

Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет им. акад. И. П. Павлова,  
кафедра неврологии и  
нейрохирургии с клиникой

Элективный курс  
«Введение в ангионеврологию»



Патогенез ишемического и геморрагического инсультов.  
Факторы риска инсульта. Инсульт как заболевание всего  
организма. Классификация патогенетических вариантов  
ишемического инсульта.

**Шмонин А.А.**

**2-е занятие**

**Санкт-Петербург**  
**2014-2015**

Ишемия головного мозга и  
внутричерепное кровоизлияние

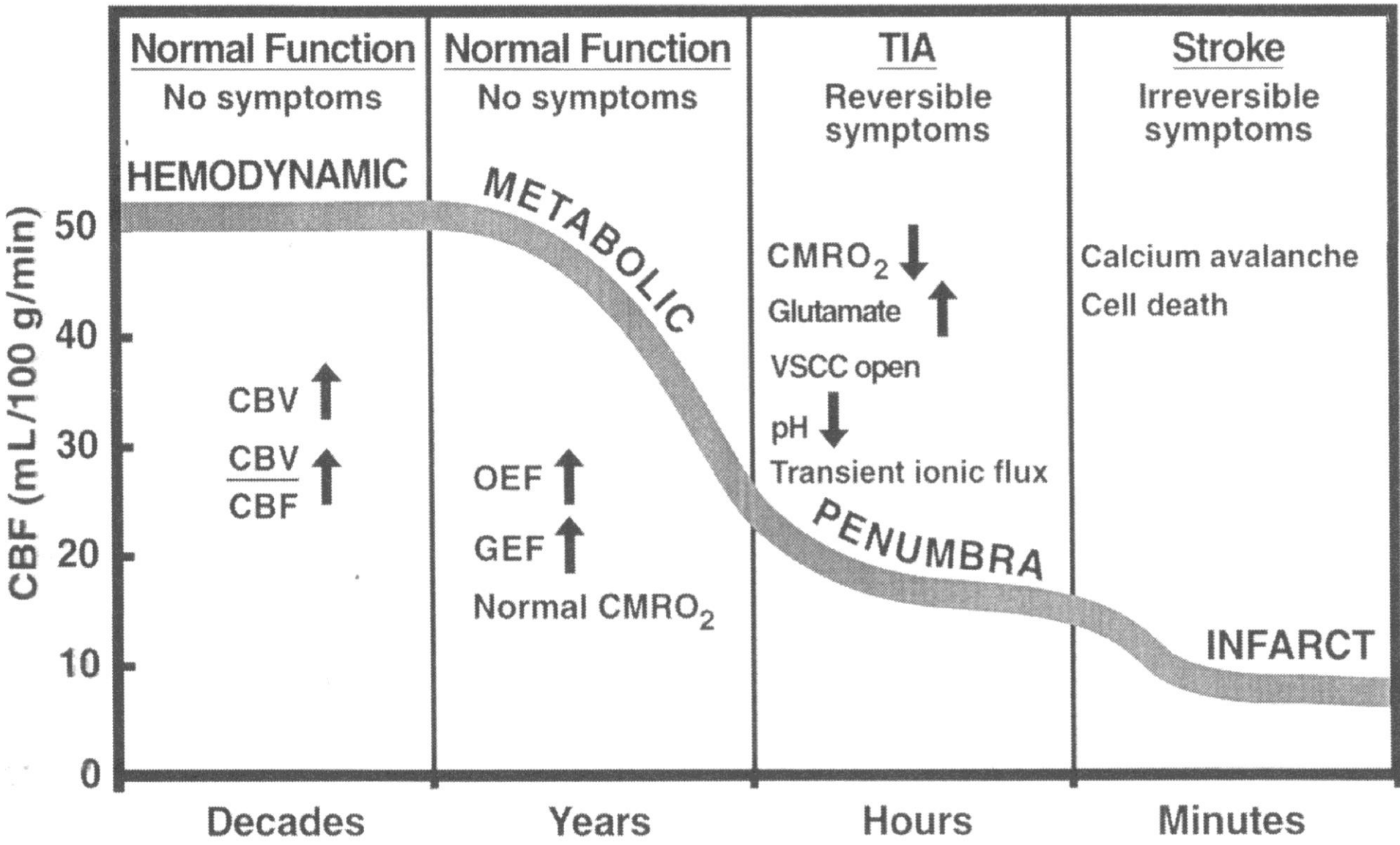
**ЭТО типовые патологические процессы**

**НО!**

в самой сложно организованной ткани,  
в органе с самым сложным строением  
и функциями

# Уровни взаимодействия патогенетических и саногенетических факторов при ИИ

- Молекулярный
- Субклеточный
- Клеточный
- Тканевой
- Органный
- Системный
- Психологический
- Популяционный



**Normal Function**

No symptoms

**HEMODYNAMIC**

**Normal Function**

No symptoms

**METABOLIC**

**TIA**

Reversible symptoms

$CMRO_2$  ↓  
 Glutamate ↑  
 VSCC open  
 pH ↓  
 Transient ionic flux

**PENUMBRA**

**Stroke**

Irreversible symptoms

Calcium avalanche  
 Cell death

**INFARCT**

Decades

Years

Hours

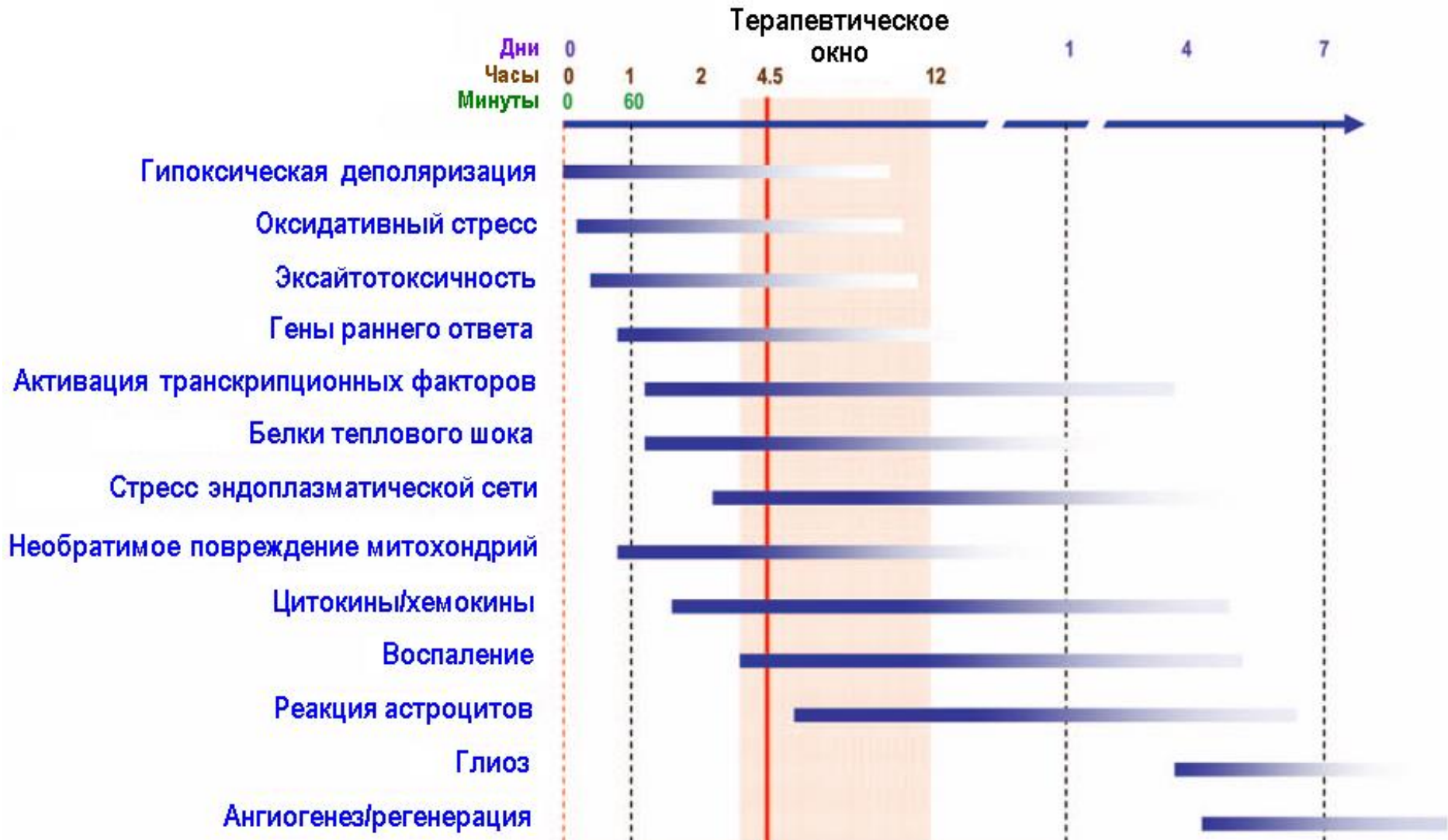
Minutes

CBF (mL/100 g/min)

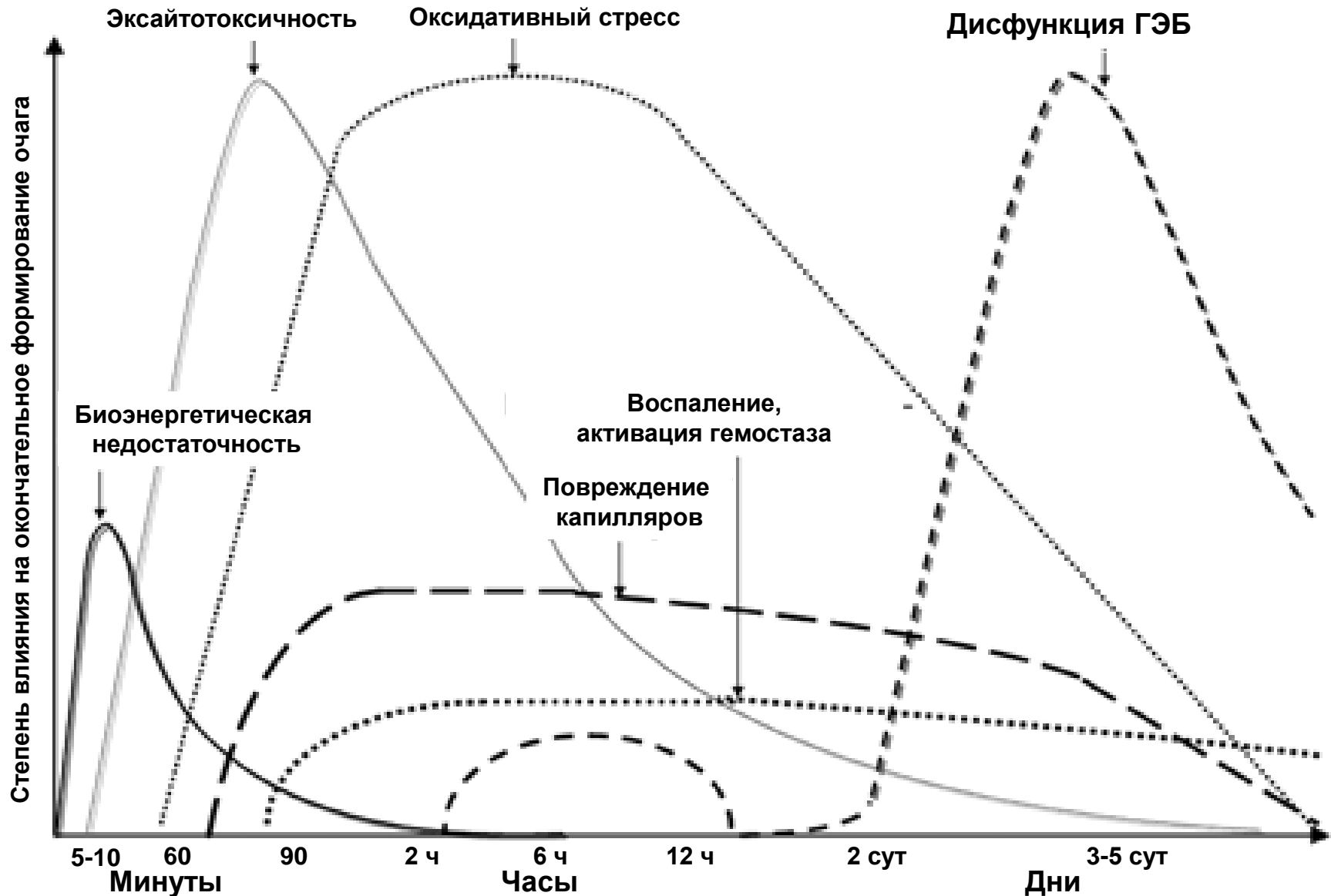
CBV ↑  
 $\frac{CBV}{CBF}$  ↑

OEF ↑  
 GEF ↑  
 Normal  $CMRO_2$

# Временная последовательность развития молекулярных механизмов повреждения при ишемии головного мозга



# Временная последовательность этапов ишемического каскада

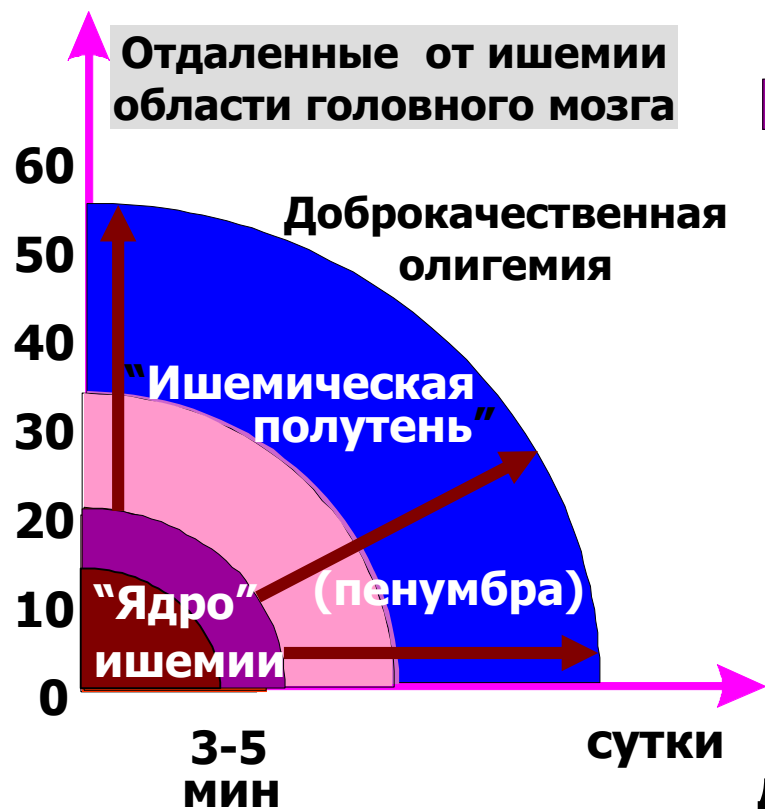


# Факторы влияющие на размер повреждения при ишемии мозга

- Температуры тела
- Обезвоживание
- Питание
- Низкое или высокое артериальное давление
- Воспаление

