

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
КРИМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. С.І. ГЕОРГІЄВСЬКОГО**

ТЕРТИШНИЙ СЕРГІЙ ІГОРОВИЧ

УДК 616.831-005.1:616.3-031]:616.831.4/.8-018.822-091.8

**МОРФОГЕНЕЗ ЗМІН В ЯДРАХ КАРДІОРЕСПІРАТОРНОГО ЦЕНТРУ
СТОВБУРА ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ІНСУЛЬТАХ ПІВКУЛЬОВОЇ
ЛОКАЛІЗАЦІЇ**

14.03.02 – патологічна анатомія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Сімферополь – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий консультант:

доктор медичних наук, професор **Туманський Валерій Олексійович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри патологічної анатомії і судової медицини з основами права.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Загорулько Олександр Кімович**, Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, завідувач кафедри патологічної анатомії;

доктор медичних наук, професор **Сільченко Валерій Петрович**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри патологічної анатомії;

доктор медичних наук, професор **Гичка Сергій Григорович**, Медичний інститут Української асоціації народної медицини, завідувач кафедри патологічної анатомії.

Захист відбудеться 07.10. 2009 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 52.600.02 при Кримському державному медичному університеті ім. С.І. Георгієвського (95006, АР Крим м. Сімферополь, бул. Леніна, 5/7)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського (95006, Україна, АР Крим, м. Сімферополь, бул. Леніна, 5/7).

Автореферат розісланий 31.08. 2009 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.О. Мороз

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. За даними експертів ВООЗ, на теперішній час щорічно реєструється близько 6 мільйонів церебральних інсультів у світі і 175 тисяч інсультів в Україні; при цьому гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК), як і раніше, відрізняються високою летальністю та інвалідизацією хворих (Н.Е. Полищук, Д.В. Гуляев, 2003). Найбільш небезпечним ускладненням мозкового півкульового інсульту є вторинний стовбурний синдром (ВСС) з деструктивними змінами стовбурних нейронів (Б.С. Виленский, 2000), а руйнування життєво важливих центрів стовбура мозку ускладнюється синдромом смерті мозку з незворотною комою, арефлексією і повною втратою стовбурних функцій (M.J.G. Harrison, 1987; V. Tamulevičiūtė, 2002). Важлива роль стовбура мозку у фатальних ускладненнях мозкового інсульту обумовлена локалізацією в довгастому мозку і мосту нейронних систем, що беруть участь у регуляції дихання і кровообігу, артеріального тиску і мозкового кровообігу, в підтримці кислотно-лужного стану (J. Seylaz, E. Pinard, S. Mraovitch, 1986; Н.Г. Сергиенко, В.І. Грищенко, Г.А. Логинова 1992; G. Hilaire 2006), а також в адаптації кардіоваскулярних і респіраторних функцій до змін параметрів субарахноїдального ліквору (A. Kawai, H. Onimaru, I. Homma, 2006; P.G. Guyenet, R.L. Stornetta, D.A. Bayliss, 2008; Y. Okada, S. Kuwana, H. Masumiya et al., 2008). На підставі численних експериментальних досліджень у минулому сторіччі сформувався концепція стовбурного кардіореспіраторного центру (КРЦ), який забезпечує підтримку гомеостазу в організмі та його відновлення в умовах патології (В.А. Сафонов, В.Н. Ефимов, 1987; М.В. Сергиевский, Р.Ш. Габдрахманов, А.М. Городив с соавт., 1993).

Проте структурні зміни в стовбурі мозку при гострих порушеннях мозкового і системного кровообігу висвітлені в порівняно невеликій кількості досліджень (В.А. Туманский, 1985., П.Г. Гафт, В.А. Туманский, В.И. Дарий, Ю.А. Шатовский, 1992; В.А. Туманский, Л.М. Туманская, 1996; В.И. Дарий, В.А. Туманский, 1999), а патоморфологічні порушення в структурах КРЦ, що розкривають складний причинно-наслідковий ланцюг танатогенезу в динаміці мозкових інсультів із вторинним стовбурним синдромом, вивчені вкрай недостатньо і викладені в одиничних роботах (В.И. Дарий, В.А. Туманский, 1998; В.А. Туманский, Л.М. Туманская, 1998).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану наукових досліджень Запорізького державного медичного університету і є частиною комплексних науково-дослідних робіт кафедри патологічної анатомії за темами «Патологічна анатомія кардіореспіраторного центру стовбура головного мозку і його роль в танатогенезі при порушеннях церебрального кровообігу» (№ державної реєстрації 0197U001353), «Патологічна анатомія стовбура головного мозку при порушеннях кровообігу» (№ державної реєстрації 0102U002862), «Нові технології ранньої діагностики онкологічних, нейроендокринних, серцево-судинних, церебро-васкулярних, аутоімунних і інфекційних захворювань» (№ державної реєстрації 0106U003709).

