



УДК: 616.12.12-008+616.24-008.4]-02:616.831-005.1-091-092

С.І. Тертишний

Морфологічні передумови порушення кардіореспіраторних функцій у хворих з півкульовими інсультами

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: півкульові інсульти, стовбур мозку, ядра кардіореспіраторного центру.

На матеріалі 70 спостережень хворих, померлих від півкульового інсульту, вивчено морфологічні зміни в стовбурі мозку, які лежать в основі порушення кардіо-респіраторних функцій. Виявлено, що в ранні терміни півкульових інсультів (1–2 доби) в ядрах кардіореспіраторного центру переважають мікроциркуляторні розлади з селективною загибеллю нейронів шляхом каріоцитолізу, коагуляційного некрозу, а в подальшому й апоптозу, що проявляється зниженням кількості нейронів і щільності їх розташування. Максимальна кількість незворотно змінених нейронів реєструється на 3 і 6 добу від початку мозкового інсульту; при цьому зниження функціонуючих нейронів, з урахуванням клітинного «випадіння», в ці терміни перевищує $\frac{1}{3}$, що є ознакою тяжкого uszkodження ядер КРЦ і становить морфологічну основу недостатності функціональної системи забезпечення кардіореспіраторних функцій.

Морфологические предпосылки нарушения кардиореспираторных функций у больных с полушарными инсультами

С.И. Тертышный

На материале 70 наблюдений больных, умерших от полушарных инсультов, изучены морфологические изменения в стволе мозга, которые лежат в основе нарушения кардио-респираторных функций. Выявлено, что в ранние сроки полушарных инсультов (1–2 суток) в ядрах кардиореспираторного центра преобладают микроциркуляторные расстройства с селективной гибелью нейронов путем кардиоцитолитического некроза, а в дальнейшем и апоптоза, что проявляется снижением количества нейронов и плотности их расположения. Максимальное количество необратимо измененных нейронов регистрируется на 3 и 6 сутки от начала мозгового инсульта; при этом снижение функционирующих нейронов, с учетом клеточного «выпадения», в эти сроки превышает $\frac{1}{3}$, что является признаком тяжелого повреждения ядер КРЦ и составляет морфологическую основу недостаточности функциональной системы обеспечения кардиореспираторных функций.

Ключевые слова: полушарные инсульты, ствол мозга, ядра кардиореспираторного центра.

Патология. – 2010. – Т.7., №2. – С. 29–31

Morphological preconditions for disorders of cardiorespiratory functions in patients with hemisphere strokes

S.I. Tertyshniy

Morphological changes in brain stem that form base for disorders of cardiorespiratory functions were investigated in 70 patients that have died from hemisphere strokes. It was established that in early period of hemisphere strokes (1-2 days) in nuclei of cardiorespiratory center disorders of microcirculation with selective neurons' death predominated. Neurons die from kariocytolysis, coagulative necrosis, and further apoptosis. Changes of neurons amount, density, localisation made it evident. Maximum of irreversibly changed neurons was registered on 3rd and 6th days from the beginning of brain stroke. Decrease of functional neurons, including cellular «falling-out», was higher then $\frac{1}{3}$ in that period. That was the sign of severe damage of cardiorespiratory center's nuclei and formed morphological base for insufficiency of cardiorespiratory functions support.

Key words: hemisphere strokes, brain stem, nuclei of cardiorespiratory center.

Pathologia. 2010; 7(2): 29–31

Найбільш небезпечним ускладненням мозкового півкульового інсульту є вторинний стовбурний синдром з незворотними змінами стовбурних нейронів [1]. Важлива роль стовбура мозку в фатальних ускладненнях мозкового інсульту зумовлена локалізацією в ньому нейронних систем, що беруть участь у регуляції дихання і кровообігу, артеріального тиску і мозкового кровообігу, в підтримці кислотно-лужного стану [2,3], а також в адаптації кардіоваскулярних і респіраторних функцій до змін параметрів субарахноїдального ліквору [4,5,6]. Проте, структурні зміни в життєво важливих центрах стовбура мозку, які викладені в одиничних роботах [7,8], не охоплюють всієї різноманітності структурних змін, що спостерігаються в структурах кардіореспіраторного

центру при ускладнених півкульових інсультах.

