**Реферат**

**Тема: ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ**

Содержание

Введение

1. Атрофия мозга

1.1 Очаговая атрофия мозга

1.2 Диффузная атрофия мозга

1.3 Посттравматические прогрессирующие нейродистрофические процессы

1.4 Экспериментальные данные о возможностях ткани мозга к репарации

2. Посттравматические оболочечно-мозговые рубцы

Заключение

Литература

Введение

Оценка влияния только макроскопически видимых повреждений мозга, возникших вследствие травмы головы, на прогноз и последствия ЧМТ не всегда проста и однозначна. Например, у пациента с переломом костей черепа, ушибами мозга или внутри-мозговой гематомой, успешное лечение может привести к полному клиническому выздоровлению.

Минимальные макроскопические изменения мозга, видимые на КТ-МРТ-томограммах, в случаях ДАП, трудно соотнести с последствиями ЧМТ в виде тяжелой инвалидизации пострадавшего.

Причиной посттравматических неврологических и/или психических нарушений, включая посттравматическую амнезию, служат не только различные структурные повреждения мозга, выражающиеся макроскопическими деформациями мозга в виде кист, рубцов, но и изменения на клеточном и субклеточном уровнях. Последствия перенесенной ЧМТ, несомненно, определяющиеся в первую очередь тяжестью и механизмом первичной травмы мозга, также зависят и от вторичных повреждений мозга.

В основе неврологических и психических нарушений после перенесенной ЧМТ в наибольшей степени лежат, в первую очередь, внутриклеточные повреждения, запускаемые каскадно и приводящие к повреждению структур мозга, зачастую лежащих на отдалении от первичного очага повреждения . Процесс этот может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет и сопровождаться появлением неврологических симптомов, свидетельствующих об образовании новых участков повреждения мозга, на ультраструктурном, так называемом «структурно-функциональном» уровне. В ряде случаев новый участок вторичного повреждения мозга может в конечном итоге выявиться на высокоразрешающих МРТ-томограммах снижением интенсивности сигналов, нередко в перивентрикулярной зоне.

В ряде случаев морфологическим субстратом изменений плотности мозговой ткани, выявляемой КТ-МРТ-исследованиях может быть перивентри-кулярная лейкомалядия, вызванная экспрессией различных воспалительных цитокинов, в частности TNF-alpha (туморо-некротического фактора), являющегося также и миелин-токсическим фактором. В других случаях обнаруживается посттравматическая атрофия мозга, преимущественно в белом веществе мозга.

В последние годы все больше уделяется внимание возможности развития болезни Альцгеймера после перенесенной травмы мозга.

1. АТРОФИЯ МОЗГА

Одним из последствий черепно-мозговой травмы является атрофия мозга. Причин, способствующих или приводящих, в конечном итоге, к посттравматической атрофии мозга, немало.

Свидетельством очаговых ушибов мозга при КТ-и МРТ-томографиях может быть очаговая атрофия вещества мозга, развившаяся в зоне бывших очагов размозжения, интрапаренхиматозных кровоизлияний.

Исходом диффузного аксонального повреждения мозга бывает картина диффузной атрофии мозга, сходная макроскопически со старческой атрофией. Атеросклероз, гипертония, а в ряде случаев ней-родегенеративные заболевания приводят к диффузной атрофии мозга. Сам фактор старения играет определенную роль в развитии первичных нейро-дегенеративных процессов, приводящих к гибели нейронов. При старении ослабляется контроль над свободно-радикальными процессами, в частности из-за недостаточности альфа-токоферола (витамина Е) или экзогенного повреждения природных ан-тиоксидантных систем в организме. Свободные радикалы могут вызывать необратимые повреждения как на уровне клетки, так и в организме в целом. Все эти факторы могут быть фоном, в определенной степени влияющими на течение травматической болезни головного мозга во всех его периодах.