Мета і завдання дослідження:

Встановити закономірності розвитку, патоморфологічні і клінічні прояви ушкоджень структур кардіореспіраторного центру стовбура головного мозку при півкульових мозкових інсультах, ускладнених вторинним стовбурним синдромом.

Для вирішення поставленої мети визначені наступні завдання:

1. На підставі даних патологоанатомічних і експериментальних досліджень вивчити структурні зміни нейронів, глії і судин основних ядер кардіореспіраторного центру стовбура головного мозку в динаміці півкульових інсультів, ускладнених вторинним стовбурним синдромом.

2. Вивчити патоморфологічні зміни нейронів ядер кардіореспіраторного центру стовбура головного мозку в динаміці півкульових інсультів з ВСС в залежності від об'єму первинного півкульового вогнища, а також з урахуванням внутрішньочерепних дислокаційних порушень, набряку мозку і розладів мікроциркуляції в стовбурі мозку.

3. Встановити структурні особливості нейроно-гліальних відношень в ретикулярній формації стовбура мозку в гострому періоді півкульової гематоми та ішемічного інфаркту з вторинним стовбурним синдромом, а також морфологію репаративних змін в ядрах кардіореспіраторного центру у віддаленому періоді мозкового півкульового інсульту.

4. Вивчити ранні ультраструктурні зміни клітин і нейротрансмітерних систем кардіореспіраторного центру, а також адаптивні і репаративні зміни у відстроченому періоді ГПМК.

5. На підставі ретроспективного аналізу історій хвороб померлих хворих на мозкові півкульові інфаркти і гематоми, виділити симптоматику ушкоджень кардіореспіраторного центру і симптоматику вторинного стовбурного синдрому, необхідну для клініко-анатомічного аналізу танатогенезу.

6. Вивчити морфологічні особливості ушкоджень легенів при мозкових півкульових інсультах у померлих хворих і експериментальних тварин у взаємозв'язку зі структурними змінами кардіореспіраторного центру стовбура мозку.

7. Визначити найбільш часті ускладнення і причини смерті хворих на півкульові гематоми і ішемічні інфаркти, ускладнені вторинним стовбурним синдромом.

8. Виділити танатогенетично значущі патоморфологічні ознаки пошкоджень кардіореспіраторного центру стовбура мозку і розробити рекомендації з патологоанатомічної діагностики ушкоджень стовбура мозку при гострих порушеннях мозкового кровообігу.

Об'єкт дослідження: інсульти півкульової локалізації.

Предмет дослідження: морфогенез структур кардіореспіраторного центра стовбура головного мозку при півкульових інсультах.

Методи дослідження: оглядові гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, електронно-мікроскопічні методи; комп'ютерна морфометрія, біофізичне

дослідження загальної і зв'язаної води. Статистичний аналіз отриманих результатів з використанням параметричних критеріїв і кореляційного аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів. В роботі вперше обґрунтована концепція патогенезу і патоморфологічних проявів ушкоджень кардіореспіраторного центру стовбура мозку при мозковій півкульовій гематомі і ішемічному інфаркті, ускладнених вторинним стовбурним синдромом.

Вперше доведено, що в гострому періоді мозкового інсульту півкульової локалізації на території КРЦ стовбура мозку розвиваються глибокі розлади мікроциркуляції, які обумовлені дислокацією і деформацією стовбура мозку, набряком стовбура мозку і його вторинною ішемією, спазмом стовбурних артеріол, або синдромом гемодинамічного обкрадання.

На підставі кількісного аналізу основних фракцій води вперше доведено, що на першу добу в стовбурі мозку при мозковому півкульовому інфаркті або гематомі з вторинним стовбурним синдромом розвивається ішемічний цитотоксичний набряк, який надалі доповнюється вазогенним набряком тканини стовбура мозку.

Вперше встановлено, що початкові прояви функціональної недостатності нейронів КРЦ стовбура мозку при півкульовому інсульті обумовлені порушенням систем мембранного транспорту і медіаторного обміну, а ранні ішемічні зміни кардіореспіраторних нейронів проявляються вакуолеподібним набряканням мітохондрій, набряканням дендритних терміналей аксо-дендритних синапсів, редукцією синаптичних везикул і руйнуванням синапсів. У хворих, померлих в комі на 2–7 добу від початку півкульового інсульту, неспроможність КРЦ в анатомічно збереженому стовбурі мозку обумовлена мозаїчним ішемічним селективним некрозом і апоптозом нейронів кардіореспіраторних ядер, «випадінням» нейронів і руйнуванням мієліну аксонів.

Вперше показано, що селективна загибель нейронів стовбура мозку в ранньому періоді півкульового інсульту, що виявляється зниженням кількості нейронів і щільності їх розташування в ядерних утвореннях КРЦ, при подальшому перебігу інсульту зі значною прогресією дислокаційного синдрому може змінюватися на ішемічний некроз стовбура мозку.