Мета роботи

Вивчити патоморфологічні зміни і клінічні прояви ушкоджень структур кардіореспіраторного центру стовбура головного мозку при півкульових мозкових інсультах, необхідних для клініко-анатомічного аналізу танатогенезу.

Матеріали і методи дослідження

Проведено ретроспективний клініко-морфологічний аналіз ускладнень і причин смерті 70 померлих хворих з півкульовими гематомами (n=40) й інфарктами (n=30), ускладненими вторинним стовбурним синдромом. За тривалістю інсульту померлі обох груп були розподілені на 5 підгруп: з тривалістю інсульту

до 1 доби, до 3 діб, до 6 діб, до 9 діб та понад 12 діб. При патологоанатомічному дослідженні вивчалися локалізація, розміри і патоморфологічні особливості півкульового інфаркту або крововиливу, прояви дислокації мозкових структур. Гістологічно досліджувалися структури моста і довгастого мозку, де зосереджені ядра кардіореспіраторного центру. Контрольну групу склали 10 хворих, що раптово померли від гострої коронарної недостатності і не страждали на захворювання центральної нервової системи. Для нейроморфологічного дослідження гістологічні зрізи забарвлювали гематоксилином та еозином, тіоніном за Ніслем і галоціаніном за Ейнарсеном (для оцінки стану нейронів). Морфометричні дослідження проводилися з використанням комп'ютерної системи цифрового аналізу зображення KS 200 (Kontron Elektronik, Німеччина). Електронно-мікроскопічне дослідження проводилося у 6 померлих хворих з півкульовою гематомою. Ультратонкі зрізи вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-100 при прискорюючій напрузі 75 кВ. Одержані дані обробляли за допомогою пакету прикладних і статистичних програм Excel 7.0 і Statistica 6.1.

Результати та їх обговорення

Морфологічні зміни на території стовбура мозку у хворих з півкульовими інсультами дебютували розвитком мікроциркуляторних розладів, виникнення яких передувало розвитку видимих ушкоджень основних ядерних утворень кардіореспіраторного центру (КРЦ). Значна ішемія супроводжувалася розширенням артеріол і капілярів зі стазом крові, сладжуванням і агрегацією формених елементів. На території ядер КРЦ, в дрібних артеріолах протягом 1–1,5 діб від початку захворювання виявлялися еритроцитарні, рідше – лейкоцитарні і тромбоцитарні агрегати. Уповільнення кровотоку в крупних артеріях поєднувалося із зупинкою кровотоку в дрібних артеріолах і венах. Незважаючи на відсутність однорідності змін в різних ядрах кардіореспіраторного центру і різних топографічних рівнях стовбура мозку, морфологічні зміни в нейронах мали загальну спрямованість.

В ядрах відзначалося зниження абсолютної кількості нейронів і зменшення щільності нейронів в одиниці площі. У померлих в гострому періоді захворювання (1–2 доби) переважали нейрони зі зворотними змінами, які структурно проявлялися гострим набуханням перикаріона, гіперхромією і вакуолізацією цитоплазми, вогнищевим хроматолізом, зниженням показників ядерно-цитоплазматичного відношення на 17,24%. У померлих через 1 добу від початку захворювання в різних ядрах КРЦ реєструвалося від 20 до 26,6% вакуолізованих клітин, площа поперечного перетину нейронів у різних ядрах збільшувалася від 4,75% до 20,4%, кількість гіперхромних клітин складала від 17,09 до 21,1%. При значних півкульових вогнищах у померлих зі швидким розвитком дислокаційного синдрому з першої доби від початку захворювання реєструвалися нижньостовбурні ураження зі значними порушеннями кардіореспіраторних

