

В.И. Горбачев, А.В. Маньков, И.В. Христенко, А.В. Капустина

О НЕКОТОРЫХ МЕХАНИЗМАХ ГОМЕОСТАЗА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей (Иркутск)

В этой статье представлена информация о патофизиологических механизмах гематоэнцефалического барьера и ликвороциркуляции.

Ключевые слова: гомеостаз, гематоэнцефалический барьер, ликвор

ABOUT SOME MECHANISMS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM HOMEOSTASIS

V.I. Gorbachiov, A.V. Man'kov, I.V. Khristenko, A.V. Kapustina

Irkutsk State Institute of Physicians' Training, Irkutsk

This article contains the information of a pathophysiological mechanisms of hematoencephalic barrier and circulation of spinal fluid.

Key words: homeostasis, hematoencephalic barrier, spinal fluid

Нарушения деятельности центральной нервной системы (ЦНС) зачастую являются результатом воздействия на организм разнообразных экзогенных и эндогенных факторов, оказывающих влияние на метаболизм и структуру нервных клеток. Нормальное функционирование ЦНС и ее защита от влияния патологических факторов обеспечиваются рядом собственных защитных механизмов. В первую очередь это относится к действию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

ГЭБ выполняет роль мощной «преграды» между кровотоком и тканью мозга и активно участвует в регуляции обмена веществ между внутренней средой организма и микросредой мозга [1, 3]. Именно из-за этих свойств ГЭБ представляет собой уникальную морфофункциональную барьерно-транспортную систему, обладающую высокой избирательной проницаемостью. При выполнении ГЭБ только защитной функции, в мозг не поступали бы питательные, энергетические и другие жизненно необходимые соединения, а его высокая проницаемость привела бы к моментальной нейроинтоксикации, даже при незначительном эндо-, или экзотоксикозе, вызванных патологическими процессами в других органах и системах организма.

В настоящее время обоснована морфологическая организация ГЭБ, включающая три уровня клеточных систем: первый — это двухмембранный слой эндотелиоцитов, второй — базальная мембрана, имеющая в своем составе перicyты и фибриллярные компоненты, и третий — астроцитарная муфта (из отростков астроцитов), покрывающая 90 % поверхности барьера. Строение ГЭБ одинаково практически во всех отделах головного мозга, за исключением гипоталамо-гипофизарной области.

Основу барьера составляют капилляры головного мозга, отличающиеся от капилляров других

систем прочной межэндотелиальной связью, обусловленной отсутствием пор между эндотелиоцитами и сплошной базальной мембраной. Базальная мембрана контактирует непосредственно с пресинаптической мембраной отростков астроцитов.

Плотность межэндотелиальных контактов ограничивает диффузию в мозг веществ с диаметром более 10 — 15 нм. По сравнению с другими эндотелиоцитами, эндотелиальные клетки капилляров мозга обладают низкой активностью пиноцитоза, и это связано с отсутствием в них специфического сиалогликопротеина dr60 . В эндотелиоцитах ГЭБ выделяют две энзимные системы, играющие разную функциональную роль и имеющие различное расположение. Данные системы в эндотелиоцитах располагаются люминально или аблюминально по отношению к просвету капилляров. Даже при повреждении эндотелиальных клеток, аблюминальная ферментная система продолжает выполнять защитную функцию.

К функции перicyтов относится поддержание тонуса базальной мембраны, осуществление сократительной деятельности, а также опосредованное влияние на регенерацию эндотелия ГЭБ через секрецию трансформирующего фактора роста. Астроциты принимают участие в активном транспорте ряда ионов, иммунном ответе мозга, стимуляции синтеза миелина и регуляции обмена нейромедиаторов. Считается, что именно астроглия обеспечивает сохранение фенотипа ГЭБ и способствует регенерации его эндотелия.