У померлих хворих на церебральні інсульти вперше визначені типові патогістологічні ознаки вторинного пошкодження КРЦ стовбура мозку, обумовленого внутрішньочерепною дислокацією мозкових структур різного темпу і спрямованості, спазмом стовбурних артеріол, а також синдромом гемодинамічного обкрадання.

На підставі аналізу кардіореспіраторних розладів у померлих хворих на церебральні інсульти за історіями хвороби і патогістологічними дослідженнями стовбура мозку вперше встановлено, що неспроможність КРЦ в анатомічно збереженому стовбурі мозку на 2–7 добу від початку півкульового інсульту підтверджується виявленням при мікроскопії до 24,12% незворотно ушкоджених нейронів КРЦ (без урахування «випадінь» загиблих нервових клітин). Через 12–15 діб і в подальші терміни півкульового інсульту з вторинним стовбурним

синдромом відзначається облітерація і дезінтеграція капілярів в стовбурі мозку з появою в зонах редукованого кровотоку ділянок нейронних «випадінь».

Вперше встановлені особливості пристосувальних і репаративних процесів в структурах стовбурного КРЦ. Важливим процесом, який сприяє відновленню частково ушкоджених нейронів КРЦ у хворих, є наростання перинейронального гліального сателітозу з максимумом на 6–12 добу півкульового інсульту; у деяких нейронах, що відновилися, розвивається регенераційна гіпертрофія цитоплазми зі зростанням кількості хроматофільної речовини. При церебральній ішемії або півкульовій гематомі у щурів на 4–6 добу відзначається гіперплазія аксонних терміналей із збільшенням кількості синапсів, на 6 добу зростає активність ацетилхолінестерази в нейронах ретикулярної формації, через 7 діб навколо ішемічно змінених нейронів і у вогнищах організації неповних некротів збільшується кількість гліальних клітин, що включають бромдезоксипіридин. Протягом 1–2 тижня на території ядер стовбурного КРЦ навколо дрібних вогнищ енцефалолілізу активується фагоцитарна активність CD68+ моноцитарних макрофагів і мікрогліоцитів, збільшується кількість астроцитів і з'являються CD45-R0-позитивні лімфоцити. У більш пізні терміни інсульту макрофаги, астроцити і олігодендроцити в колишніх вогнищах енцефалолілізу утворюють периваскулярні гліально-клітинні «вузлики», а фібрилоутворюючі астроцити формують вогнища периваскулярного замісного гліофіброзу.

Практичне значення отриманих результатів. В роботі вперше визначені анатомо-патогістологічні диференційні ознаки вторинного ураження КРЦ стовбура мозку різного генезу у померлих хворих на півкульові інсульти. Встановлено, що при повільно прогресуючій аксіальній внутрішньочерепній дислокації мозкових структур в ядрах КРЦ дорзальних відділів моста, а також в ядрах КРЦ довгастого мозку фоні ішемічно-дисциркуляторних розладів розвивається мозаїчно-вогнищевий некроз і апоптоз нейронів. У 65% хворих з півкульовою гематомою об'ємом більш ніж 75 см³ швидко розвивається транстеноторіальна дислокація мозку з субтотальною геморагічно-некротичною деструкцією ростральних відділів КРЦ в покрівлі середнього мозку і покривші верхньої третини моста із загибеллю 22,5% хворих на першій добі інсульту.

Вперше показано, що при ішемії гемодинамічного обкрадання у хворих на півкульові інсульти з супутньою ішемічною хворобою серця в ядрах КРЦ розвиваються поширені мозаїчно-вогнищеві ішемічні зміни нейронів і гліальних клітин без виразних дисциркуляторних розладів. Ангіоспастичні ушкодження КРЦ стовбура мозку в гострому періоді відрізняє фібриноїдний некроз стінок радіальних і нуклеарних стовбурних артерій, поява в ядрах КРЦ периваскулярних крововиливів і вогнищ ішемії, а також розвиток вазогенного набряку стовбура мозку. Протягом тижня у вогнищах ангіоспастичної ішемії формуються дрібні вогнища енцефалолілізу, що трансформуються у вогнища гліофіброзу; на місці периваскулярних крововиливів утворюються «лакуни» з наявністю гемосидерофагів.

Для клініко-анатомічного аналізу танатогенезу виділені клінічні симптоми вторинного стовбурного синдрому, а також значущі прояви ушкодження

стовбурного КРЦ: поглиблення коми, поява серцевих і дихальних аритмій, розвиток некоригованої артеріальної гіпотензії і нейрогенного набряку легенів. Показано, що при півкульових інсультах, ускладнених вторинним стовбурним синдромом з ураженням структур КРЦ, гострий інтерстиціально-альвеолярний набряк легенів в 12,08% спостережень трансформується в респіраторний дистрес-синдром, у 21,5% хворих на 4–8 добу розвивається пневмонія.