# Повреждение ткани головного мозга на фоне снижения церебрального кровотока

Мозговой кровоток,  
мл/100 г в мин

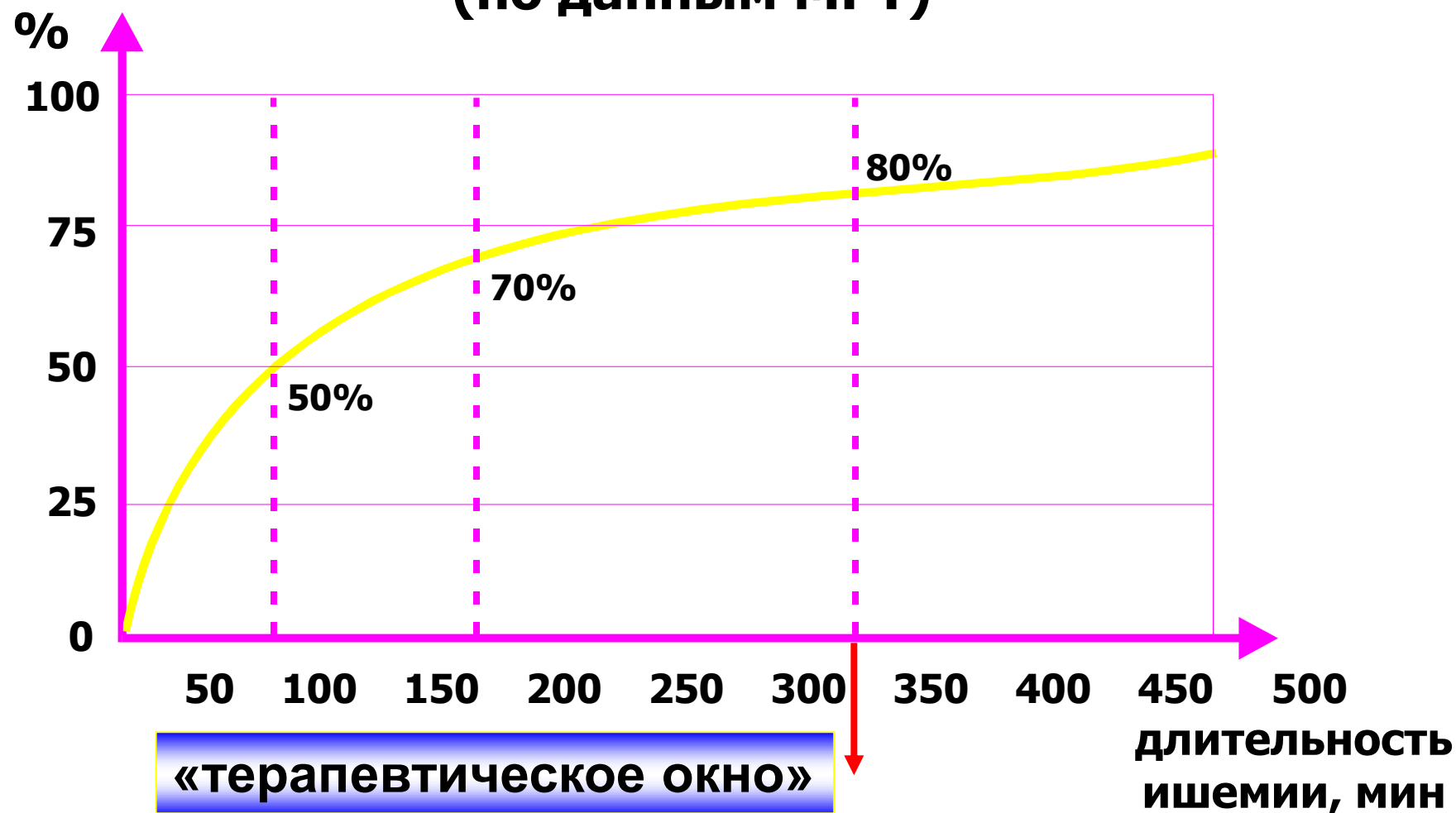


- Аноксическая деполяризация мембран, смерть клетки
- Энергетический дефицит, глутаматная эксайтотоксичность, увеличение содержания Внутриклеточного  $Ca^{2+}$
- Лактат-ацидоз, цитотоксический отек
- Снижение белкового синтеза, селективная экспрессия генов

К.А. Hossmann, 1989, 1994



# Динамика увеличения объема инфаркта головного мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии (по данным МРТ)



*Brain Ischemia is a process, not an event.*



**minutes**  
hours  
days

minutes  
**hours**  
days

# Патогенетические варианты инсультов

## ИНСУЛЬТ

15%

85%

Первичное кровоизлияние

- Внутримозговое
- Субарахноидальное

## Ишемический инсульт

25%

Атеросклероз  
сосудов головного  
мозга

25%

Лакунарный  
инсульт

? %

Криптогенный  
инсульт

20%

Кардиогенные  
эмболии

5%

Редкие

2,5 %

Гипоперфузия

20 %

Эмболии

2,5 %

Тромбоз

Гемодинамический

- Агрессивная антигипертензивная терапия;
- операции (АИК и др.)
- другие

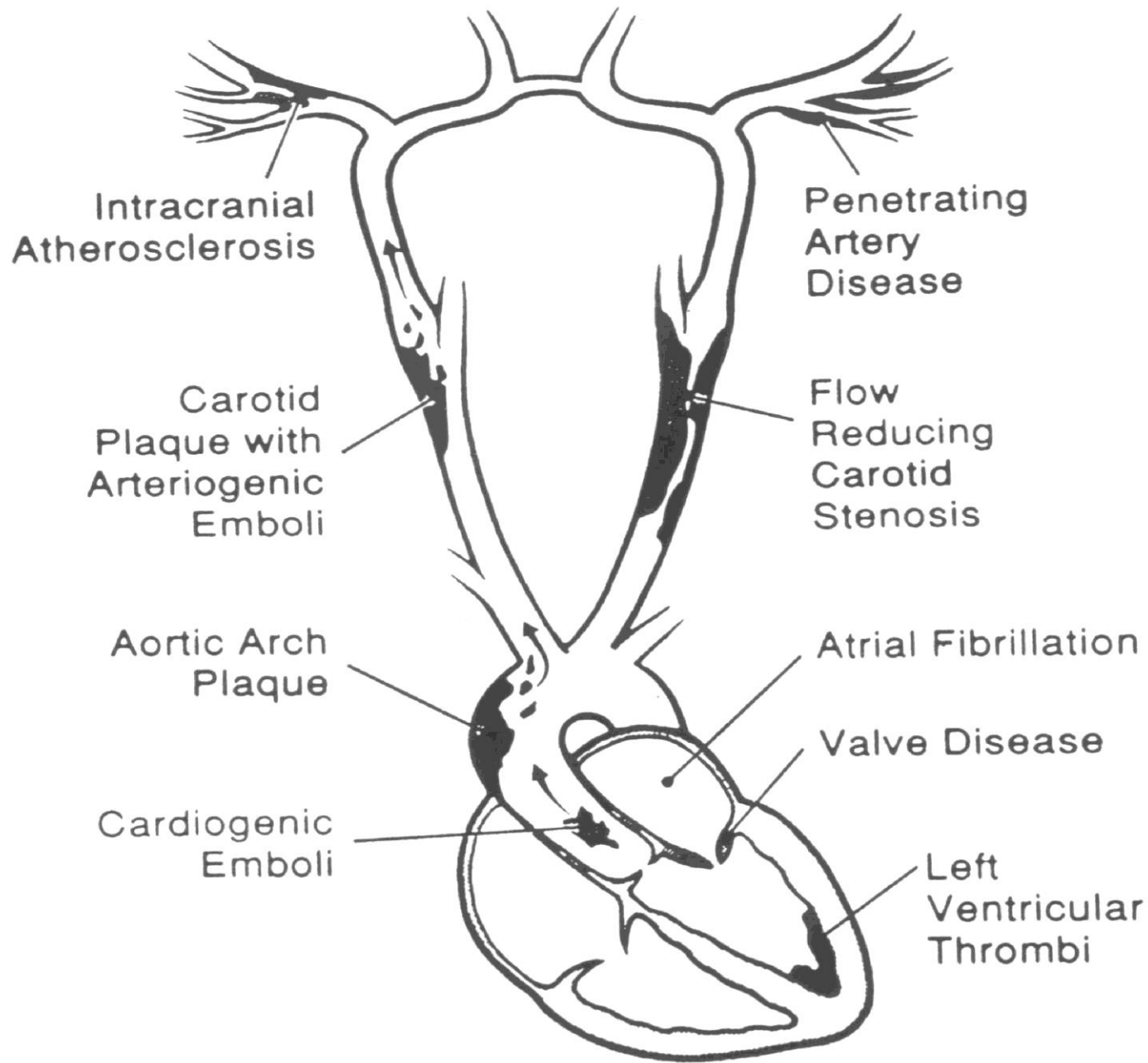
▪ Фибрилляция предсердий

▪ пороки клапанов  
▪ тромбы в желудочках  
▪ другие

- Протромботические состояния
- Расслоение стенки сосуда
- Артериит
- Мигрень/вазоспазм
- Наркомания
- Другие

Некардиоэмболический инсульт

Кардиоэмболический инсульт



**Инсульт:**

- Слабость,
- Нарушение чувствительности
- Нарушение речи и глотания

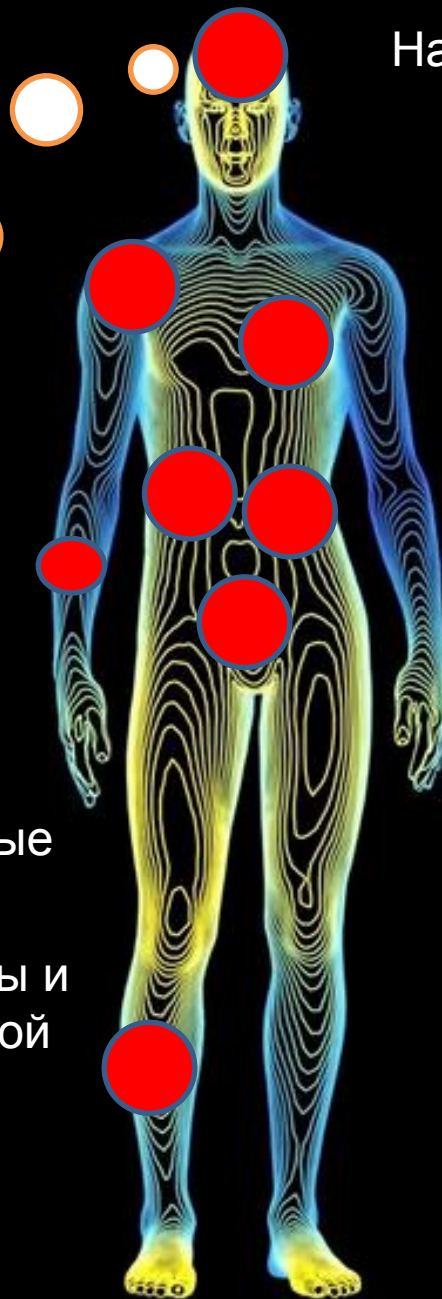
Синдром системного иммунодефицита

Синдром тромбофилии

Системные вегетативные расстройства

Дегенеративные процессы и ремоделирование мозговой ткани.

Гиподинамия



Нарушение глотания

Когнитивные нарушения

Эпилепсия

Депрессия

Потеря бытовых навыков

Ортостатические расстройства

Тромбозы глубоких вен

Обезвоживание, голод

Мочевая инфекция

Пневмония

Контрактуры мышц и суставов

# КАЧЕСТВО ЖИЗНИ (D.A.UMPHRED, 2007)

## *Психо-эмоциональная сфера:*

Эмоции  
Мотивации  
Обоняние  
Внутренние факторы



## *Когнитивная сфера:*

Восприятие  
Ощущения  
Память  
Стиль обучения  
Способность восстанавливаться

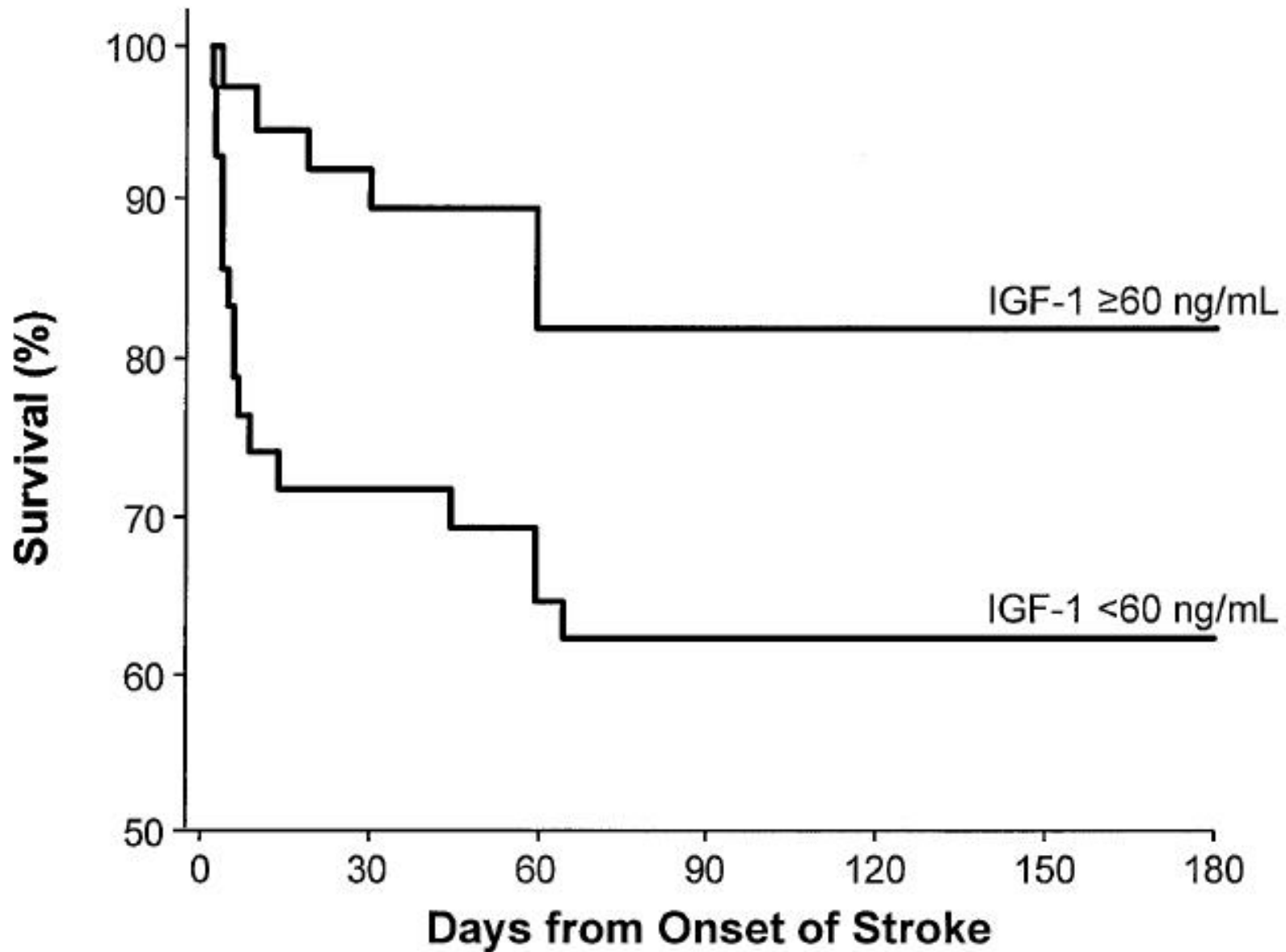
## *Двигательная сфера:*

Мышечно-скелетный компонент  
Сенсорный компонент  
Трофический компонент  
Управление двигательной функцией  
Факторы окружающей среды