В настоящее время выявлены такие механизмы проницаемости соединений через ГЭБ как, пассивная диффузия, направленный (неэнергозависимый), активный (энергозависимый) транспорт и пиноцитоз. За счет пассивной диффузии через ГЭБ проникают липофильные вещества, к которым относятся наркотики, анестетики, барбитураты, нейропептиды, стероиды и др. Скорость

их проникновения в большей степени зависит от степени связывания с белками плазмы. По энергетически зависимой системе происходит диффузия таких ионов как Mg^{2+} , Ca^{2+} . Основные ионы — K^+ и Na^+ — перемещаются по градиенту поляризации.

В клинической практике изучение функции гематоэнцефалического барьера крайне затруднено. Однако установлено, что изменение концентрации белков острой фазы воспаления, таких как лактоферрин, трансферрин, церулоплазмин в плазме и лактоферрин, α_2 -макроглобулин, альбумин в ликворе коррелирует со степенью нарушения гематоэнцефалического барьера. При этом у больных с неблагоприятным исходом тяжелой черепно-мозговой травмы отмечается тенденция повышения концентрации лактоферрина в плазме в меньшей степени, а концентрации лактоферрина, α_2 -макроглобулина и альбумина в ликворе в большей степени, чем у пострадавших с благоприятным исходом [2]. Для определения степени прорыва ГЭБ предложены различные расчетные формулы, простейшей из которых, на наш взгляд, является следующая:

$$(\text{альбумин ЦСЖ} / \text{альбумин крови}) \times 1000$$

В норме это соотношение равно 5–8 ед. Есть данные, что у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой этот показатель может достигать 80–100 ед. Нами наблюдался ряд больных, у которых данный коэффициент достигал 500–700 ед. и, наверное, в этих случаях можно было говорить о «тотальном прорыве» ГЭБ.

Важнейшую роль в гомеостазе ЦНС играет и цереброспинальная жидкость [6]. Ликвор образуется в сосудистых сплетениях, эпендиме и мозговой паренхиме. Основным путем образования ЦСЖ является ее секреция сосудистыми сплетениями желудочков головного мозга. Участие эпендимы незначительно, о чем свидетельствует ее морфологическая структура. Мозговая паренхима с капиллярным эндотелием образует около 10–12 % ликвора. В сутки образуется до 700 мл ЦСЖ, то есть скорость ее кругооборота составляет 0,36 мл в минуту. Величина продукции ликвора связана с его резорбцией, давлением в ликворной системе и рефлекторными воздействиями. Пути циркуляции ликвора обусловлены местом основной секреции жидкости и анатомией ликвороносных путей. Из боковых желудочков через межжелудочковые отверстия он перемещается в третий желудочек и затем через водопровод мозга — в четвертый желудочек, откуда через срединное и боковые отверстия четвертого желудочка — в мозжечково-продолговато-мозговую цистерну. Из последней ликвор поступает вверх к верхнебоковой поверхности головного мозга и вниз — к конечной цистерне. Доказано и ретроградное движение ликвора в спинальном субарахноидальном пространстве. Линейная скорость циркуляции ликвора составляет около 0,3–0,5 см/мин, а объемная — около 0,2–0,7 мл/мин. Движение ЦСЖ определяется наличием градиентов гидростатического давления в занимаемом ею простран-

стве, которые создаются пульсацией мозговых артерий, изменениями венозного давления в результате деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

В первую очередь ликвор можно рассматривать как водную подушку для головного и спинного мозга, выполняющую механическую защиту. Он уравнивает внутреннее давление и кровенаполнение мозга, что способствует нормальному функционированию артериальной и венозной систем.

Ликвор является средой для обмена веществ между мозгом и кровью и носителем питательных веществ от хориоидальных кровеносных сосудов к нервным клеткам. Как и капилляры мозга, ликвор является местом выделения и удаления ряда конечных продуктов метаболизма мозговой ткани. Это связано с отсутствием в мозге собственной лимфатической системы, через которую эти метаболиты удаляются в других органах. После выведения в ликвор, продукты метаболизма удаляются через сосудистые сплетения и арахноидальные ворсинки. Процесс уменьшения концентрации токсичных веществ в мозговой ткани обусловлен их разведением в результате накопления жидкости в интерстициальной ткани (отек мозга) и Sink-механизму. Удалению из ликвора ряда токсинов способствует и пробенецид, чувствительный механизм сосудистых сплетений.