На підставі нових даних розроблені і видані методичні рекомендації: «Сучасні принципи патологоанатомічної діагностики гострих порушень мозкового кровообігу», в яких викладений оптимальний спосіб патологоанатомічного дослідження і гістологічної діагностики уражень стовбура мозку у померлих хворих на мозковий інсульт. Практично важливі результати дисертаційної роботи впроваджені в роботу Державного патологоанатомічного Центру МОЗ України (м. Хмельницький); у Дніпропетровське, Запорізьке, Одеське і Полтавське обласні патологоанатомічні бюро; у патологоанатомічні відділення 6-ї міської лікарні м. Сімферополя, 3-ї лікарні і Жовтневої центральної районної лікарні м. Миколаєва. Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрах патологічної анатомії Дніпропетровської державної медичної академії, Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, Харківського національного медичного університету та Луганського державного медичного університету, а також на кафедрі патологічної анатомії та судової медицини з основами права Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок дисертанта. Ідея розробки і тема дисертації запропонована науковим консультантом д.мед.н., проф. Туманським В.О. Дисертаційна робота є самостійно виконаним дослідженням автора. Дисертант особисто визначив мету, завдання дослідження і методичний підхід до їх рішення, самостійно провів патологоанатомічні дослідження і клініко-морфологічний аналіз секційних спостережень, а також експериментальні дослідження на тваринах. Автором самостійно виконані патогістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, електронно-мікроскопічні, біофізичні і комп'ютерно-морфометричні дослідження, а також статистичний аналіз одержаних даних. Дисертант самостійно інтерпретував і систематизував отримані результати, написав всі розділи дисертації, сформулював висновки і практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи доповідались і обговорювались на 6-му Конгресі патологів України (Вінниця, 1998 р.), на Українській науково-практичній конференції з міжнародним представництвом «Сучасні аспекти патологічної анатомії і патофізіології центральної нервової системи» (Запоріжжя, 2002 р.), на Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні методи наукових досліджень в морфології» (Полтава, 2003 р.), на II Всеукраїнській морфологічній конференції «Карповські читання» (Дніпропетровськ, 2005 р.), на Українській конференції з міжнародним представництвом «Нейроендокринні і імунні механізми гомеостазу в нормі та патології» (Запоріжжя, 2005 р.), на Всеукраїнській конференції з міжнародним

представництвом «Критичні стани: патогенез, діагностика, сучасні методи лікування» (Запоріжжя, 2005 р.), на II з'їзді Російського товариства патологоанатомів (Москва, 2006 р.), на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні проблеми морфології» (Полтава, 2006 р.), на V Міжнародній конференції з функціональної нейроморфології «Колосовські читання – 2006» (Санкт-Петербург, 2006 р.), на VIII Міжнародному конгресі патологів України «Сучасні проблеми патологічної анатомії» (Полтава, 2008 р.), на V Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю (Запоріжжя, 2008 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 28 наукових робіт: з них 22 статті (21 стаття – в журналах, рекомендованих ВАК України, з яких 16 статей без співавторів), 5 тез в матеріалах всеукраїнських і російських науково-практичних конференцій, 1 методична рекомендація.

Об'єм і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 332 сторінках. Складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалу і методів дослідження, 4-х розділів власних досліджень, аналізу і обговорення отриманих результатів, а також висновків, практичних рекомендацій і списку з 559 використаних літературних джерел (з яких 241 кирилицею, 318 – латиницею). Текст дисертації викладений на 278 сторінках комп'ютерного друку. Робота ілюстрована 142 рисунками (123 мікрофотографії і електронограми, 16 графіків і діаграм, 3 схеми), а також 8 таблицями, які займають 54 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи досліджень. Проведений ретроспективний клініко-морфологічний аналіз ускладнень і причин смерті 1478 померлих хворих з півкульовими гематомами і інфарктами, ускладненими вторинним стовбурним синдромом в ангіоневрологічних центрах 6-ї клінічної лікарні м. Запоріжжя і Запорізької обласної клінічної лікарні з 1996 по 2007 рр. Із застосуванням комплексу морфологічних методів проведено детальне патологоанатомічне дослідження стовбура і півкуль головного мозку 467 померлих хворих віком від 30 до 87 років з півкульовим інсультом, ускладненим вторинним стовбурним синдромом (262 з півкульовою ВМПГ, 205 з ішемічним інфарктом півкулі мозку). 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 більш ніж 12 діб. При патологоанатомічному дослідженні вивчалися локалізація, розміри і патоморфологічні особливості півкульового інфаркту або крововиливу, прояви дислокації мозкових структур, ступінь виразності атеросклерозу і стенозу інтракраніальних артерій. Детально досліджувалися структури середнього мозку, ніжок мозку, моста (у верхній, середній і нижній третині), довгастого мозку, покриваючі перераховані структури м'які оболонки, а також кора поясної звини потиличних доль мозку і кора мигдаликів мозочка в зонах їх дислокації.