Эндогенная нейропротекция – система кратковременных и долговременных реакций организма на внешние и внутренние стимулы, приводящих к повышению устойчивости нервной ткани к повреждению различной патофизиологической природы (гипоксическому, ишемическому, температурному, травматическому, токсическому и инфекционному).

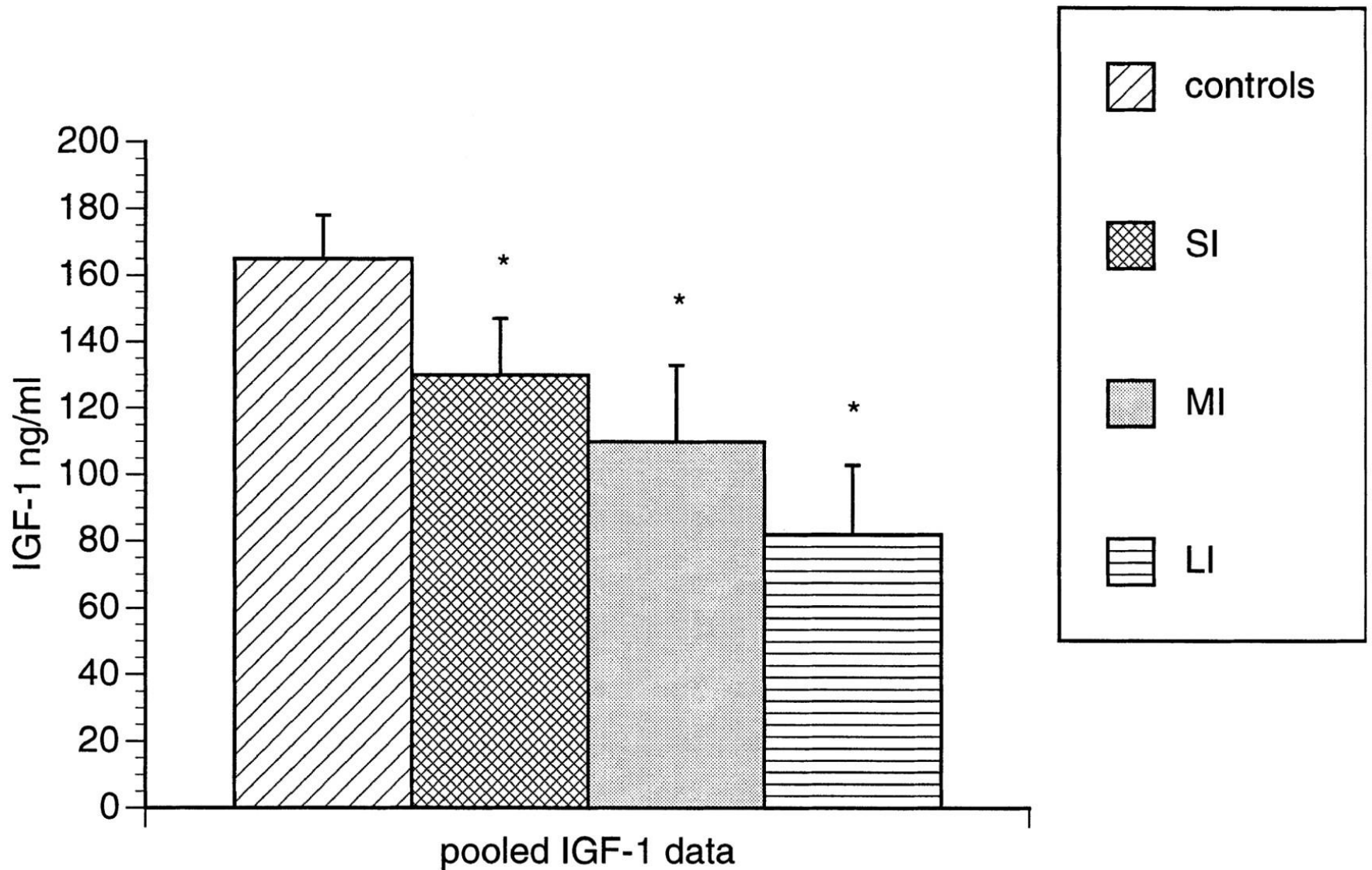
- Прекондиционирование;
- Посткондиционирование;
- Перкондиционирование (?);
- Система эритропоэтина;
- Система инсулиноподобного фактора роста
- и др.

# Зависимость смертности от сывороточной концентрации IGF-1 [L. Denti, 2004 год].



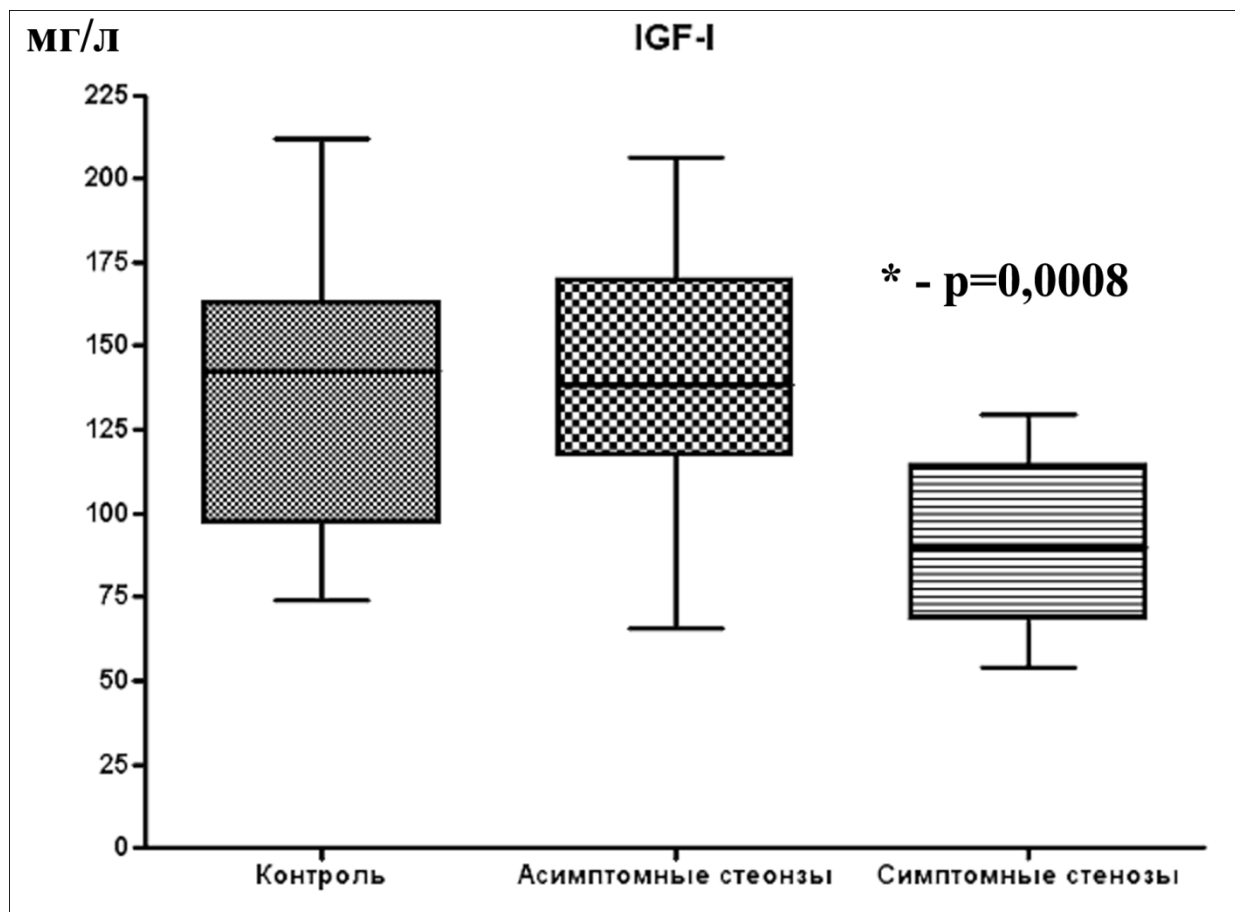


**Концентрация IGF-1 в плазме крови в зависимости от размеров очага ишемического инсульта (\* $P < .05$  versus control) [S. Schwab].**



# Исследование системы инсулиноподобного фактора роста у пациентов с атеросклеротическими стенозами сонных артерий

40 пациентов с 1 и 2-сторонними стенозами ВСА 60-99%



Сывороточная концентрация IGF-1

«Клинико-лабораторный консилиум» №2-3  
(46) сентябрь 2013

Эндогенные процессы базируются на основных нейробиологических процессах

- Нейропротекция
- Нейротрофика
- Нейропластичность
- Нейрогенезис

КАЖДОЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА –  
МИШЕНЬ

для лечебного воздействия

ЭКСПЕРИМЕНТ ≠ КЛИНИКА

# Компоненты инсульта, которые следует смоделировать в эксперименте на модели у животных

- Оклюзия сосуда – собственно ишемия;
- Нарушение в системе гемостаза – гиперкоагуляция;
- Сопутствующие инсульту состояния и заболевания, оказывающие влияние на работу головного мозга (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение, гиперлипидемия);
- Отек головного мозга;
- Ремоделирование нервной ткани и дегенеративные постинсультные изменения (деменция, депрессия, аффективные расстройства и эпилепсия);
- Неврологические (функциональные) нарушения (дефицит), возникшие вследствие инсульта (спастичность, нарушение афферентации, нарушение речи, парез, потеря навыков передвижения и др.);
- Последствия инсульта для всего организма (синдром иммунодефицита, гиподинамия, нарушение питания, гиперкатаболизм, трофические нарушения и др.)
- Сосудистые события и их развитие в условиях различного физиологического состояния (сон и бодрствование). Возраст.

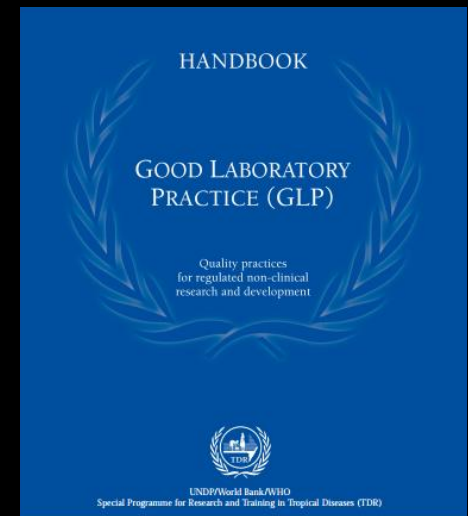
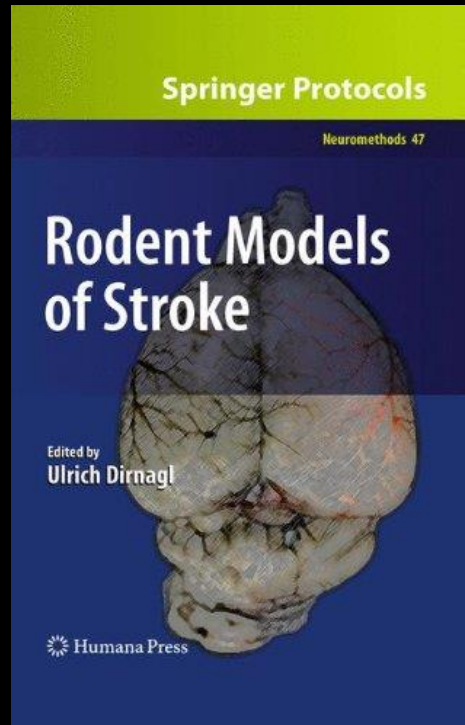
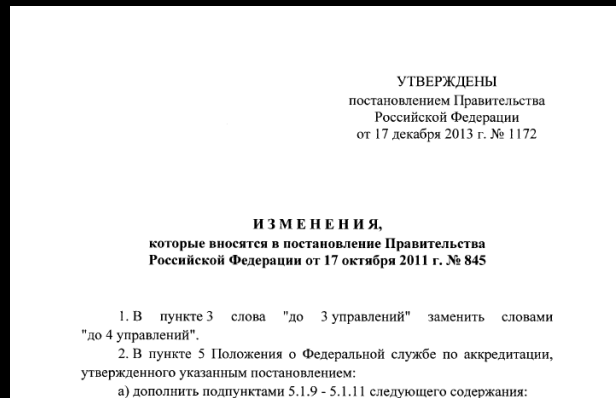
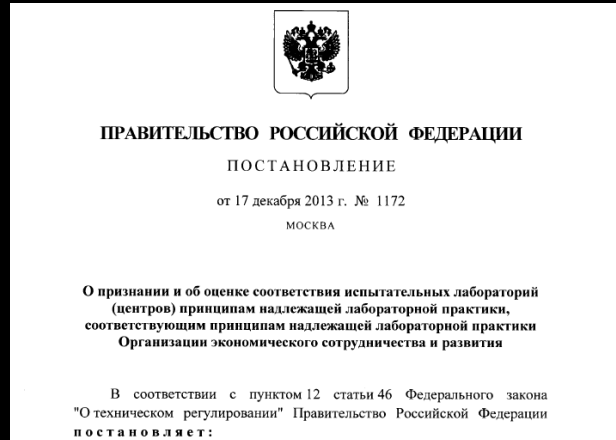
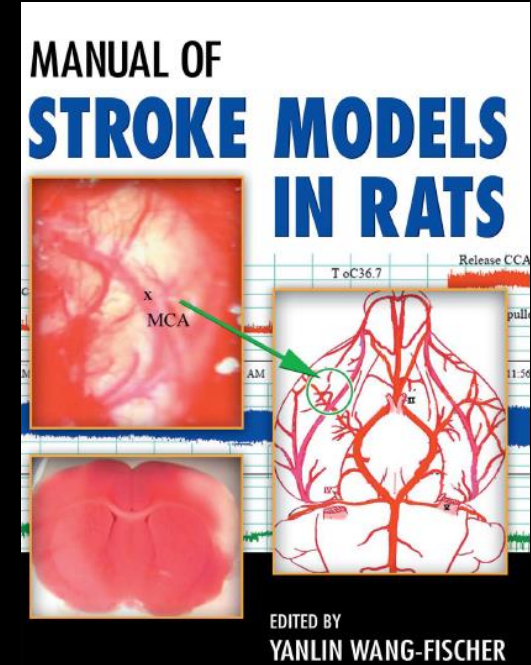
# Животные, которые используются для моделирования церебральной ишемии