Основная роль в эвакуации ликвора принадлежит паутинной оболочке головного и спинного мозга. Преимущественный отток ЦСЖ происходит в области ликвороносных выделительных каналов в субдуральное пространство. По некоторым данным, в межклеточном пространстве содержится около 20 % всей ЦСЖ, находящейся в мозге. Обмен веществ между ликвором, межклеточной жидкостью и мозгом происходит относительно свободно. ЦСЖ является естественной средой, содержащей органические и неорганические вещества, в том числе и обладающие физиологической активностью. Биологически активные вещества, находящиеся в ликворе, влияют на хемореактивные (рецепторные) образования головного мозга. Это относится как к веществам, синтезирующимся в ЦНС и поступающим в ликвор из мозга, так и проникающим в ЦСЖ из крови, таким как гормоны периферических эндокринных желез.

К системе гомеостаза нервной системы относятся оболочки головного мозга и межоболочечные пространства, которые, по данным Г.Ф. Добровольского, имеют три структурно-функциональные группы немозговых барьеров [4].

Первая группа барьеров стоит на пути оттока ликвора из субарахноидального пространства в кровеносное русло. Это ликворо-гематические барьеры между ликвором и кровью капилляров внутренней капиллярной сети твердой оболочки и собственной капиллярной сети мягкой оболочки. Барьер между ликвором и кровью капилляров внутренней капиллярной твердой оболочки состоит из арахноидального компонента (паутинная

оболочка области выделительных каналов) и дурального компонента (эндотелиальные клетки внутреннего покровного слоя, прослойка коллагеновых фибрилл, микрофибриллы коллагеновой волокнистой основы, стенка кровеносных капилляров внутренней капиллярной твердой оболочки). Между арахноидальным и дуральным компонентами находится щелевидное субдуральное пространство. Ликворо-гематический барьер между ликвором и кровью капилляров собственной капиллярной сети сосудистой оболочки представлен наружным эндотелиальным слоем, тонкой прослойкой коллагеновых фибрилл, микрофибрилл коллагеноволоконной основы и стенкой кровеносных капилляров мягкой оболочки.

Вторая группа барьеров находится между ликвором и пограничными тканями. Барьер между ликвором и веществом мозга состоит из мягкой оболочки (арахноидэндотелиальные клетки наружного эндотелиального слоя, пучки коллагеновых фибрилл и микрофибриллы коллагеноволоконной основы оболочки) и базальной мембраны, располагающейся на границе оболочки и мозга. Также выделяются: барьер между цереброспинальной жидкостью и аксонами паравазальных нервных стволов компонентов поверхностного нервного сплетения магистральных артерий головного мозга, и барьер между ликвором и гладкомышечными клетками средней оболочки магистральных артерий головного мозга, расположенных в просвете ликвороносных каналов и между ликвором и гладкомышечными клетками артериол мягкой оболочки.

Третья группа представлена гистогематическими барьерами между кровью кровеносных капилляров и тканевыми элементами сосудистой и твердой оболочек и паравазальных нервных стволов магистральных артерий головного мозга человека.

Преимущественно через оболочки головного мозга и межоболочечные пространства происходит удаление из ликвора крупномолекулярных образований, появляющихся в результате различных патологических процессов: черепно-мозговая травма, субарахноидальное кровоизлияние и др.

При кровоизлиянии в субарахноидальное пространство происходит распространение крови по системе ликвороносных каналов и системе субарахноидальных ячеек. Клеточные элементы и белковые субстраты с током ликвора продвигаются по ликвороносным каналам, достигая выделительных каналов на вершинах извилин, одновременно проникая через отверстия в стенах каналов в просвет субарахноидальных ячеек.

