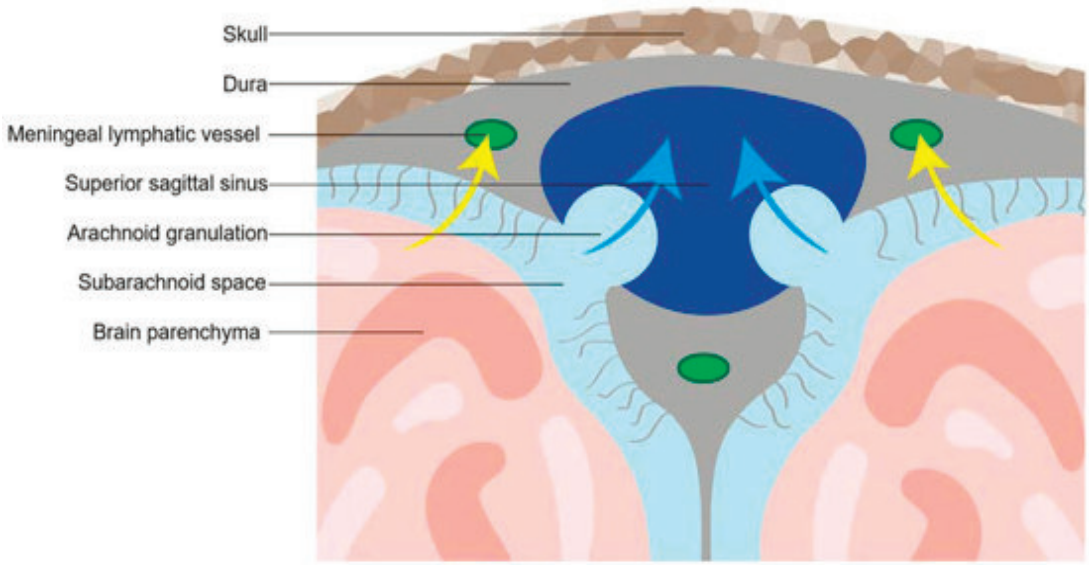


Рис. 1. Краткий обзор менингеальных лимфатических сосудов. МЛС можно описать как лимфатическую сеть в ЦНС, экспрессирующую классические белковые маркеры лимфатических эндотелиальных клеток, такие как рецептор гиалуронана эндотелия лимфатических сосудов 1 (LYVE1), рецептор фактора роста эндотелия сосудов 3 (VEGFR3), белок Prospero homeobox 1 (Prox1) и хемокин (C-C мотив) лиганд 21 (CCL21). В процессе развития созревание МЛС зависит от фактора роста эндотелия сосудов C (VEGF-C). Анатомически МЛС простираются от верхнего сагиттального синуса и поперечных синусов до глубоких шейных лимфатических узлов. Функционально спинномозговая жидкость играет важную роль в дренаже СМЖ, продуктов метаболизма, иммунных клеток и других веществ [38].

Лимфатические сосуды мозговых оболочек и их потенциальная роль в патофизиологии неврологических заболеваний стали быстро развивающейся областью исследований, обещающей стать новой терапевтической мишенью для лечения многих серьезных заболеваний. Дальнейшее выяснение механизмов, посредством которых лимфатические сосуды мозговых оболочек достигают СМЖ, точная локализация этих сосудов в слоях мозговых оболочек и визуализация их связей с лимфатически-

ми узлами открывают обширные возможности для получения новых данных о механизмах оттока продуктов обмена веществ из ЦНС и иммунорегуляции [27] (рис. 2).