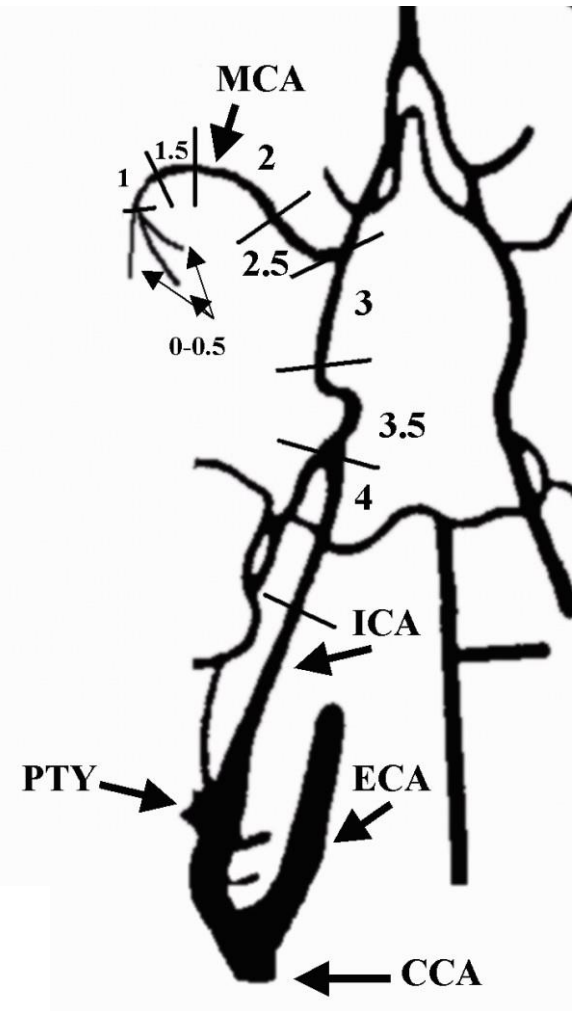
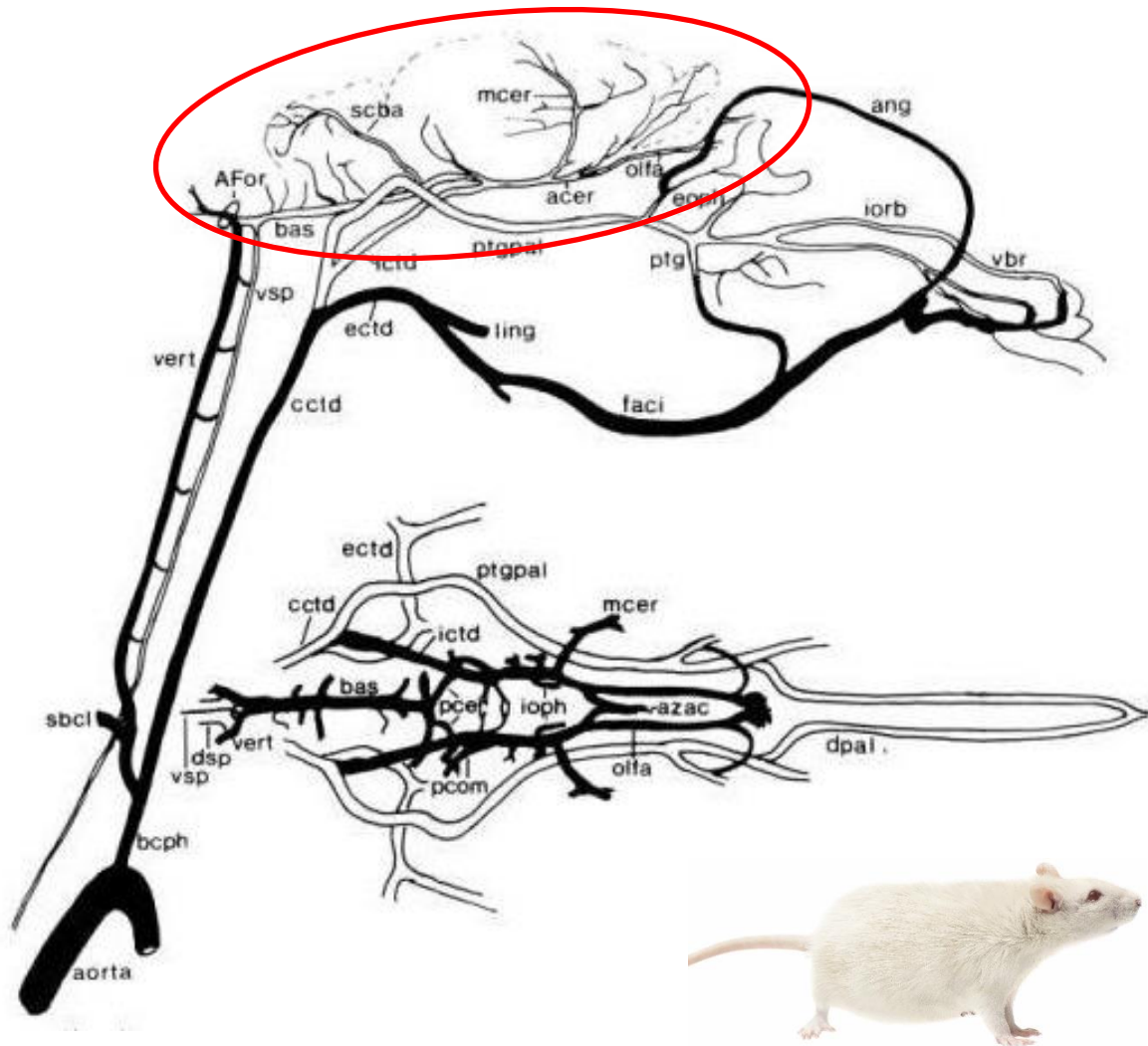
- Крыса,
- Мышь,
- Песчанка,
- Свинья,
- Собака,
- Кошка,
- Макака,
- Шимпанзе



# Документы и рекомендации регламентирующие проведение исследований на животных в России и мире



# Кровоснабжение головного мозга крысы





# Характеристики ишемии мозга с позиции патофизиологии

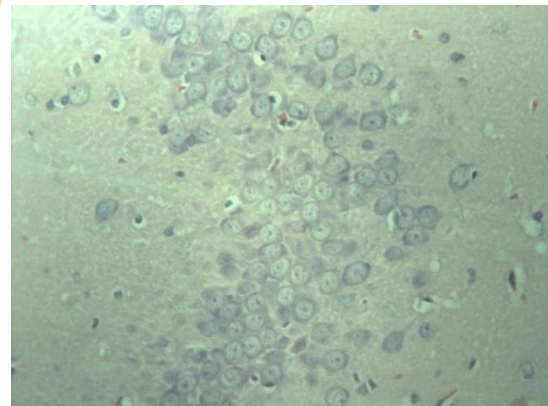
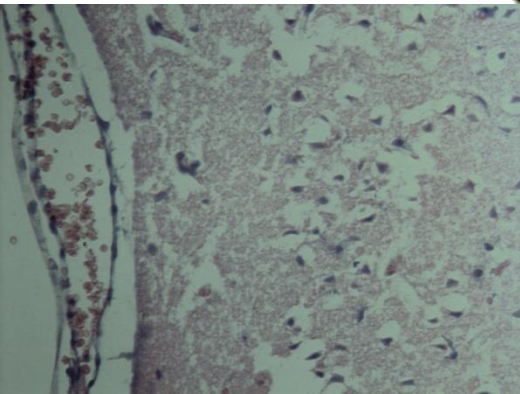
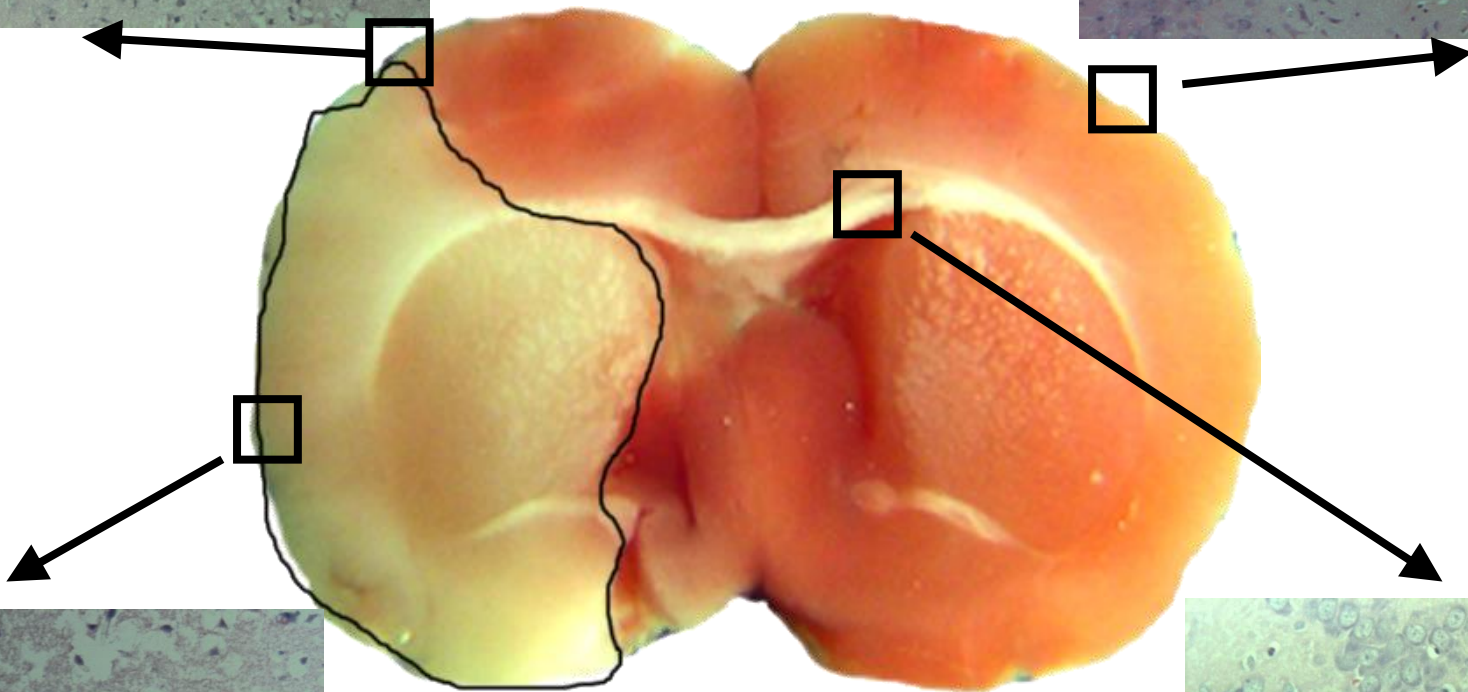
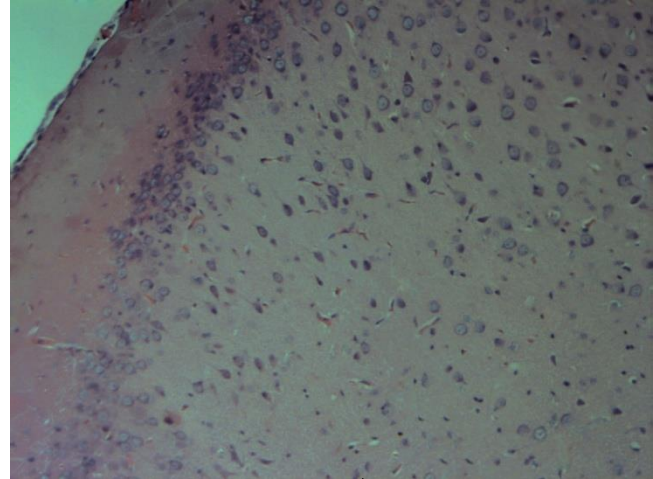
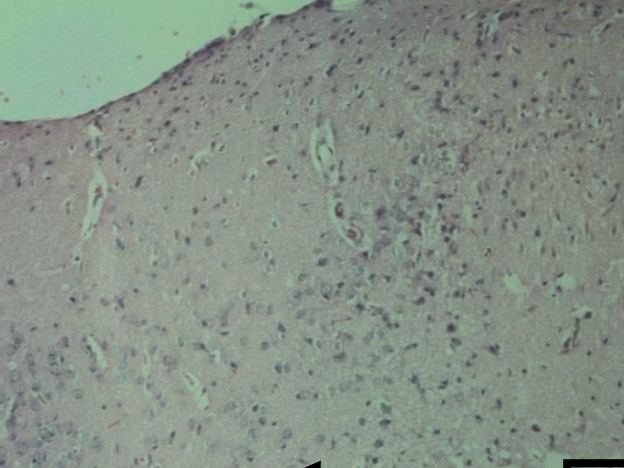
- Полная и неполная ишемия
- С реперфузией и без реперфузии
- Общая и фокальная
- Одноочаговая и многоочаговая

# Методы глобальной ишемии мозга (гемодинамический инсульт)

- Окклюзия сонных артерий у крыс;
- Четырёхсосудистая модель;
- Окклюзия сонных артерий у животных с незамкнутым Веллизиевым кругом; например, у монгольской песчанки;
- Окклюзия обеих сонных артерий с гипотензией;
- Остановка сердца животного;
- Декапитация.