Появление значительного количества крупномолекулярных образований в субарахноидальном пространстве приводит к увеличению объема ликвора с развитием острой ликворной гипертензии. Повышение ликворного давления и нарушение микроциркуляции ликвора в начале заболевания способствуют усилению оттока цереброспинальной жидкости в капилляры собственной капиллярной сети мягкой оболочки. В

первые же минуты, часы и сутки при этом наблюдается интенсивное удаление с ликвором клеточных элементов и других компонентов через капилляры внутренней капиллярной сети твердой оболочки, что способствует частичной санации цереброспинальной жидкости. Клетки с током ликвора проникают в пределы паутинной оболочки и по межклеточным пространствам, деформируются и перемещаются через оболочку, достигая субдурального пространства. Из субдурального пространства, с оттекающей субдуральной жидкостью, они попадают в толщу твердой оболочки. В системе ячеек субарахноидального пространства, где движение ликвора медленнее, чем в системе ликвороносных каналов, происходит фиксация части клеточных элементов. Фиксированные в ячейках клетки в дальнейшем фагоцитируются арахноэндотелиальными клетками и макрофагами, что способствует санации ликвора.

Образование фибриновых сгустков в субарахноидальном пространстве приводит к частичной или полной блокаде ликвороносных каналов, с углублением нарушения микроциркуляции ликвора в них и нарастанию ликворной гипертензии. В связи с этим, ухудшается отток цереброспинальной жидкости в капилляры внутренней капиллярной сети твердой мозговой оболочки. Все это приводит к нарушению процесса удаления чужеродных компонентов, в частности элементов крови из подпаутинного пространства и способствует развитию длительного спазма артерий.

В дальнейшем сгустки, образовавшиеся в субарахноидальном пространстве, подвергаются лизису в результате фибринолитической активности арахноидэндотелиальных клеток, выстилающих субарахноидальное пространство. В результате этого в ликвор выходят продукты лизиса фибрина и форменных элементов: эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Образующийся избыток биологически активных веществ, таких как серотонин, простагландины и других, поддерживает длительный спазм артерий и, проникая в мозговую ткань, усиливает отек мозга. В этой же стадии происходит постепенное восстановление ликвороциркуляции в системах ликвороносных каналов и субарахноидальных ячеек, вследствие чего восстанавливается отток цереброспинальной жидкости и нормализуется ликворное давление. Вновь становится возможным удаление с ликвором продуктов распада сгустков крови за пределы субарахноидального пространства, что способствует исчезновению спазма артериальных сосудов и нормализации мозгового кровотока.

Процесс санации ликвора при субарахноидальном кровоизлиянии достаточно продолжителен и варьирует от 0,5 до 2,5 месяцев, а билирубин в ликворе может определяться до 2 – 10 месяцев, особенно при кровоизлиянии аневризматического генеза [5].

Таким образом, гомеостаз центральной нервной системы поддерживается целым рядом спе-

цифических защитных и детоксицирующих механизмов, обеспечивающих ее структурную и функциональную изолированность от остальной внутренней среды организма. Снижение эффективности данных механизмов защиты ведет к угнетению высшей нервной деятельности и развитию неврологического дефекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера / М. Бредбери // Пер. с англ. — М.: Медицина, 1983. — 480 с.

2. Воеводин С.В. Клинико-прогностическая значимость белков острой фазы при инфекционных осложнениях тяжелой черепно-мозговой травмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16,

14.00.37 / Филиал ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН. — Кемерово, 2006. — 24 с.

3. Гематоэнцефалический барьер / И.А. Беляева, Е.И. Гусев, В.П. Чехонин и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1999. — № 8. — С. 57—61.

4. Добровольский Г.Ф. Роль системы барьеров оболочек головного мозга при субарахноидальном кровоизлиянии / Г.Ф. Добровольский // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1979. — № 7. — С. 833—843.

5. Самойлов В.И. Субарахноидальное кровоизлияние / В.И. Самойлов. — Л.: Медицина, 1990. — 232 с.

6. Цветанова Е.М. Ликворология / Е.М. Цветанова // Пер. с болг. — Киев: Здоров'я, 1986. — 371 с.