функцій. При швидко наростаючій дислокації хворі помирали на першу добу захворювання від незворотного пригнічення функції дихання і кровообігу, часто при мінімальній виразності патоморфологічних змін в довгастому мозку і мосту. У хворих прижиттєво відзначалася нестабільність системної гемодинаміки з періодами важкокоригованої артеріальної гіпо- і гіпертонії, які реєструвалися відповідно в 60 і 20% спостережень. При півкульових гематомах, ускладнених вторинними геморагіями в стовбурі мозку, кардіальні і дихальні аритмії траплялися відповідно у 72,4% і 82,8% випадків. При вторинній ішемії і некротичних змінах у стовбурі ці показники склали відповідно 68,4 і 64,4%. При півкульових інфарктах зі вторинними змінами в стовбурі геморагічного характеру кардіальні і дихальні аритмії траплялися відповідно в 17,5 і 58,3% спостережень, при змінах ішемічного характеру частота розвитку кардіальних і дихальних аритмій склали відповідно 36,8 і 47%.

Через 3 доби на території респіраторних ядер виявлявся мозаїчно розповсюджений ішемічний селективний некроз. При об'ємі півкульового інфаркту до 75 см³ руйнувалися тільки окремі нейрони, переважно шляхом коагуляційного некрозу і каріоцитолізу. При об'ємі вогнища більш ніж 150 см³, на фоні значної кількості необоротно змінених нейронів в ядрах КРЦ (від 15 до 21% в різних ядрах), щільність нейронів в дорзальній і вентральній респіраторній групі нейронів була зниженою відповідно на 21,5% і 11,2%. При прогресуванні дислокаційного синдрому селективний некроз окремих нейронів змінювався на більш-менш поширені ділянки повного ішемічного некрозу. Виразність нейронних змін у кардіореспіраторних ядрах в межах навіть однієї і тієї ж ядерної групи була різною. Поряд з виразними незворотними нейронними змінами, частина нейронів зберігала свою звичайну гістоструктуру. Такі зміни були притаманні ретикулярним нейронам кардіореспіраторних ядер мосту, а також спостерігалися в парабрахіальних ядрах, дорзальній і вентральній респіраторній групі нейронів, ядрі блукаючого нерва. Зміни в ретикулярній формації довгастого мозку і мосту, більший об'єм якої займає вазомоторний центр, були більш монотипними. Виразніші ушкодження нейронів спостерігалися в дорсолатеральних відділах стовбура і були пов'язані з більш виразними судинними розладами в цих зонах, а також тим, що тут чіткіше проявляються риси нейронної будови, специфічні для чутливих утворень, які є чутливішими до ішемічного ушкодження. У медіальних і вентральних відділах стовбура, де переважали нейрони ретикулярного типу та розташовані гігантоклітинні ядра, що здійснюють інтеграцію функцій дихання і кровообігу, реєструвалися ушкодження значно меншого ступеня.

На 6 добу захворювання значно активується гліальна реакція. В цей термін кількість оточених гліоцитами нейронів в гігантоклітинних ядрах ретикулярної формації зростало в 2,4 рази, на 12 добу кількість таких нейронів в дрібноклітинних ядрах зростала в 3,1 рази.

При півкульових гематомах об'ємом до 50–100 мкм² з помірними мікроциркуляторними розладами в стовбурі мозку гліальний індекс збільшувався з 3–4 доби захворювання до 8,2 (у контрольних спостереженнях – 6,43). Через 6, 9 і 12 діб показники гліального індексу становили відповідно 8,4; 8,7 і 8,6.

Поряд із загибеллю нейронів стовбура мозку в гострому періоді інсульту, що зумовлені безпосереднім компресійно-ішемічним впливом, відзначався високий відсоток необоротно змінених нейронів у віддаленому періоді захворювання (через 12 діб і більше), що можна пояснити наявністю відстроченої загибелі клітин шляхом апоптозу. Тривале функціонування апоптозу додатково підтверджує динамічний характер процесу клітинного вмирання. На важливу роль апоптозу в патогенезі інсульту вказують також багато авторів [9,10,11]. Апоптотично змінені клітини розташовувалися серед нейронів з нормальною гістоструктурою і нейронів з морфологічними ознаками каріоцитолізу і характеризувалися пікнотичним ядром з фестончастими краями. При електронно-мікроскопічному дослідженні в таких нейронах визначалося пікнотичне з множинними інвагінаціями ядро, що містило брилки хроматина з ознаками конденсації. Відмічалася конденсація цитоплазми, в цитоплазматичній мембрані виявлялися множинні везикули. Такі клітини ізолювалися розширеними астроцитарними відростками, в оточенні таких нейронів часто розташовувалися гліальні клітини і макрофаги. В нейропілі, що оточував нейрони в стані апоптозу, ультраструктурні зміни, як правило, були виражені мінімально.