# Методы фокальной ишемии мозга

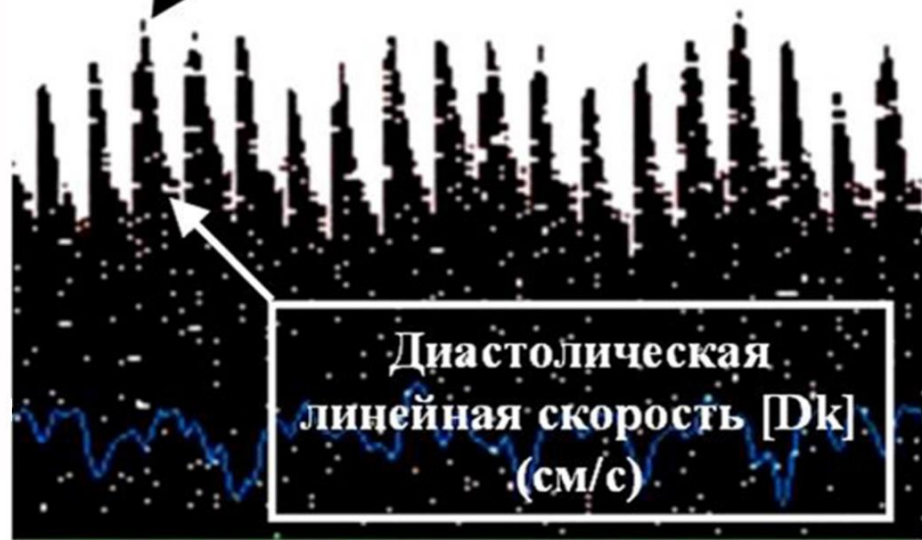
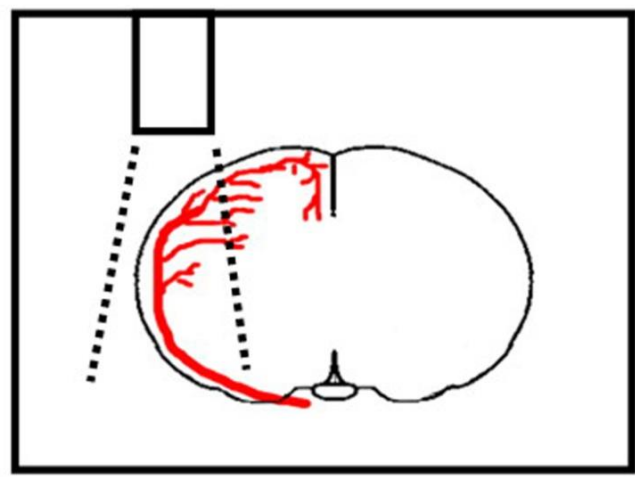
- Филаментная окклюзия средней мозговой артерии - СМА (по Коидзуми 1986 г).
- Перевязка или коагуляция СМА
- Окклюзия СМА и сонных артерий в различных модификациях (транзиторная и перманентная фокальная ишемия).
- Эмболизация СМА.
- Фототромбоз (с бенгальским розовым).
- Вазоспастическая окклюзия отдельного сосуда (аппликация эндотелина-1).



# Допплерография СМА

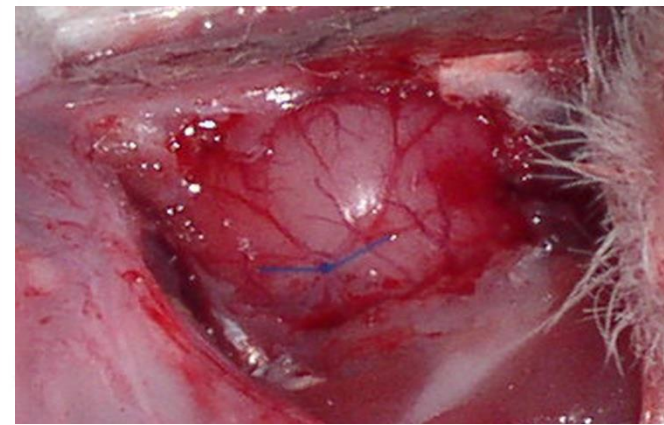


Систолическая  
линейная скорость [A]  
(см/с)



Диастолическая  
линейная скорость [Dk]  
(см/с)

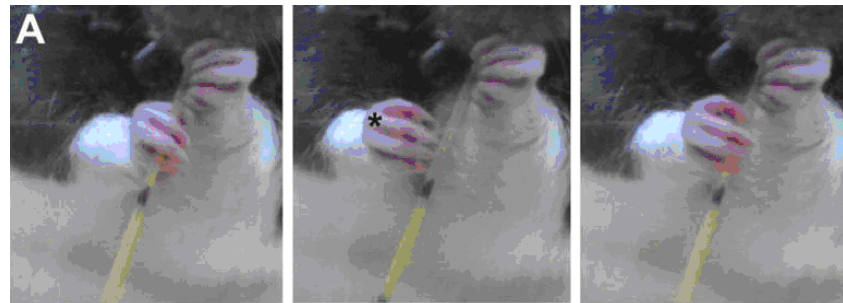
Средняя мозговая артерия (СМА)



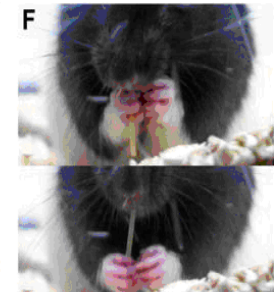
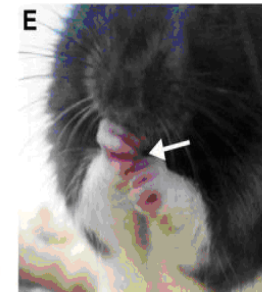
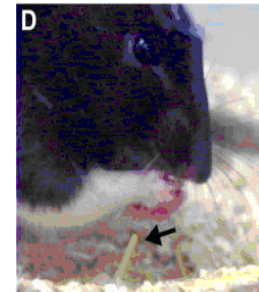
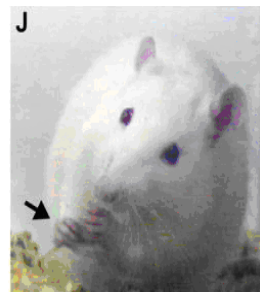
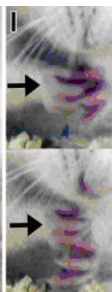
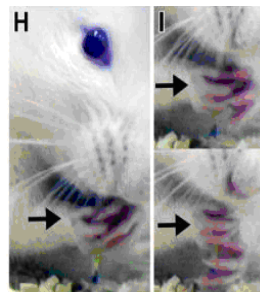
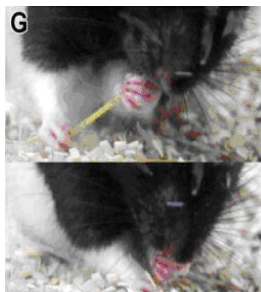
# «Vermicelli Handling Test» (Тест обращения с вермишелью)

## Условия проведения теста

- Тест состоял из 4-5 испытаний на интактных крысах
- Крысам давали неприготовленные вермишели 7 см длиной
- Испытания проводились в домашних клетках
- Крысы были приучены к поеданию пасты в присутствии экспериментатора перед тестированием
- крыса располагается лицом к экспериментатору, и пальцы и суставы пясти и фаланг (суставы кисти) обеих предплечий хорошо видны
- движения правой и левой лап подсчитываются в отдельных испытаниях



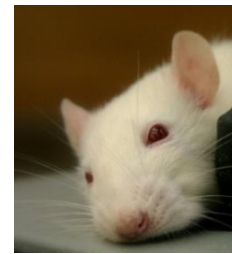
Типичные примеры движений



Атипичное и спорадическое поведение

**Обзор наиболее  
используемых  
экспериментальных моделей  
инсульта**

# Модели ишемии мозга связанные с окклюзией СМА и сонных артерий



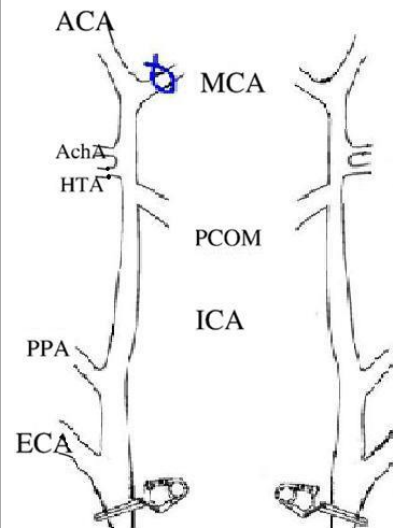
Перезакрытие  
ЛСМА на 40  
минут



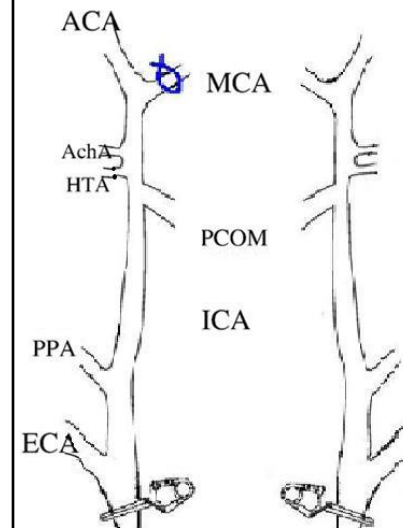
Перевязка  
ЛСМА без  
реперфузии



Перевязка  
ЛСМА и  
ЛОСА без  
реперфузии



Перевязка  
ЛСМА и обеих  
ОСА без  
реперфузии

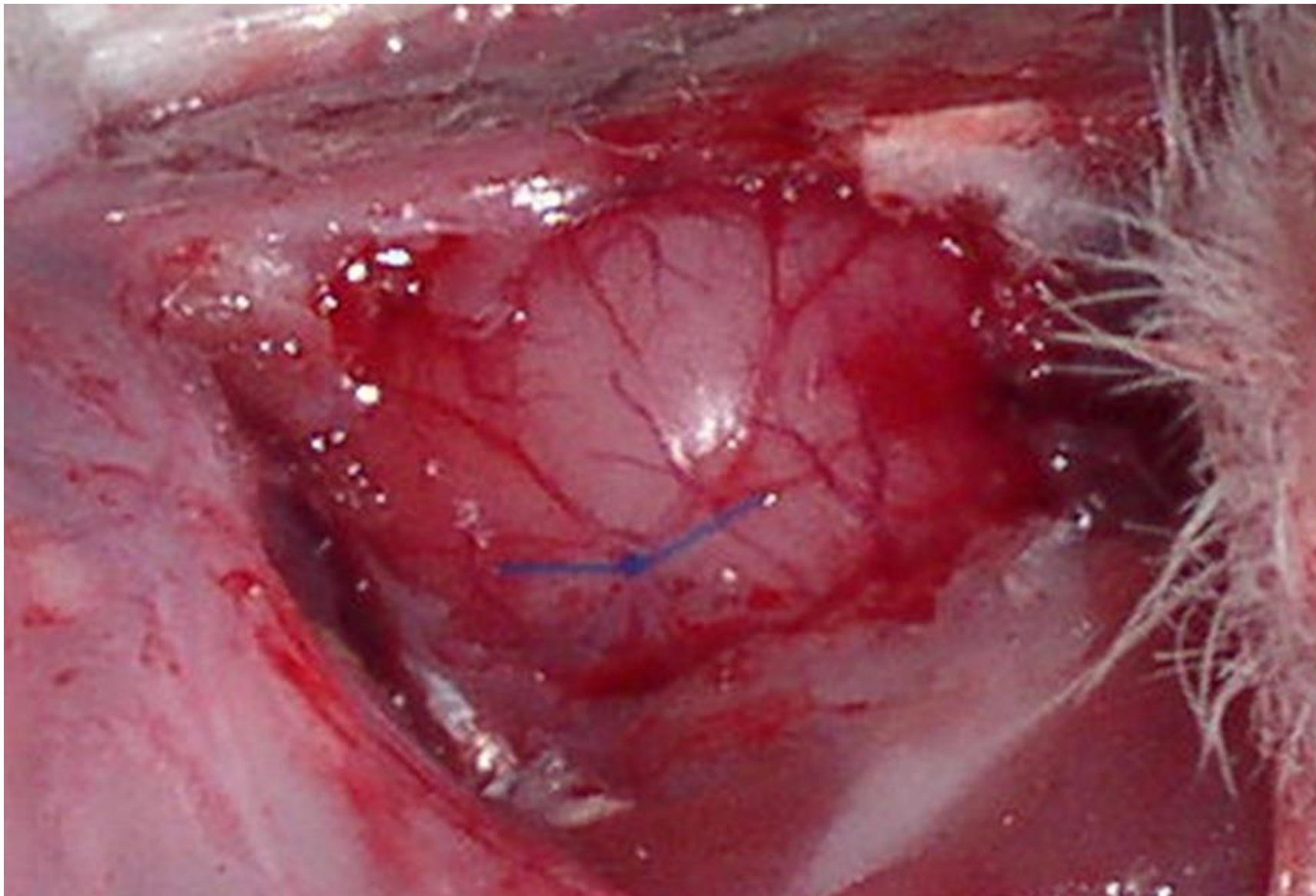


Перевязка  
ЛСМА и  
окклюзия обеих  
ОСА на 40  
минут

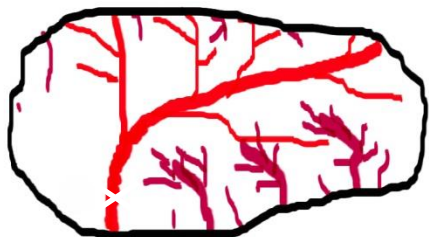
Zhao H. 2006



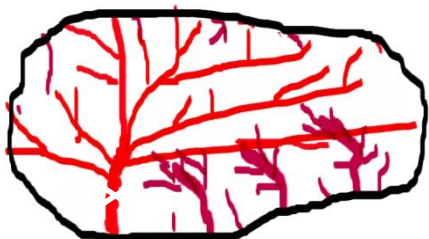
**Вид через трепанационное отверстие.  
Корковая ветвь левой средней мозговой артерии перевязана**