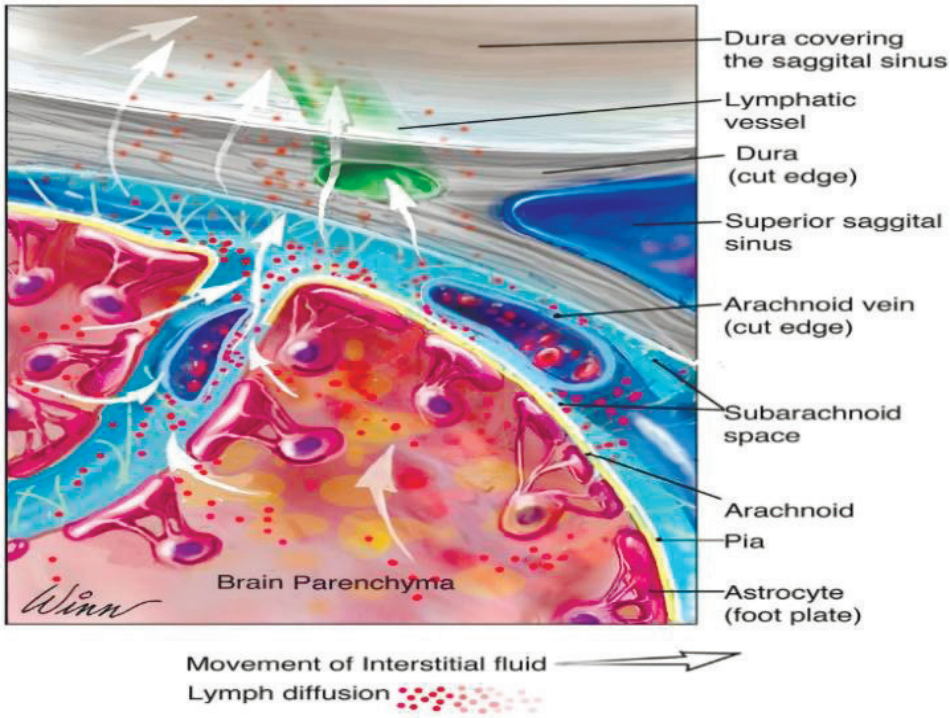


Рис. 2. Путь оттока интерстициальной жидкости из паренхимы головного мозга в лимфатическую систему мозговых оболочек. Глимфатическая система регулирует отток интерстициальной жидкости из паренхимы головного мозга в периваскулярные пространства, которые продолжаются в субарахноидальное пространство, содержащее СМЖ. СМЖ, содержащая интерстициальную жидкость, всасывается в лимфатические сосуды мозговых оболочек, которые соединены с кровеносными сосудами твердой мозговой оболочки. СМЖ – это цереброспинальная жидкость [15].

Отек головного мозга после инсульта предсказывает тяжесть потенциального повреждения, вызванного инсультом, однако наше понимание того, как развивается отек, неполно, а варианты лечения остаются ограниченными. На ранних стадиях происходит накопление жидкости из-за чистого увеличения количества ионов, что исторически считалось причиной развития отека головного мозга исключительно за счет накопления жидкости из внутрисосудистого пространства. Поскольку головной мозг покрыт спинномозговой жидкостью, Х. Местре и соавт. (2020) задались вопросом, может ли глимфатический поток играть роль в раннем образовании отека. Для проверки этой гипотезы они оценили динамику спинномозговой жидкости с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) in vivo и мультимодальной оптической визуализации после окклюзии средней мозговой артерии у мышей. Отек оценивали с помощью диффузионно-взвешенной МРТ, а источники отечной жидкости метили радионуклидами. Изменения потока СМЖ в периваскулярных пространствах изучали с помощью сетевой модели средней мозговой артерии мыши [44,46].

Менингеальная и глимфатическая системы являются лимфатическими системами центральной нервной системы и неразрывно связаны, особенно функционально. Выступая в качестве моста между СМЖ и интерстициальной жидкостью головного мозга, глимфатическая система может рассматриваться как восходящий поток менингеальной лимфатической системы, отводящий метаболиты головного мозга. Глифатическая система опосредует обмен растворенных веществ между СМЖ и интерстициальной жидкостью, осуществляемый за счет пульсации мозговых артерий [19].

Глимфатический приток спинномозговой жидкости является основным инициирующим фактором отека мозговой ткани и подтверждает наличие глимфатической дисфункции при ишемическом инсульте. Это открытие ставит под сомнение наше нынешнее понимание образования отека после инсульта и может послужить основой для лечения острого ишемического инсульта. Таким образом, представленные результаты согласуются с ранее установленным научным пониманием взаимосвязи между спинномозговой жидкостью, менингеальной лимфатической и глимфатической системами и объединяют их в новом аспекте наших знаний.

Усиленная глимфатическая система способствует выведению молекул из ЦНС через менингеальные лимфатические сосуды и может служить мишенью для удаления продуктов обмена веществ из ЦНС. Детальное изучение взаимосвязи между этими двумя лимфатическими системами в центральной нервной системе важно для выяснения путей удаления продуктов обмена веществ из головного мозга и разработки новых методов лечения некоторых заболеваний центральной нервной системы [32,42].

Глимфатическая и менингеальная лимфатические системы играют важную роль в регуляции

транспорта СМЖ и интерстициальной жидкости (ИСЖ), удалении отходов и потенциально нейровоспалении. Поэтому как глимфатическая, так и менингеальная лимфатические системы могут быть нарушены при развитии отека головного мозга, и обе системы представляют собой новые терапевтические мишени для лечения ишемического инсульта. По мере того, как становятся все более очевидными основные взаимодействия между глимфатической и менингеальной лимфатической системами, возникает острая необходимость в приоритетном изучении этих систем для устранения ряда пробелов в доказательной базе. В будущем перспективным направлением новых научных исследований станет разработка методов стимуляции функций лимфатической системы и управления лимфатическим дренажем и процессами лимфатического дренажа головного мозга для улучшения его регенеративных свойств [34-36,38] (рис. 3).