1.1 Очаговая атрофия мозга

Очаговая атрофия мозга фактически представляет собой исход репаративных процессов в веществе мозга, развивающихся после первичного очага ушиба. В зависимости от размеров и локализации, организованный очаг ушиба представляет собой глиальный или глио-мезодермальный рубец, возможно с включенными в него микрокистами. Перифокальная ткань этого очага обычно с дистрофическими изменениями, иногда вплоть до дегенерации миелина; здесь же можно обнаружить скопления тучных астроцитов, а также единичных нагруженных гемосидерином макрофагов, так называемых зернистых шаров.

В ряде случаев процесс дегенерации миелина не ограничивается только перифокальной зоной, а захватывает постепенно все полушарие мозга, иногда и оба. Распространение этого процесса идет по проводящим путям в виде уоллеровской, ретроградной и транснейрональной дегенерации, аналогично тому, что наблюдается при диффузном аксо-нальном повреждении мозга и, в конечном итоге, заканчивается гибелью нейронов, в том числе и корковых.

1.2 Диффузная атрофия мозга

Диффузная атрофия белого вещества мозга, была описана S. Strich в 1956 году при изучении мозга американских солдат, скончавшихся после длительного периода посттравматического вегетативного состояния. Хотя первичное повреждение аксонов в случаях травмы мозга по механизму ускорения-замедления обнаруживается только в определенных участках мозга (мозолистое тело, ножки мозга, ножки мозжечка), предложенный S.Strich термин «диффузное аксональное повреждение» (ДАП) мозга прижился, тем более, что последствием этого типа повреждения мозга является диффузная атрофия мозга.

Полагают, что одной из причин атрофии мозга может быть длительная активация фактора транскрипции, так называемого ядерного фактора NF-кВ, играющего ключевую роль в продолжении процессов воспаления, развивающегося после травмы мозга. Уже через 1 час после травмы активация NF-kB выявляется в аксоне, через 48 часов реакция на NF-kB обнаруживается в ядре нейронов и сохраняется еще две недели. Тогда как активация NF-kB в реактивных астроцитах сохраняется в зонах атрофии белого вещества даже через 1 год после травмы,

В цитоплазме реактивных астроцитов HivfMyHorHCTOXH-мичсским методом выявляется положительная реакция с антителами к активированному фактору транскрипции NF-kB.

Распространение процесса дегенерации миелина проходит в основном по проводящим путям, дистальнее и проксимальнее места первичного повреждения аксона, включая трансней-рональный путь, может закончиться гибелью нейрона. В коре мозга в этих случаях можно видеть картину «выпадения» нейронов или так называемого неполного некроза, то есть отсутствующие нейроны замещены клетками и волокнами глии.

Посттравматическое повреждение и гибель нейронов в наиболее чувствительных участках мозга, таких как кора, гиппокамп, таламус, стриатум может продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет, не будучи связанными между собой или с первичным очагом соответствующими проводящими путями.

В настоящее время известны и хорошо изучены три типа умирания клеток. Первый тип — генетически запрограммированная (естественная) смерть нейрона, сопровождающая старение человека. Второй — некроз, при котором смерть («убийство») клетки наступает непосредственно от внешнего повреждающего воздействия, например, при ушибе, кровоизлиянии, ишемии. И третий тип — апоптоз («самоубийство») клетки начинается с разрушения ядра . При различных видах травмы мозга апоптоз нейронов обнаруживается не только вокруг первичного очага повреждения мозга, но и на значительном отдалении, чаще всего в гиппо-кампе.

Практический интерес к проблеме изучения апоптоза вызван пониманием того, что этот тип смерти клетки является активным и динамичным процессом, механизмы которого открывают возможности терапевтического воздействия на этот процесс, возможно, в недалеком будущем.

При травме мозга и ишемическом инфаркте, сопровождающихся отеком мозга вазогенного типа, апоптоз клеток обнаруживается не только вокруг очага первичного повреждения, но и на значительном отдалении. Полагают, что обнаруживаемое в этих случаях внутриклеточное проникновение плазмы, может быть одной из причин фрагментации ДНК .