Ретроспективний аналіз неврологічної симптоматики вторинного стовбурного синдрому і кардіореспіраторних порушень проведений за консультативною

підтримкою д.мед.н., професора кафедри нервових хвороб ЗДМУ В.І. Дарія, за що автор виражає йому свою подяку. У цих же спостереженнях був проведений ретроспективний аналіз біохімічних даних.

В групі порівняння були досліджені півкулі і стовбур головного мозку 36 хворих, що не страждали на захворювання ЦНС і перенесли зупинку серця тривалістю від 1,5 до 20 хвилин та померли через 6 годин – 60 діб після реанімації.

В контрольних спостереженнях досліджувався стовбур головного мозку 20 хворих, що не страждали на захворювання центральної нервової системи та раптово померли від гострої коронарної недостатності.

Взаємозв'язок між порушеннями мозкового кровообігу і розвитком легеневої патології вивчений в 663 спостереженнях.

В експерименті моделювалася ВМПГ і церебральна ішемія на 65 білих щурах лінії Вістар обох статей, масою 150–200 г. Гостра ішемія головного мозку моделювалася шляхом двосторонньої перев'язки загальних сонних артерій під інгаляційним ефірним наркозом (20 щурів), внутрішньомозковий крововилив – шляхом введення в півкулю мозку аутокрові, заздалегідь узятій у щурів з сонної артерії (40 щурів). Кров вводилася через трепанаційний отвір в черепі в праву півкулю (тім'яно-потилична область) на глибину 3 мм, в об'ємі 0,02 мл. Тварини були забиті через 1, 3, 6, 12 годин і 1, 3, 6 і 9 діб від початку експерименту. Забій проводився шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом (5 мг/мл на фізіологічному розчині). Розрізи мозку проводилися з використанням відповідних топографічних координат (М.М. Курепина, 1981). В якості контрольної групи було використано 5 щурів. Дослідження на білих щурах проведені з урахуванням науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин і роботи з ними (Ю.М. Кожем'якін, 2002).

Для нейроморфологічного дослідження, після відповідної фіксації і заключення шматочків тканини, виготовляли серійні зрізи стовбура мозку на різних рівнях, які забарвлювали гематоксилином та еозином, тіоніном за Ніслем і галоціаніном за Ейнарсоном (для оцінки стану нейронів); за Крутшау (для оцінки стану мієлінізованих аксонів); за Малорі (для виявлення фібрину і документації гемокоагуляційних розладів); проводили імпрегнацію нейронів за Гольджі, імпрегнацію за Рамон-і-Кахалем і Ріо-Гортега (для виявлення гліальних клітин). За допомогою гістохімічних методик проведено виявлення $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ фази (Х. Лупа, 1980). В експерименті проведено гістохімічне виявлення ацетилхолінестерази (М. Karnovsky, L. Roots, 1964) і біогенних амінів (De la Torre, 1980).

Імуногістохімічне дослідження активованих CD45-R0 лімфоцитів проведено з використанням моноклональних антитіл проти CD45-R0-антигена і системи візуалізації LSAB 2 фірми «ДАКО» (Данія). Дослідження CD68-позитивних моноцитарних макрофагів і мікрогліоцитів проводили з використанням мічених пероксидазою моноклональних антитіл Mo a-Hu CD68 Macrophage (Clone PG-M1) і системи візуалізації DAKO EnVision+ фірми «ДАКО» (Данія).

Імуногістохімічне дослідження темпів проліферації клітин мозку проводилося у 15 щурів, яким після експериментального відтворення внутрішньомозкової гематоми протягом 3–6 діб щоденно однократно внутрішньоочеревинно вводили бромдезоксипуридин (5-Bromo-2'-deoxyuridine, фірми SIGMA-ALDRICH, Німеччина) на фізіологічному розчині з розрахунку 40 мг/кг маси тварини. Після нанесення блокуючої сироватки і інкубації з первинними антитілами проводилася їх візуалізація за допомогою наборів EnVision+ фірми «ДАКО» (Данія). Імуногістохімічне виявлення тих або інших антигенів проводили у відповідності з протоколами, детально описаними в інструкціях фірми-виготівника відповідних антитіл.

Електронно-мікроскопічне дослідження проводилося у 8 померлих хворих з півкульовою ВМПГ, 2 померлих хворих з півкульовим інфарктом і у 10 експериментальних тварин. Етапи обробки матеріалу для проведення електронно-мікроскопічного дослідження детально викладені у відповідному керівництві (Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перов, 1996). Ультратонкі зрізи вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-100 при прискорюючій напрузі 75 кВ.