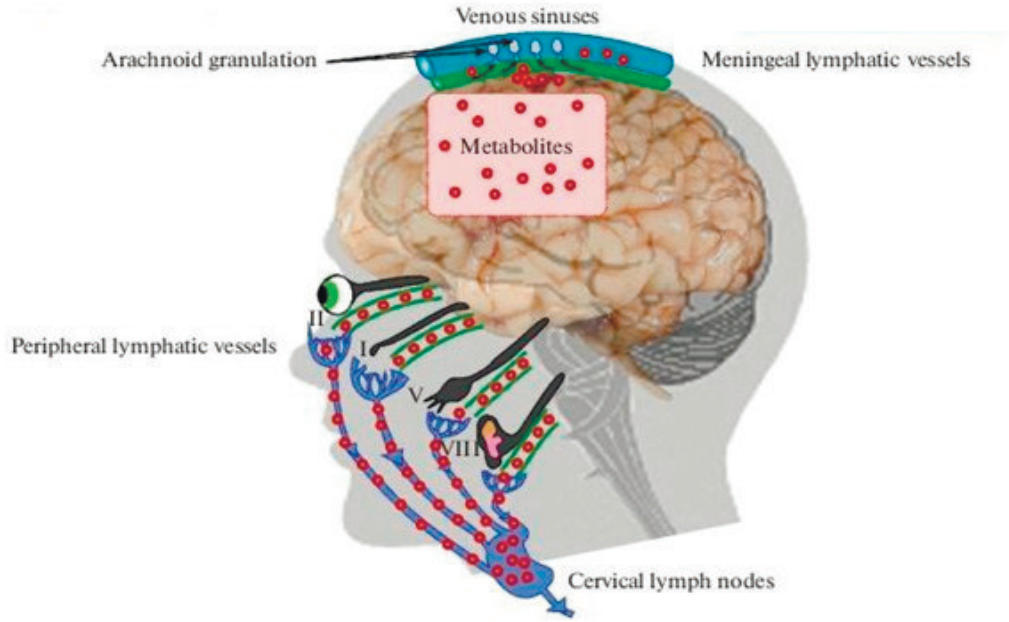


Рис. 3. Лимфатическая дренажная система головного мозга: пути оттока жидкости из тканей ЦНС через периневральные пространства: I – обонятельный; II – зрительный; V – тройничный; VIII – вестибулокохлеарный нервы [6].

Менингеальные лимфатические сосуды образуют важную соединительную структуру между головным мозгом и периферией, отводя церебральные метаболиты из СМЖ и антигены головного мозга в глубокие шейные лимфатические узлы для поддержания гомеостаза головного мозга. Как связующее звено между центральной нервной системой и периферией менингеальные лимфатические сосуды играют решающую роль в поддержании гомеостаза головного мозга, регулируя метаболизм и иммунный ответ. Однако механизмы, регулирующие лимфатический дренаж мозговых оболочек, и их применение в клинической практике все еще требуют дальнейшего изучения. Системные решения этих проблем раскроют терапевтический потенциал менингеальных лимфатических сосудов при многих заболеваниях ЦНС [47].

В заключение следует отметить, что в настоящее время активно ведутся исследования, направленные на понимание различных связей в патогенезе отека мозга при ишемическом инсульте. Открытие менингеальной лимфатической и глимфатической систем открывает новое направление, показывает важность нейровоспаления для понимания патогенеза отека головного мозга при ишемическом инсульте, учитывая решающую роль этих систем. Дальнейшие исследования в этой области являются многообещающими и могут быть использованы для разработки принципиально новых методов лечения, направленных на устранение дисфункции менингеальной лимфатической и глимфатической систем у пациентов с острой сосудистой патологией головного мозга.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции

СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ РАЗВИТИЯ ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Ярашев А.Р., Эшонов О.Ш.

С учетом современных данных показана роль нейровоспаления в патогенезе отека головного мозга, а также роль менингеальной лимфатической и глимфатической системы при ишемическом инсульте. Обсуждаются недавние исследования, указывающие на подавление функции менингеальной лимфатической и глимфатической системы при патологиях головного мозга и на то, что ее дисфункция, в свою очередь, может способствовать развитию отека головного мозга при ишемическом инсульте. Новое

понимание того, какие лекарственные препараты влияют на функцию глимфатической системы и как эта функция декомпенсируется при патологиях головного мозга, должно привести к разработке новых профилактических и диагностических инструментов и терапевтических мишеней.

Ключевые слова: *ишемический инсульт, отек головного мозга, менингеальная лимфатическая и глимфатическая система, глия, астроциты.*

Сведения об авторах

Ярашев Акмал Рустамович, к.м.н., зав. отделением нейрореанимации Бухарского филиала РНЦЭМП. e-mail: akmalyarashev78@gmail.com, https://orcid.org/0009-0002-1879-2985

Эшонов Олим Шойимкулович, DSc, каф. анестезиологии и реанимации БухГосМИ. Тел: +998993877559, e-mail: olim.eshonov@bsmi.uz, https://orcid.org/0000-0003-4956-3165