Другой причиной гибели нейронов, например в случае смешанного по механизму травмы мозга (ДАП + ушиб мозга), может быть повреждение ней-ронального цитоскелета, выявляемого иммуноэк-спрессией АРР-100 в перикарионе нейронов и в астроцитах. Реакция эта выявляется через 24 часа после травмы мозга в гиппокампе и в коре мозга и сохраняется до 7 исследованных дней.

Все большее значение в развитии посттравматической диффузной атрофии мозга придается ней-родегенеративным процессам.

1.3 Посттравматические прогрессирующие нейродистрофические процессы

Очевидную связь развития у некоторых больных таких заболеваний как болезнь Альцгеймера, болезнь Пика, болезнь Паркинсона с перенесенной ими ранее ЧМТ, уже никто не оспаривает. Известно, что многочисленные удары по голове, сопровождающиеся или не сопровождающиеся ушибом мозга, что часто наблюдается в ряде видов спорта, у некоторых индуцирует развитие неврологических нарушений и прогрессирующую демениию.

Клинических наблюдений развития неврологических заболеваний после ЧМТ достаточно много. Например, болезнь Альцгеймера у футболиста московского «Спартака», болезнь Паркинсона у американского боксера. Хорошо известно состояние, обозначаемое как «слабоумие боксеров» или как синдром «пьяной драчливости», который в ряде случаев развивается у боксеров, как любителей так и профессионалов, через ряда лет после завершения длительной спортивной карьеры, даже если они ни разу не были в нокдауне на ринге.

Известен случай с доктором Аланом Заркиным, руководителем Манхеттенской Клиники здоровья женщин. Только на суде было выяснено, что доктор несколько лет до скандала получил ЧМТ, после которой у него развилась болезнь Пика, которая и была диагностирована только во время судебного процесса.

Еще в 1989 году J. Corsellis описал морфологические изменения мозга бывших боксеров, выражающиеся в расширении боковых желудочков мозга, Рубцовых изменениях прозрачной перегородки. Детально исследовав мозг 15 бывших боксеров, J. Adams в 1992 году опубликовал свои данные, в которых также выявил вентрикуломегалию и дефекты ( разрывы) прозрачной перегородки. Кроме того, в некоторых случаях обнаружил заметное истончение мозолистого тела и свода мозга, дегенерацию субстанции Нигра, потерю нейронов в коре мозга и мозжечке, а также изменения нейрофибриллярного аппарата большого числа нейронов в коре и стволе мозга. Изменения эти локализовались в участках характерных для болезни Аль-цгеймера, но при этом нередко отсутствовали классические сенильные бляшки.

Болезнь Альцгеймера морфологически характеризуется атрофией вещества головного мозга, утратой нейронов и синапсов, глиозом, наличием сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков, а также амилоидной ангиопатией. Однако только сенильные бляшки и нейрофибриллярные клубки рассматриваются как ключевые нейроморфологические феномены заболевания и имеют диагностическое значение.

Известно, что некоторые мутации в гене белка-предшественника рамилоида (р-АРР) ответственны за увеличение продукции рамилоида, из которого формируются так называемые сенильные или амилоидные бляшки, представляющие собой один из двух главных нейроморфологических феноменов заболевания. Исходя из этого полагают, что отложения рамилоида в виде агрегированных скоплений (сенильных бляшек) в экстрацеллюлярных пространствах коры головного мозга обладают нейротоксичностью и ответственны за развитие дегенеративных изменений в близлежащих нейронах.

Кроме того, установлено, что последовательность развития алыцгеймеровских изменений обратна последовательности миелинизации головного мозга в онтогенезе. Все это явилось основанием для создания гипотезы о дисфункции олигодендроглии, как одном из ключевых моментов патогенеза болезни Альцгеймера, так как известно, что бедно миелинизированные структуры в наибольшей степени зависят от регулирующих влияний олигодендроглии.