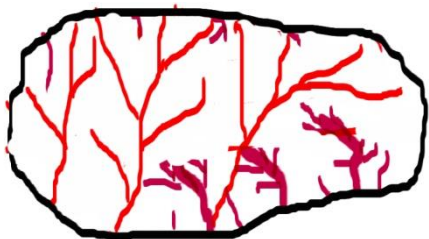
# Анатомические варианты ЛСМА (вид через трепанационное окно)



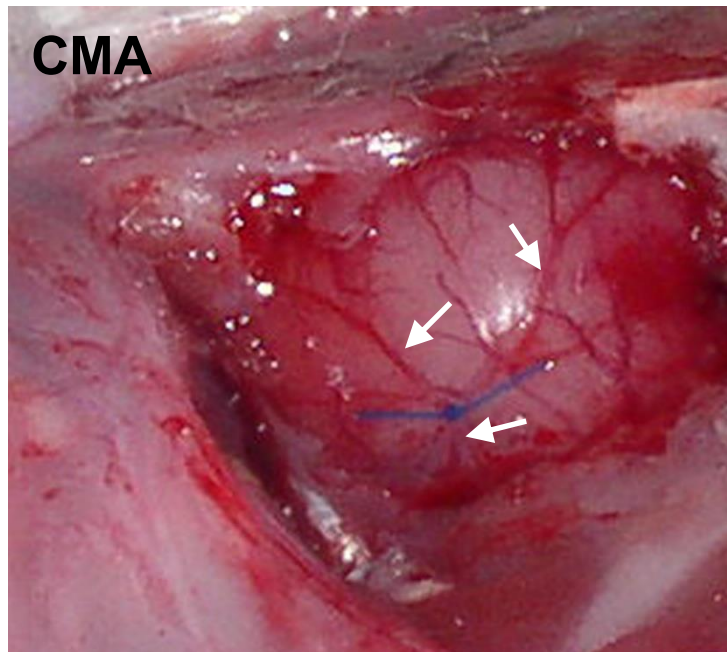
Магистральный  
тип (61%)



Смешанный  
тип (33%)

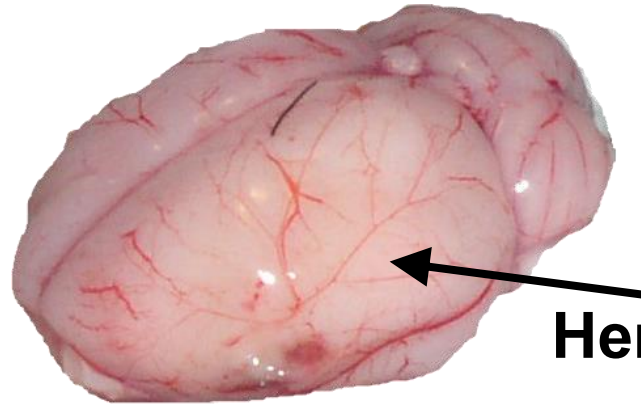
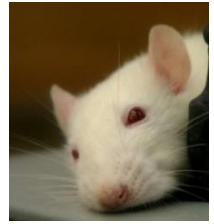


Рассыпной  
тип (6%)

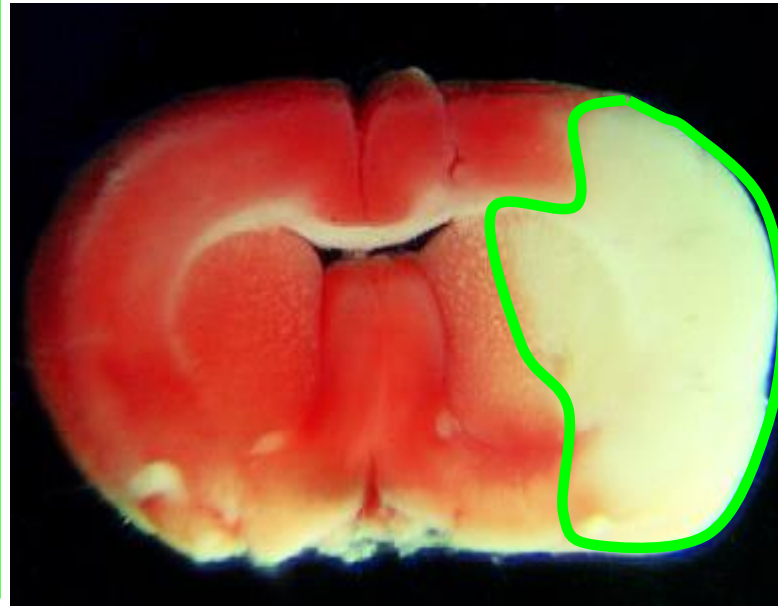


# Методика эндоваскулярной окклюзии средней мозговой артерии крысы

(Koizumi J. 1986, в модификации Longa E.Z. И Belaeв)



**Некроз**



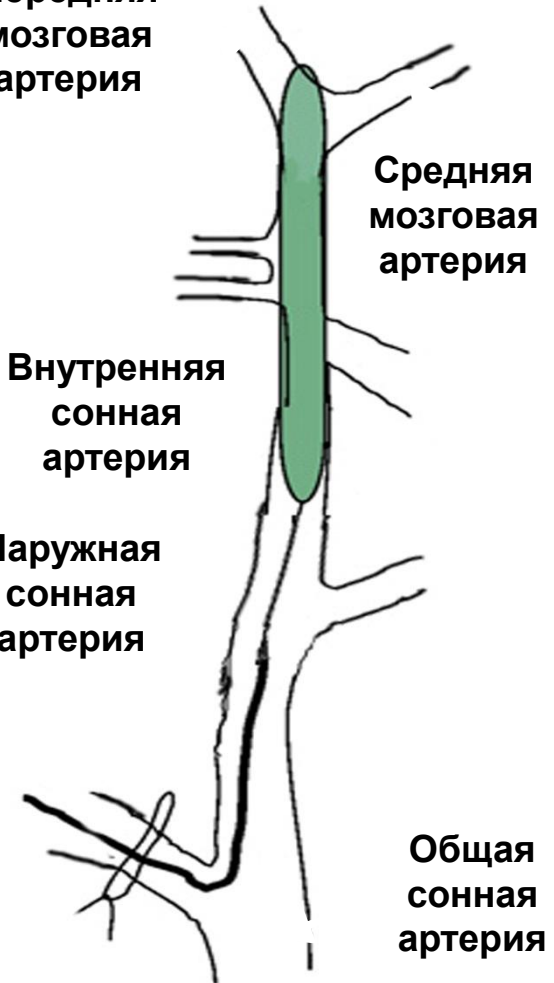
Передняя  
мозговая  
артерия

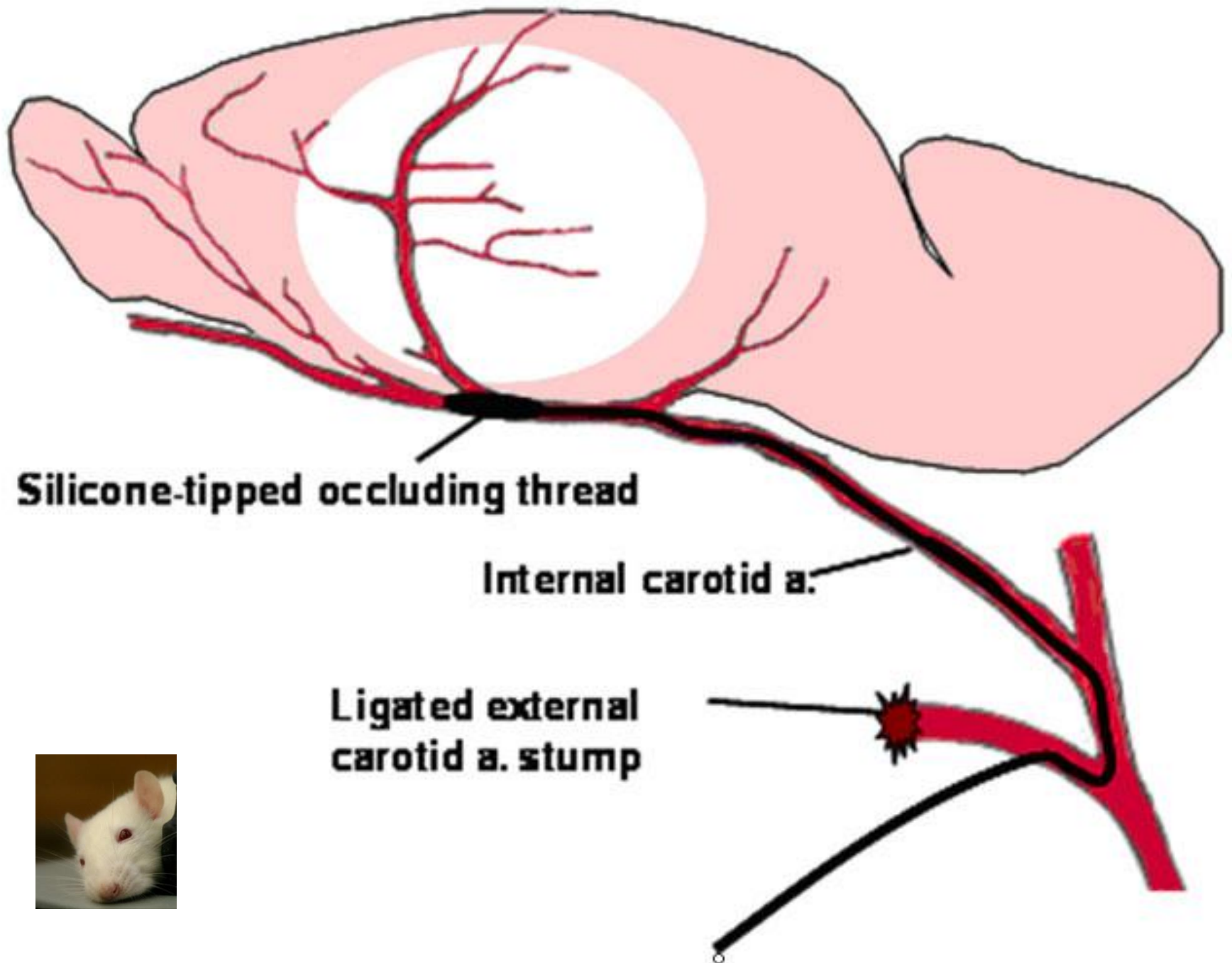
Внутренняя  
сонная  
артерия

Наружная  
сонная  
артерия

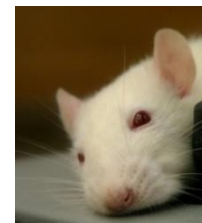
Средняя  
мозговая  
артерия

Общая  
сонная  
артерия

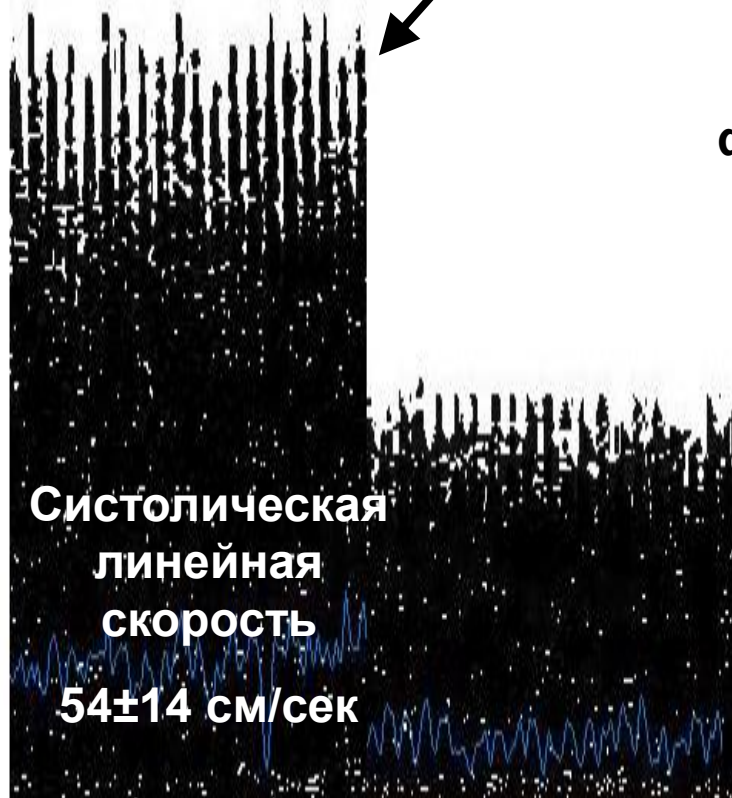
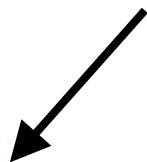