Морфометричні дослідження проводилися з використанням комп'ютерної системи цифрового аналізу зображення KS 200 (Kontron Elektronik, Німеччина).

Кількість загальної води визначалася шляхом висушування кусочків тканини мозку (0,3–0,5 гр.) до постійної маси при температурі 105 ± 3 °C. Кількісне визначення вільної і зв'язаної рідини проводилося за допомогою об'ємно-ділятометричного методу (Р.А. Саханова, 1967). Для характеристики нейронного і судинного компонентів набряку були використані відповідні індекси, обчислені в умовних одиницях: індекс периваскулярного компоненту набряку – ПВО (відношення площі поперечного перетину судини до площі периваскулярного простору) і індекс перичелюлярного компоненту набряку – ПЦО (відношення площі поперечного перетину клітинного елемента до площі перичелюлярного простору).

Для визначення характеру судинної реакції – наявності спазму або вазопарезу обчислювався індекс Керногана – відношення товщини стінки до діаметру просвіту судини. Для виявлення кількісних зрушень в системі нейрон-нейроглія обчислювався гліальний індекс – відношення кількості гліальних клітин до нейронів на одиницю площі. Морфометричні дослідження проводилися з використанням морфометричної сітки зі сторонами 230x230мкм.

Одержані експериментальні дані обробляли на персональному комп'ютері за допомогою пакету прикладних і статистичних програм KS 200 (Kontron Elektronik, Німеччина, № ліц. 0200299), Excel 7.0 (Microsoft Corp., США) і Statistica 6.1 for Windows (№ ліц. AXXR712D833214FAN5). Обчислювалися значення середньої арифметичної (M), помилки ($\pm m$) для середніх величин, достовірність різниці даних порівнюваних параметрів в контрольних спостереженнях і при патологічних процесах визначали на підставі розрахунку коефіцієнта t (Ст'юдента) і визначення точності безпомилкового прогнозу (p). За достовірну мінімальну вірогідність відмінностей бралася $p < 0,05$. При встановленні взаємозв'язку між окремими характеристиками застосовувався

парний кореляційний аналіз з використанням можливостей програми Statistica 6.1. Графічна обробка матеріалів була виконана за допомогою пакету прикладних програм Excel.

Результати дослідження та їх обговорення. Вивчення динаміки морфологічних змін в КРЦ стовбура головного мозку показало відсутність однорідності змін в різних ядрах і топографічних рівнях стовбура мозку при півкульових інсультах, ускладнених ВСС, що пов'язано з впливом різних факторів патогенезу (зниження активності мембранного транспорту, руйнування провідних шляхів і синаптичних зв'язків, порушення медіаторного обміну), співвідношення і значущість яких були неоднаковими у кожному конкретному випадку. При цьому у більшості померлих хворих не спостерігалось тотального руйнування ядер КРЦ стовбура мозку. Домінуючими змінами були або селективна загибель окремих нейронів з їх «випадінням» і порушенням нормальної цитоархітектоніки уражених відділів стовбура, або розвиток вогнищ периваскулярного енцефалолізу з руйнуванням нервової тканини, що оточує мікросудини, при анатомічному збереженні стовбура мозку.

При ускладнених інсультах з об'ємом півкульового вогнища більш ніж 100 см³ в парабрахіальних ядрах, нейрони яких беруть участь в регуляції дихального ритму (N.L. Chamberlin 2004), в 100% спостережень реєструвалися зворотні і незворотні патоморфологічні зміни. До зворотних клітинних змін відносили: набрякання нейронів з незначними, або помірними ознаками вакуолізації цитоплазми, гіперхроматоз і гомогенізацію цитоплазми при збереженні структури ядра. Незворотно змінені нейрони були представлені гіперхромними клітинами з невиразною структурою ядра, слабо офарбовані зі значною вакуолізацією і нечіткими, розмитими контурами, або клітини з еозинофільною цитоплазмою, зменшеною площею поперечного перетину і пікнотичним ядром.

Через 1–2 доби від початку захворювання щільність нейронів знижувалася на 8,7%. Через 1 добу після розвитку ІІІ нейрони із збереженою гістоструктурою складали 43,9%, нейрони з різним ступенем гіперхроматозу – 17,09%, вакуолізовані – 25,38%, в 13,61% нейронів реєструвалися незворотні зміни.

При електронній мікроскопії в структурі нейронів з мінімальними змінами спостерігалось різке зростання в каріоплазмі електроннощільних перихроматинових гранул, збільшувалася кількість полів інтерхроматинових гранул і кількість компактного хроматину. Виявлялося набрякання і фрагментація цистерн зернистої ендоплазматичної сітки з дисоціацією рибосом. У нейронах із виразними змінами виявлялася агрегація гранулярних рибонуклеопротейдів в конгломерати, локалізованих переважно біля каріолеми.