Исходя из вышеперечисленных научных открытый, касающихся патогенеза болезни Альцгеймера, становится более понятным один из возможных механизмов развития нейродегенеративного заболевания после черепно-мозговой травмы, так как постоянным компонентом повреждения ткани мозга является избыточное образование нейротоксич-ного предшественника амилоида р-АРР.

1.4 Экспериментальные данные о возможностях ткани мозга к репарации

Ведущиеся в мире яростные споры сторонников и противников клонирования клеток человека, касаются в основном этической и теологической стороны этой проблемы. При этом никто не оспаривает того, что клонированные ткани и отдельные органы человека снимут имеющиеся сложности с недостатком донорских органов и проблемой совместимости донорского сердца, почек и т.д. с реципиентом.

Таким образом возможен прорыв в тех областях медицины, в которых трансплантация органов уже широко и довольно успешно применяется.

Не столь внушительны пока успехи нейротран-спланталогии. Применяемая в ряде клиник мира трансплантация в подкорковые структуры мозга нейронов эмбриона человека, с целью лечения болезни Паркинсона, не всегда дает положительный эффект или этот эффект оказывается кратковременным. Большие надежды связывают с открывающимися в последние годы возможностями трансплантации нервных стволовых клеток.

Многие ученые находят перспективным дальнейшее изучение тонких механизмов репарации и скрытых возможностей регенерации нервной ткани. Так, уже в 2000 году, на модели экспериментальной травмы мозга установлено, что существует короткий временный посттравматический период, в течение которого можно увеличить потенциал регенерации аксонов.

Возможно в перспективе эти исследования дадут ключ к направленному воздействию на ткань мозга, что позволит не только предотвращать распространение процессов вторичной дегенерации нервных волокон, но возможно и стимулировать нервные клетки к регенерации.

Так, уже в 2001 году обнаружено, что проявлению утерянных нейронами в ходе их клеточной дифференцировки способности к регенерации-росту аксонов, может способствовать наличие в поврежденном мозге имплантированных эмбриональных нейронов. Способность к адаптации эмбриональных нейронов при их имплантации в поврежденный мозг, сопровождается повышенной экспрессией рецепторов к молекулам, способствующим росту нейронов.

Экспериментальное подавление сегментоядерной и макрофагальной инфильтрации поврежденного участка мозга, а также избирательное снижение астроглиоза, вызываемого виментин-положительными астроцитами, при неизмененной экспрессии ГФКБ-положительных клеток, уменьшает риск вторичного повреждения мозга и создает условия для внутриклеточной регенерации нейронов.

Кроме того, экспериментальные исследования показали, что не только в перивентрикулярной зоне мозга взрослой крысы, как полагали до недавнего времени, но и в коре находятся клетки-предшественники. В условиях очаговой ишемии мозга в ипсилатеральном полушарии эти клетки приобретают свойства не только пролиферации, но и в определенной степени и дифференцировки.

Значительную роль в переживании нейронов после травмы и формирования синапсов, играют астроциты, выделяющие трофические факторы и цитокины, как ингибирующие, так и способствующие регенерации, фактор роста фибробластов, интерлейкин-1, интерлейкин-3, интерлейкин-6, туморо-некротический фактор, фактор роста нервов. После травмы увеличивается число органелл астроцитов, что вероятно связано с необходимостью продуцировать большое количество факторов роста.

Астроциты реагируют (превращаются в реактивные) в ответ на любой тип повреждения ткани мозга. У них гипертрофируется тело клетки, увеличивается число отростков, изменяется регуляция промежуточных филаментов глиофибриллярного белка и виментина. Обычно изменения экспрессии промежуточных филаментов в астроцитах наблюдаются через 1—2 дня после травмы, вначале вокруг очага повреждения, затем постепенно распространяясь и на отдаление. При этом, все виментин-положительные клетки экспрессируют и ГФКБ, но не все ГФ КБ-положительные клетки содержат иммунореактивный виментин.