# Допплерограмма ЛСМА крысы во время эксперимента



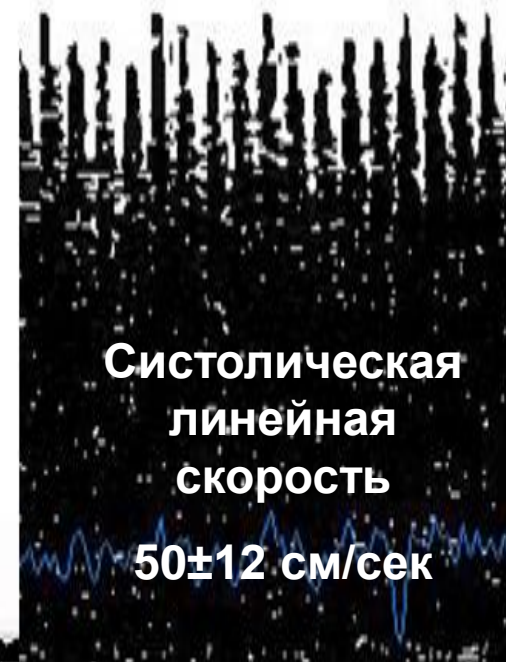
Наложение  
клипсы на ЛОСА



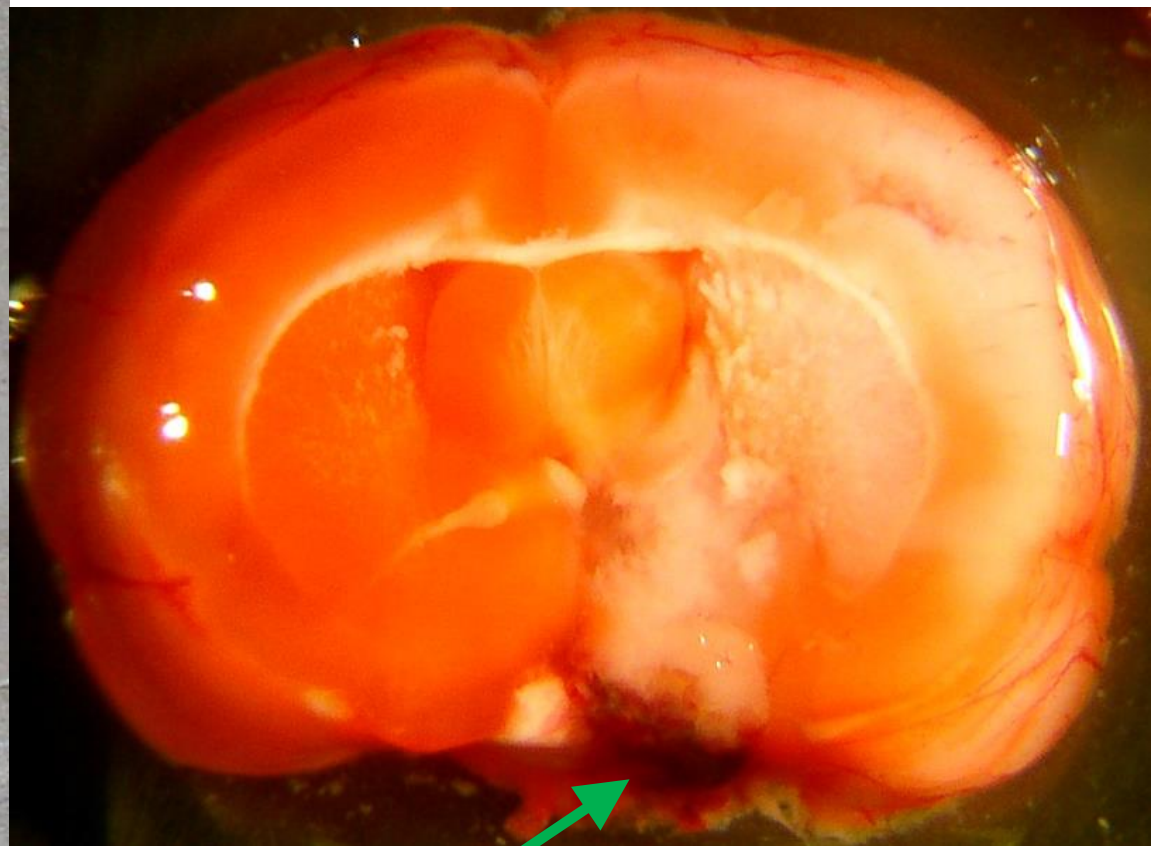
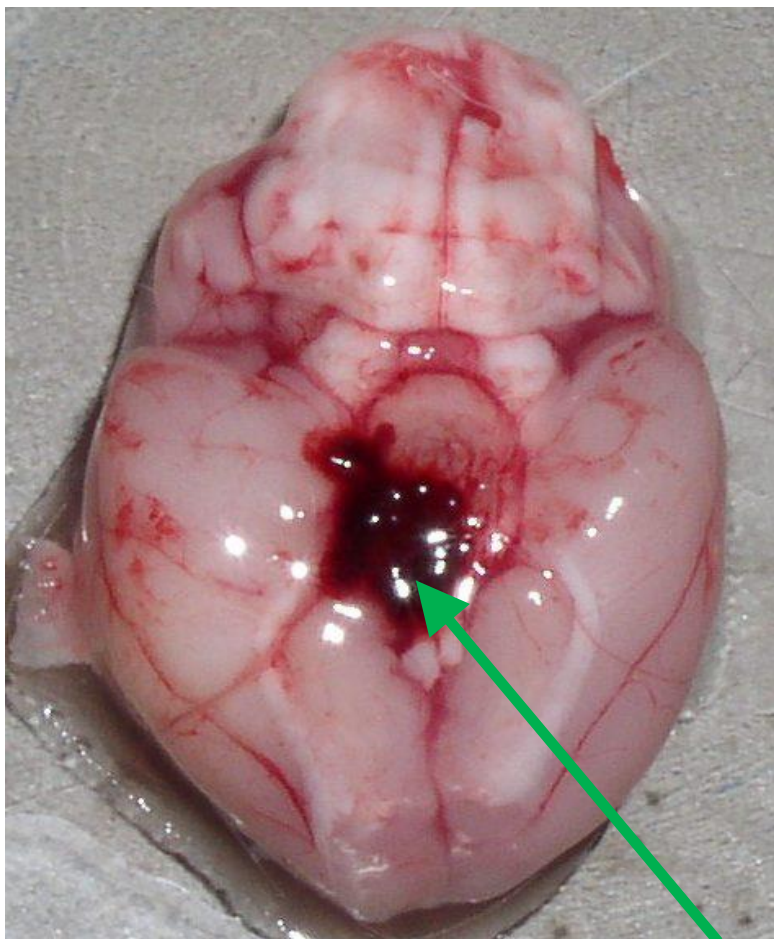
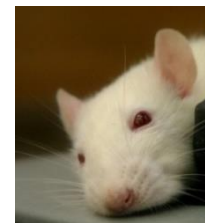
Введение  
филамента



Извлечение  
филамента



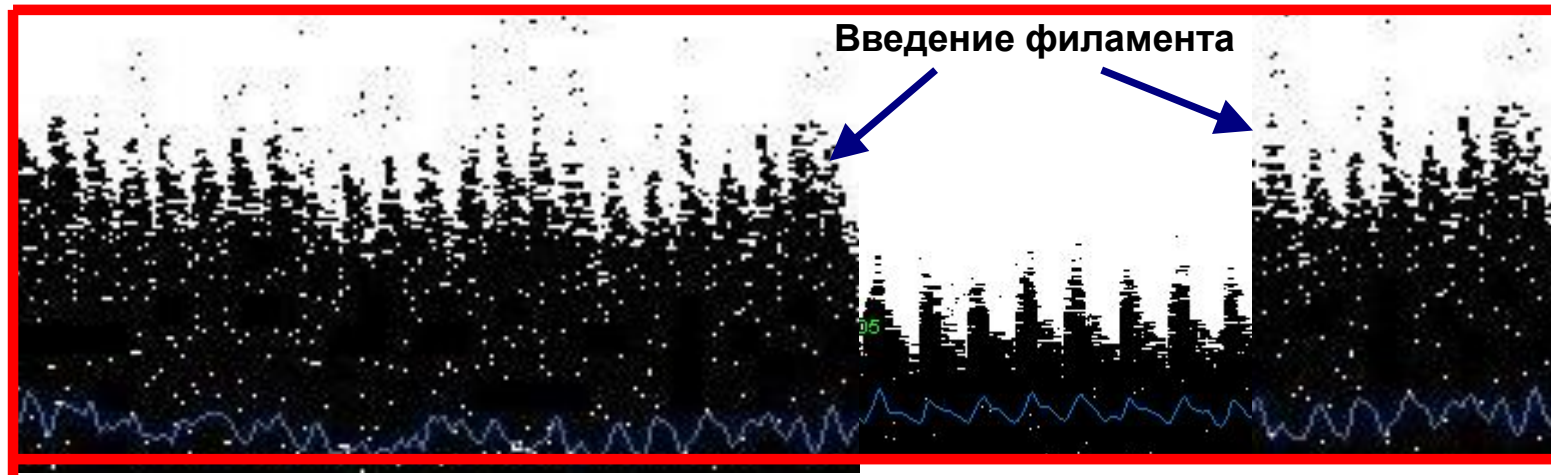
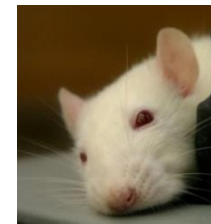
# Результат неправильного введения филамента – разрыв ЛСМА и формирование гематомы



**Кровоизлияние**

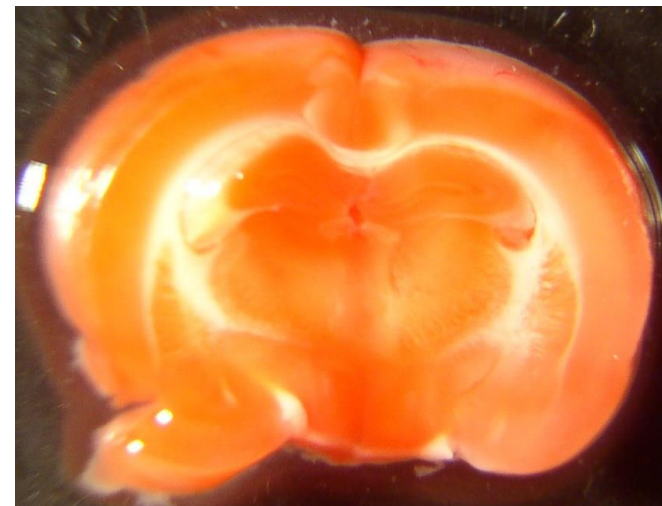
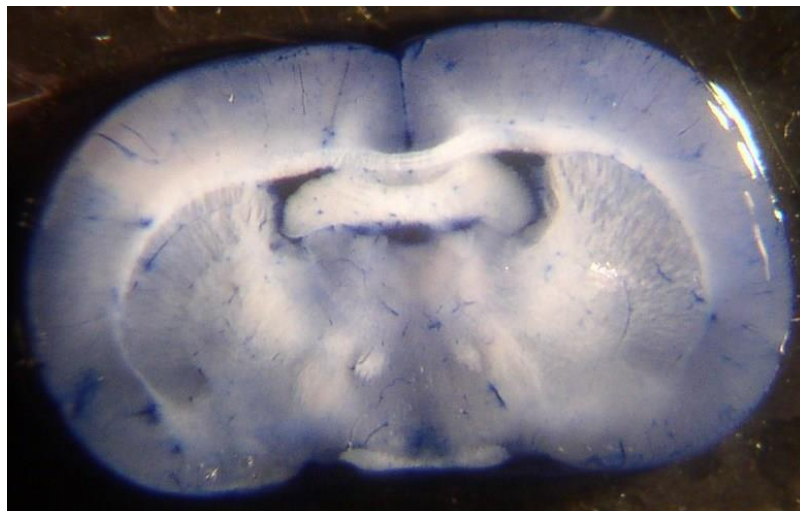
Регионарное кровообращение и микроциркуляция, 2014

# Результат неправильного введения филамента – нет окклюзии, нет ишемии

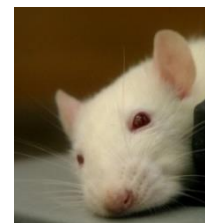
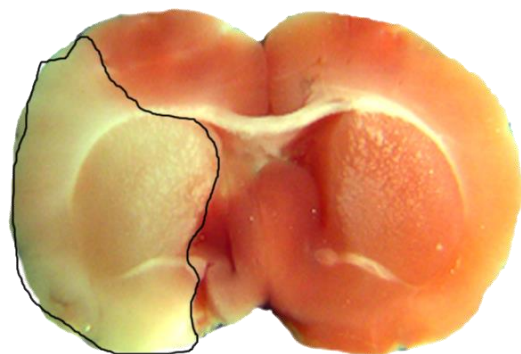
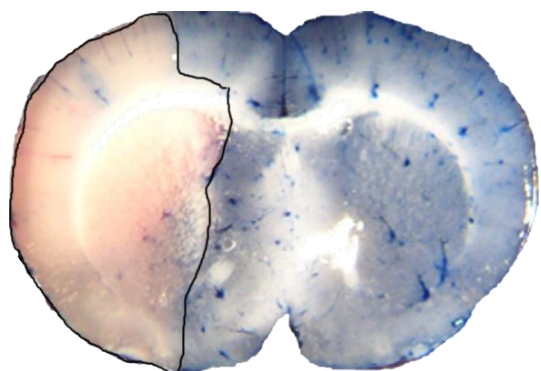
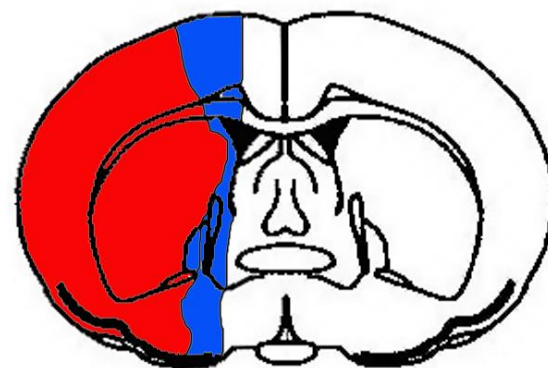
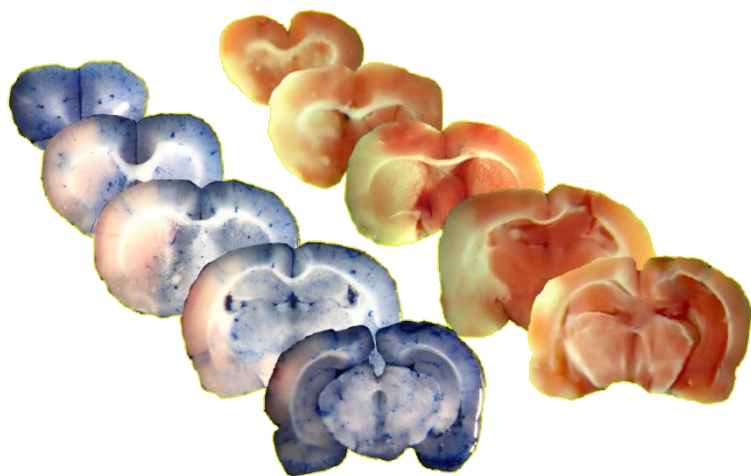


Нет зоны нарушения перфузии  
(Синий Эванса)

Нет зоны некроза  
(TTC)



# Размер зоны нарушения перфузии и инфаркта мозга



Зона нарушения перфузии (зона ишемического риска)