Нейрони з грубими деструктивними змінами характеризувалися накопиченням гетерохроматину в ядрі, конденсацією і маргинацією хроматину, глибокими інвагінаціями каріолеми. В цитоплазмі клітин визначалися набряклі мітохондрії з фрагментацією крист, відмічався осередковий розпад полірибосом в цитоплазмі і внутрішньоядерних інвагінаціях, що відображало незворотність ушкодження ядерно-цитоплазматичного транспорту і біосинтетичних процесів в ішемічних нейронах. Загиблі клітини характеризувалися тотальним

хроматолізом або гомогенізацією цитоплазми (залежно від превалювання процесів лізису або коагуляції).

Через 3 доби зміни на території парабрахіальних ядер залежали виключно від об'ємів первинного півкульового вогнища, виразності і швидкості розвитку дислокації. При півкульових вогнищах об'ємом 30–50 см³ щільність нейронів в ядрі була зниженою на 1,8% на стороні півкульового вогнища. Нейрони зі збереженою гістоструктурою складала 22,92%, кількість нейронів з гіперхроматозом складала 34,85%, вакуолізованих нейронів – до 18,11%, незворотно змінених нейронів – до 22–24%.

При об'ємах півкульових вогнищ 100 см³ і більше щільність нейронів в ядрі була зниженою на 18,8%, площа поперечного перетину нейронів знижувалася на 8,75%. Максимальне зниження кількості нейронів реєструвалось на 3–6 добі захворювання. При цьому, на фоні зниження щільності нейронів в ядрі на 8%, кількість нейронів з незворотними змінами складала 21,75% (на 6 добу). Кількість нейронів зі збереженою гістоструктурою складала 18,8%, гіперхромних – 38,62%.

При незначних півкульових вогнищах і відсутності макроанатомічних змін в стовбурі мозку, у віддалені терміни захворювання (більш ніж 12 діб) щільність нейронів в парабрахіальних ядрах була зниженою на 8,5%, проте більш ніж в 50% клітин спостерігалися ішемічні зміни різного ступеня виразності.

Зміни в області блакитної плями при ускладнених півкульових ВМПГ у померлих протягом 1–2 доби від початку захворювання були значно виразними на стороні гематоми. При ВМПГ об'ємом до 75 см³ судинно-дисциркуляторні розлади переважали над клітинними змінами. В цей термін близько 50% нейронів зберігало нормальну гістоструктуру. Кількість гіперхромних нейронів складала 22,09%, вакуолізованих – 20%, незворотно змінених нейронів – 8,34%. На 3 добі від початку захворювання в 26,66% випадків відзначались двосторонні ураження. У 20,37% нейронів реєструвались гідропічні зміни з переважанням вакуолізації ядер над ступенем цитоплазматичного набряку. Площа поперечного перетину нейронів блакитної плями була збільшеною в середньому на 21,92%.

При півкульових ВМПГ об'ємом більш ніж 100 см³ у померлих через 1 добу від початку захворювання відзначалось збільшення площі поперечного перетину нейронів в середньому на 14,2%. У вакуолізованих нейронах спостерігалось зменшення площі, яку займало компактне скупчення нейромеланіну, в середньому на 25–34%. В гіперхромних клітинах гранули нейромеланіну заповнювали 60–70% площі поперечного перетину. Враховуючи дані, що нейромеланін формується з цитозольних катехоламінів, які не акумулюються транспортними системами в синаптичні везикули (C.L. Liang, O. Nelson, U. Yazdani et al., 2004), збільшення його площі відображало порушення внутрішньоклітинного транспорту катехоламінів.

Через 12–15 діб і в більш пізні терміни зареєстровано зменшення кількості нейронів на 28,5%. Кількість нормохромних нейронів складала 40,04%, гіперхромних – 35,9%, вакуолізованих – 11,61%, гіперхромних з незворотними змінами – 12,45%.

Морфологічні зміни в нейронах латеральних ретикулярних ядер також залежали від об'єму первинного вогнища, виразності набряку мозку і дислокаційних ушкоджень. Кількість клітин з малозміненою структурою у померлих через 1 добу складала 52,1%, гіперхромних не зморщених нейронів – 20,85%, вакуолізованих клітин – 21,3%, незворотно змінених нейронів – до 5,75%. Через 3 доби кількість гіперхромних нейронів зростала до 29,75%, нейронів з незворотними змінами – до 15,58%. Кількість нормохромних і вакуолізованих нейронів складала відповідно 34,66% і 20%. Через 6 діб в ділянках зі збереженою гемомікроциркуляцією кількість нормохромних нейронів складала 33,14%, гіперхромних – 33,21%, вакуолізованих – 19,67%, незворотно змінених – 12,98%. У померлих через 9–12 діб і більше, кількість вакуолізованих і незворотно змінених клітин зменшувалась. Значення ЯЦВ через 1 і 3 доби зменшувалося на 17,24%, через 5 діб – на 31,03%, через 12 діб і в більш пізні терміни – на 3,44%.