В неонатальном периоде виментин составляет большую часть промежуточных филаментов глии. К моменту рождения только единичные астроциты содержат ГФКБ, остальные — виментин. У взрослой особи почти все астроциты ГФКБ-положитель-ные и виментин-отрицательные.

В течение пост- и пренатального периодов происходит рост аксонов, формирование синапсов. Полагают, что отростки астроцитов, перекрещивающиеся с синапсами, возможно воздействуют на их активность и способствуют формированию новых синапсов и потому, наличие виментин-положительных астроцитов в перинатальном мозге может указывать на стадию развития астроцитов, когда они каким-то образом участвуют в формировании новых синапсов. Реэкспрессия дифференцированными астроцитами виментина после травмы мозга может свидетельствовать о том, что дифференцированные астроциты способны возвращаться к более ранней стадии своего развития и тем самым способствовать пластичности синапсов и росту аксонов.

Известно, что реактивно измененные астроциты экспрессируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Фактор роста эндотелия сосудов способствует ангиогенезу, индуцирует повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и миграции макрофагов. Новообразованные сосуды облегчают проникновение макрофагов из сосудистого русла в очаг повреждения мозга, способствуя тем самым фагоцитозу некротизирован-ной ткани.

Кроме того, VEGF, способствуя нарушению целостности гемато-энцефалического барьера, изменяет иммунопривилегированный статус мозга. В этих условиях оказывается возможным прямой контакт антигенов мозга с иммунными медиаторами костного мозга.

VEGF слабо экспрессируется в нормальном мозге взрослого человека, но значительно повышается его экспрессия после травмы мозга. В условиях патологии экспрессия VEGF обнаруживается не только в эндотелии сосудов, но и в реактивных астроцитах и макрофагах.

Так, в эксперименте показано, что увеличение иммунореактивности VEGF, появляется только через 6 часов в пиальных сосудах и сохраняется до конца эксперимента в течение 14 дней. В артериолах, в зоне холодового повреждения, иммуно-реактивность VEGF появляется через 36 часов, предшествуя пролиферации эндотелия и ангиогенезу, наблюдаемым через 3—5 дней. Через 3—4 дня после травмы зона повреждения оказывается окруженной астроцитами, экспрессирую-щими наряду с ГФКБ и VEGF. В последующие 3 недели реактивные астроциты, экспрессирующие VEGF обнаруживаются не только в перифокальной зоне поврежденного, но и в интактном полушарии.

2. ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЕ ОБОЛОЧЕЧНО-МОЗГОВЫЕ РУБЦЫ

В исходе открытой черепно-мозговой травмы дефект кости и твердой мозговой оболочки замещается плотной соединительно-тканной пластинкой, образованной из двух слоев, обозначаемой по Смирнову Л.И., как менингеальная часть руб-цового комплекса.

Поверхностно располагается более компактный слой рубца, составленный из плотно лежащих коллагеновых волокон, беспорядочно переплетающихся между собой. Источником формирования этого слоя являются коллагеновые волокна, исходящие из надкостницы и эндохондрального слоя твердой мозговой оболочки; слой этот беден сосудами, ткань плотная, тесно сращена с краями костного дефекта.

К наружному компактному слою примыкает менее компактный, источником формирования которого являются коллагеновые и аргирофильные волокна, исходящие из эндохондрального слоя твердой мозговой оболочки, субэндотелиального слоя внутренней ее поверхности и мягких мозговых оболочек. Переплетающиеся волокна этого слоя формируют мелкие ячейки и в нем больше сосудов, чем в компактном.

Под менингеальной частью рубца располагается внутримозговая ее часть, которая также состоит из двух слоев: 1) глиомезодермального и 2) птиального.

Глиомезодермальный слой состоит из переплетающихся широкопетлистых разрастаний колла-геновых, аргирофильных и глиальных волокон.

Источником формирования соединительно-тканных волокон являются стенки внутримоз-говых сосудов и частично мягкие мозговые оболочки. Этот слой, также как и следующий, богат сосудами, содержит очаговые скопления лимфоцитов и макрофагов.