Висновки

При півкульових інсультах в ранні терміни захворювання (1–2 доби) в ядрах кардіореспіраторного центру переважають мікроциркуляторні розлади з селективною загибеллю нейронів шляхом каріоцитолізу, коагуляційного некрозу, а в подальші терміни і апоптозу, що проявляється зниженням кількості нейронів і щільності їх розташування. Максимальна кількість незворотно змінених нейронів реєструється на 3 і 6 добу від початку мозкового інсульту; при цьому зниження

функціонуючих нейронів, з урахуванням клітинного «випадіння», в ці терміни перевищує $\frac{1}{3}$, що є ознакою тяжкого ушкодження ядер КРЦ і становить морфологічну основу недостатності функціональної системи забезпечення кардіореспіраторних функцій.

Література

1. *Виленский Б.С.* Осложнения инсульта: профилактика и лечение / Виленский Б.С. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2000. – 128 с.
2. *Hilaire G.* Endogenous noradrenaline affects the maturation and function of the respiratory network: possible implication for SIDS / G.Hilaire // *Auton Neurosci.* – 2006. – 126–127. – P. 320–31.
3. *Pilowsky P.M.* Neurochemical phenotypes of cardiorespiratory neurons. *Respir Physiol Neurobiol.* – 2008. – 10. – 164 (1-2). – P. 12-17
4. *Kawai A.* Mechanisms of CO₂/H⁺ chemoreception by respiratory rhythm generator neurons in the medulla from newborn rats in vitro / A.Kawai, H.Onimaru, I. Homma // *J Physiol.* – 2006. – Vol. 572, (Pt 2). – P. 525–537.
5. *Guyenet P.G.* Retrotrapezoid nucleus and central chemoreception/ P.G.Guyenet, R.L.Stornetta, D.A. Bayliss // *J Physiol.* – 2008. – Vol. 586, №8 – P. 2043–2048.
6. Chemosensitive neuronal network organization in the ventral medulla analyzed by dynamic voltage–imaging / Y.Okada, S.Kuwana, H.Masumiya [et al.]. // *Adv Exp Med Biol.* – 2008. Vol. 605. – P. 353–357.
7. *Туманский В.А.* Патология кардиореспіраторного центра ствола головного мозга при посттравматической болезни и мозговым инсульте / В.А. Туманский, Л.М. Туманская, С.И. Тертышный, В.И. Дарий // Труды 2 съезда Российского общества патологоанатомов (Москва, 11-14 апреля 2006 г). – II. – С. 197–199.
8. Клинико-морфологическая характеристика кардиореспіраторного центра ствола головного мозга в динамике посттравматической болезни и церебрального полушарного инсульта / [В.А. Туманский, В.И. Дарий, Л.М. Туманская, С. И. Тертышный, А. В. Евсеев] // *Патология.* – 2005. – Т. 2, №3. – С. 82–91.
9. *Love S.* Apoptosis and brain ischaemia / S. Love // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2003. – Vol. 27, №2. – P. 267 – 282.
10. *Padosch S.A.* Neuronal apoptosis following cerebral ischaemia: pathophysiology and possible therapeutic implications / S.A.Padosch, B.W. Böttiger // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2003. – Vol. 16, №5. – P. 439–445.
11. *Doyle K.P.* Mechanisms of ischemic brain damage / K.P.Doyle, K.P.Simon, M.P. Stenzel–Poore // *Neuropharmacology.* – 2008. – Vol. 55, №3. – P. 310–318.

Відомості про автора:

Тертишний С.І., д. мед. н., доцент кафедри патологічної анатомії і судової медицини з основами права ЗДМУ.

Адреса для листування:

Тертишний Сергій Ігорович, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, ЗДМУ, кафедра патологічної анатомії і судової медицини з основами права. E-mail: tertishniy@i.ua