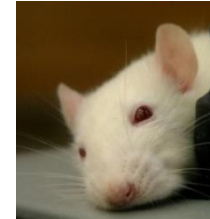
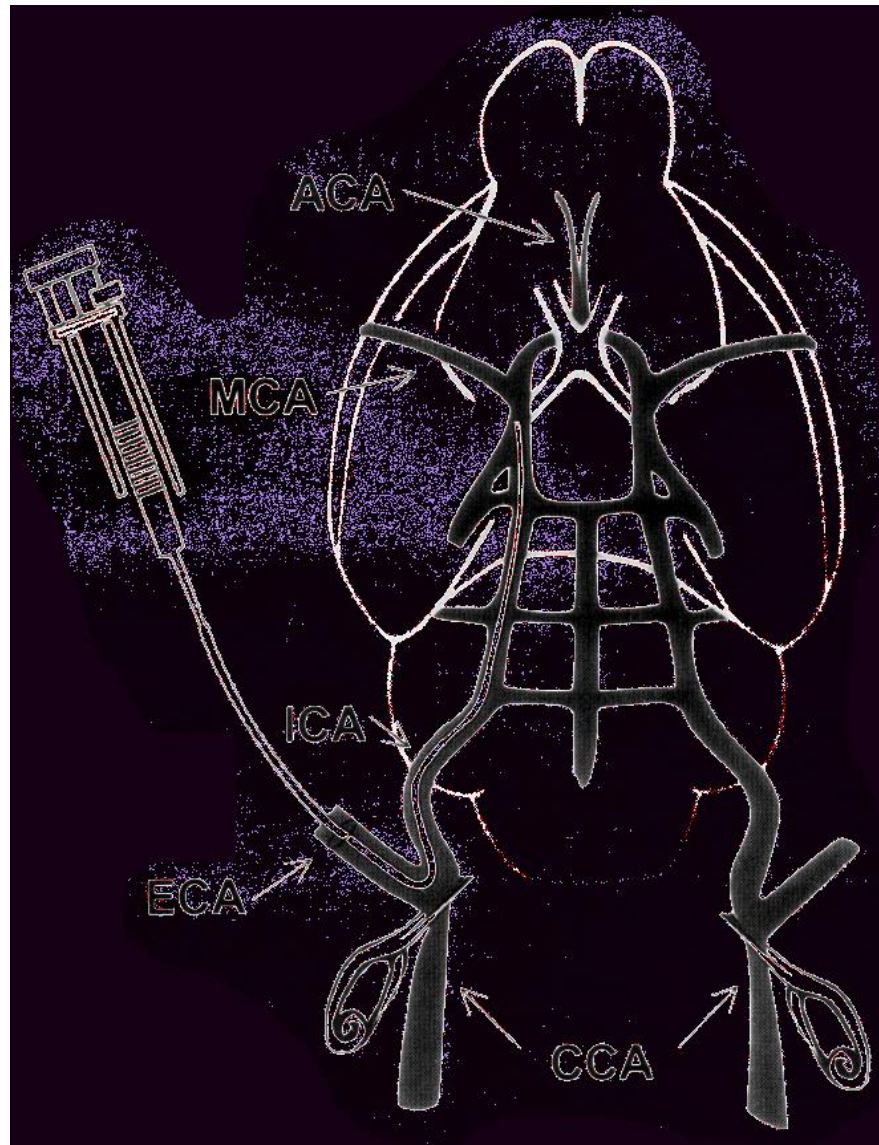


Зона некроза



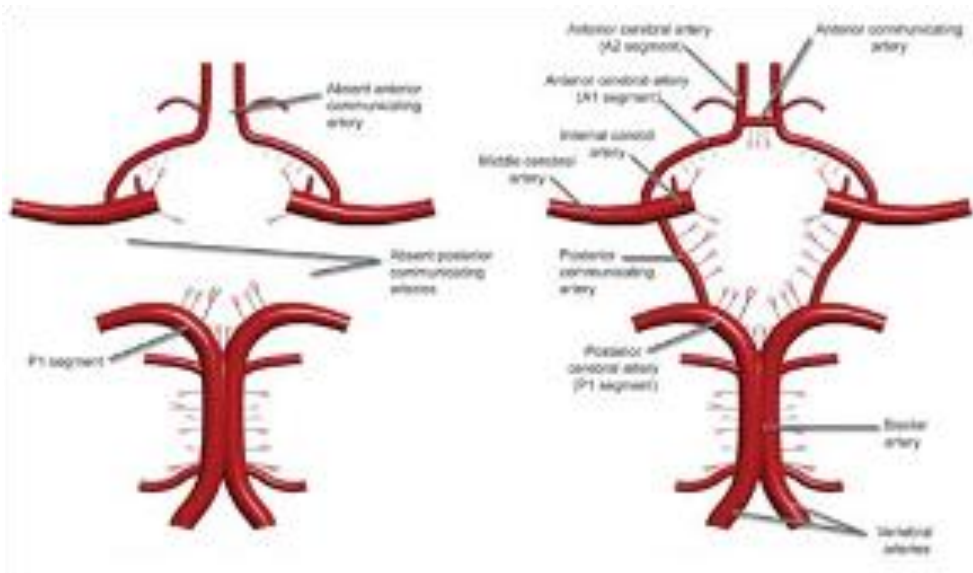


# Эмболическая модель инсульта

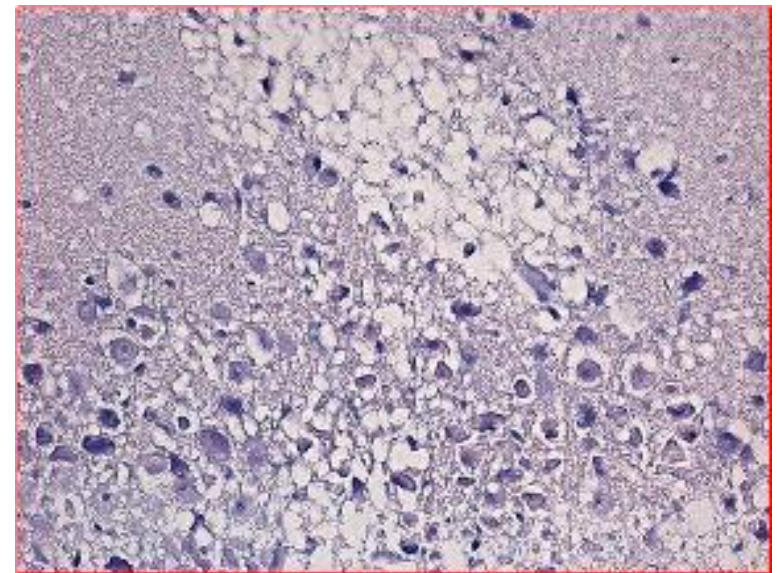


# Модель глобальной ишемии головного мозга песчанки

- Диффузная ишемия головного мозга,
- Отсутствие очага ишемии,
- Гибель отдельных нейронов и глиальных клеток

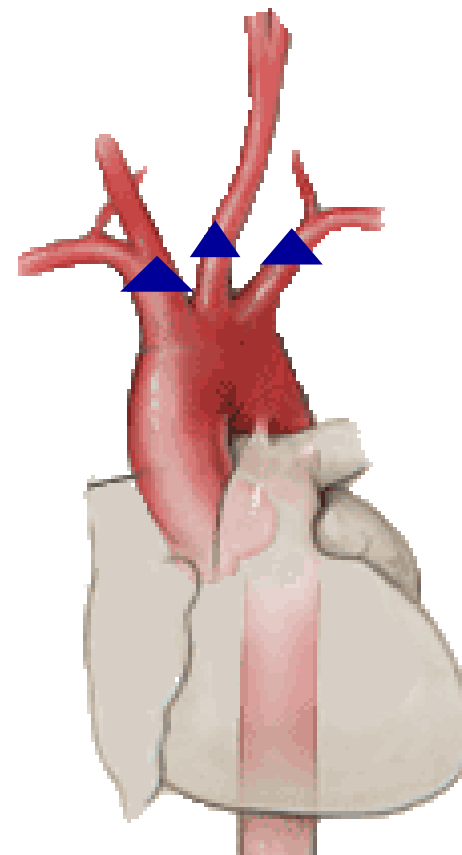
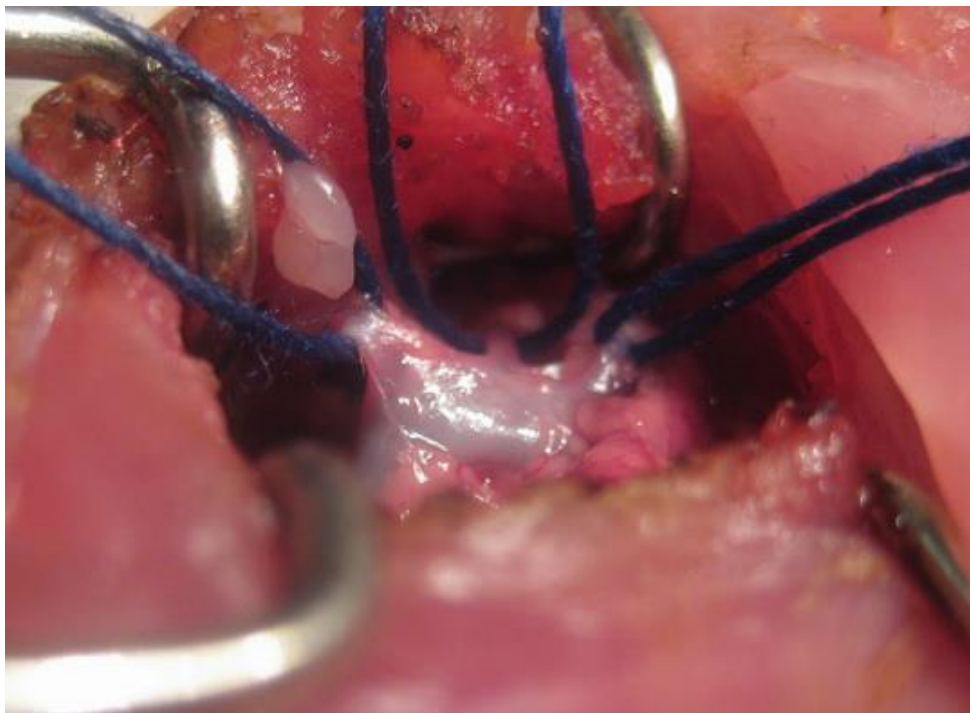


(McGraw C.P., 1977)



Histological evidence of hippocampal injury (30 min ischemia+48 h reperfusion)

# Модель глобальной ишемии головного мозга

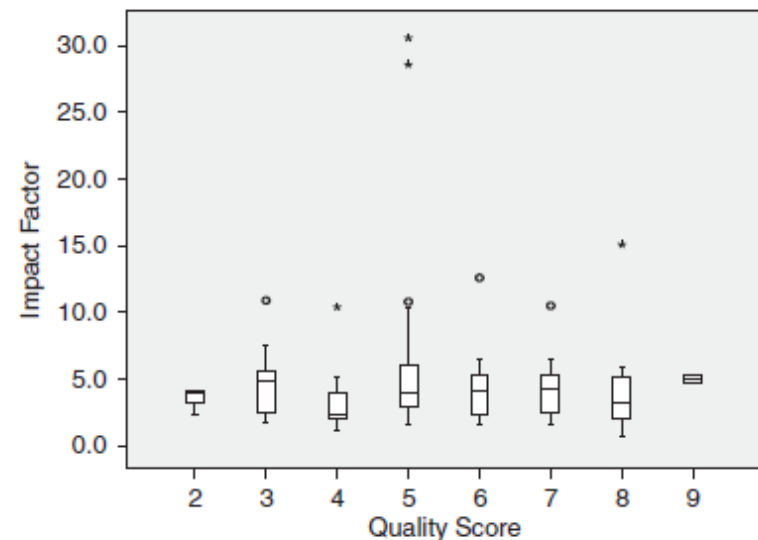


Aortic arch with the ligatures under *tr. brachiocephalicus*,  
*a. subclavia sin*, *a. carotis communis sin*.

# Публикация результатов исследования

- Для авторов и исследователей целесообразно писать не только в зарубежные высокорейтинговые журналы, но и **в отечественные** для развития экспериментальной ангионеврологии в России.
- Для авторов и исследователей требуется публикация как положительных результатах, где препарат продемонстрировал ожидаемый лечебный эффект, так и **негативные результаты**, где препарат увеличивал повреждение мозга при ишемии или не влиял на размер повреждения.
- Качество научной работы и оформление статьи, где получен негативный результат не должно отличаться от публикации положительных результатов.

## Зависимость качества публикации от индекса цитируемости журнала (Impact Factor)



**Minnerup J. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2010)**

# Экспериментальные исследования

## Что нужно менять?

### Консенсус

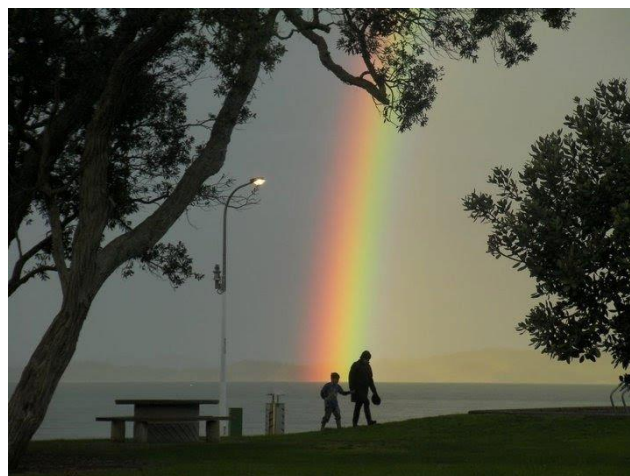


- Адекватная доза
- Доказательства того, что препарат достигает мишени
- Соблюдение терапевтического окна
- Использование хорошо изученной адекватной модели инсульта
- слепые рандомизированные исследования с формулировкой критериев включения/исключения, с достаточной выборкой и адекватным числом оценок
- Одновременная оценка морфологических и функциональных исходов в остром и в отдаленном периодах
- Отсроченная оценка (недели-месяцы)



## консенсус

- Эффективность должна быть исследована вначале на молодых здоровых животных-самцах с использованием перманентной ишемии
- Вначале исследования проводятся в отношении ствола и белого вещества, далее в отношении серого
- Проявившие эффективность препараты проверяют дополнительно в сериях с самками, пожилыми животными, животными с коморбидными состояниями (гипертензия, диабет, гиперхолестеринемия)
- Использование diffusion/perfusion MRI и сывороточных маркеров повреждения
- Проверка взаимодействия с наиболее часто используемыми препаратами базовой терапии
- Создание экспериментальных консорциумов



**Спасибо за внимание**