Глиальный слой, находящий на границе с неповрежденным мозговым веществом, составлен из густого сплетения глиальных волокон и гипертрофированных астроцитов. Эта внутримозговая часть рубца т.е. реактивный глиоз или глиальный рубец, является наиболее рыхлой и мягкой частью рубца в целом. Процесс формирования рубца в мозговой ткани включает себя образование отграничительной глиальной мембраны, воспаление и ангиогенез.

В ответ на травму центральной нервной системы быстро появляется реакция зрелых астроцитов, что приводит к развитию реактивного глиоза или глиального рубца Важную роль в запуске реактивного астроглиоза, после травмы мозга, играют воспалительные цитокины, в частности интерлейкин-1.

Повреждение ткани мозга, помимо астроцитов. стимулирует также реакцию, включающую участие микроглии, предшественников олигодендроглиоцитов, стволовых клеток, что, в конечном итоге, приводит к формированию глиального рубца, в котором отсутствует процесс регенерации аксонов и ремиелинизация.

В процессе репарации мозговой раны принимают участие не только глиальные, но и соединительно-тканные компоненты, такие как фибронектин, ламинин и хондроитин сульфат протеогликан. Так как экспрессируемый реактивными аст-роцитами хондроитин сульфат протеогликан in vitro, в модели реактивного глиоза, ингибирует рост нейритов, то вероятно и in vivo препятствует процессам регенерации аксонов, после повреждения мозга. Большую роль во вторичных повреждениях играют специфичные молекулы, которые стимулируют макрофагальную воспалительную реакцию, включающую в себя также изменения морфологии астроцитов.

Большинство из этих клеток продуцирует молекулы, которые подавляют регенерацию аксонов. Так, установлено, что астроциты подавляют миграцию предшественников олигодендроглиоцитов, и тем замедляют возможный процесс ремиелинизации аксонов. Использование в эксперименте на крысах трансформирующего фактора роста фибробластов приводит к значительному уменьшению в мозговой ране скоплению в ней компонентов экстрацеллюлярного матрикса, что исключает или уменьшает участие в формировании рубца соединительно-тканного компонента.

Таким образом, строение мозгового рубца зависит от объема и глубины повреждения (ранения) мозга, размера кровоизлияний, объема первичных и вторичных некрозов, осложненного или неосложненного течения заживления мозговой раны, характера осложнений, возраста больного и состояния организма в целом.

В конечной стадии рубец макроскопически имеет обычно белый цвет. Особенно грубыми по своему строению являются рубцы, образовавшиеся при осложненном течении заживления мозговой раны. В тех случаях, когда в нем много глыбок и зерен гемосидерина, он имеет ржаво-коричневый цвет.

Во внутримозговой части рубца довольно часто обнаруживаются кисты, которые могут быть различной величины, обычно содержат прозрачную жидкость – «псевдокисты».

Размер посттравматических кист зависит не только от тяжести и протяженности первичного, но и от вторичного повреждения мозга. На протяжении длительного времени происходят сложные процессы перестройки — сморщивание рубца, изменения взаимоотношений между рубцом и прилегающим мозговым веществом, что находит свое отражение и в клинической картине.

Литература

1. Архангельский В.В.— Патогенез и патологическая характеристика черепно-мозговой травмы.— Многотомное руководство по хирургии. М., Медгиз, 1963, т. 4, с. 17—46.
2. Архангельский В.В. — Патологическая анатомиячерепно-мозговой травмы. — Руководство по нейротравматологии, ч. 1, М., Медицина, 1978, с. 7—42.
3. Касумова С.Ю. — Патологическая анатомия черепно-мозговой травмы — Клиническое Руководство «Черепно-мозговая травма», М., 1998, т. 1, с. 169—229.
4. Смирнов Л.И. — Патологическая анатомия и патогенез травматических заболеваний нервной системы —1949, Москва, 203 с.