Клініко-патологоанатомічний аналіз показав, що у померлих хворих з першої доби від початку захворювання при значних півкульових вогнищах із швидким розвитком дислокаційного синдрому 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 довгастого мозку. Якщо тривалість життя хворих перевищувала 1–2 доби, то на території респіраторних ядер виявлявся мозаїчно розповсюджений ішемічний селективний некроз і апоптоз нейронів.

При об'ємі ПІ до 75 см³ руйнувалися тільки окремі нейрони, переважно шляхом коагуляційного некрозу. Кількість нейронів через 3 доби від початку захворювання на одиницю площі було зниженим в ядрі одиночного шляху (ЯОШ) на 5,5%, у подвійному ядрі – на 2,5%. Зниження щільності нейронів корелювало з об'ємом півкульового вогнища, виразністю клінічних проявів ВСС і ступенем порушення кардіореспіраторних функцій ($r=0,61$; $p<0,001$). Коефіцієнт кореляції між відсотком випадіння нейронів і виразністю кардіореспіраторних розладів вказував на наявність позитивного середнього ступеня тісноти зв'язку між цими процесами ($r=0,59\pm 0,05$; $p<0,001$).

При об'ємі вогнища більш ніж 150 см³ щільність нейронів в ядрах була зниженою відповідно на 21,8% і 11,5%. В групі померлих через 6 діб щільність нейронів в ЯОШ знижувалась на 4,25%; кількість вакуолізованих нейронів складала 25,65%, незворотно змінених нейронів – 15,55%. У подвійному ядрі домінували гіперхромні нейрони (35,8%). Кількість незворотно змінених нейронів складала 12,6%. Через 9 діб кількість збережених нейронів в ЯОШ складала 30,1%, гіперхромних нейронів – 32,05%, вакуолізованих – 24,63%, незворотно змінених – 13,22%. Через 12 діб і більше від початку захворювання кількість збережених нейронів складала 50,73%, гіперхромних нейронів – 25%, вакуолізованих – 13,36%, незворотно змінених – 10,91%.

На території хемочутливих зон вентролатеральної поверхні довгастого мозку макроанатомічні прояви ВСС були незначними, навіть при значному ступені

виразності компресійно-ішемічних ушкоджень в стовбурі мозку. Для нейронів цих зон набрякові зміни не були характерними.

У розвитку незворотних змін нейронів ядра блукаючого нерва, разом з компресійною ішемією, важливу роль відіграла оклюзійна гідроцефалія зі значним підвищенням лікворного тиску в 4 шлуночку. Значення останнього фактора мало вирішальне значення у формуванні незворотних змін при прориві крові або некротичних мас в шлуночки мозку з тампонадою порожнини 4 шлуночка.

При ВМПГ через 1–2 доби було відмічено зниження щільності клітин в 100 мкм² на 22,8% порівняно з контрольними показниками; при інфарктах мозку – на 14,32%. ЯЦВ в більшості нейронів було зниженим на 22–25,5%. Кількість збережених нейронів складала 46,25%, гіперхромних – 21,8%, вакуолізованих – 24,55%, незворотно змінених – 7,4%. У померлих хворих на 3 і 6 добі захворювання кількість нейронів, які зберігали нормальну гістоструктуру, складала відповідно 22,2% і 16,5%, кількість гіперхромних нейронів – 28,5% і 36,2%, вакуолізованих – 27% і 25,1%, нейрони з незворотними змінами складали відповідно 22,3% і 22,2%. ЯЦВ було зниженим при ВМПГ та інфарктах на 16,5% і 12,3% відповідно. В цей термін формувалися поширені коагуляційні некрози окремих нейронів. У померлих через 9 діб кількість збережених нейронів складала 23,17%, гіперхромних – 35,7%, вакуолізованих – 24,05%, незворотно змінених – 17,08%. Через 12 діб і в більш пізні терміни захворювання щільність клітин знижувалася на 2,01%. Показники ЯЦВ в нейронах були зниженими на 35–40%. Кількість збережених нейронів в цей термін було 45,89%, гіперхромних – 25,89%, вакуолізованих – 14,57%, незворотно змінених – 13,65%.

При електронній мікроскопії в дорзальних ядрах блукаючого нерва у експериментальних шурів з гострою тотальною ішемією мозку з летальним наслідком, у порівнянні з контролем і гострою ішемією мозку без летального наслідку, реєструвалася розповсюджена деструкція і роз'єднання синаптичних контактів (аксо-дендритних, аксо-аксональних, аксо-соматичних) в поєднанні з фокальним руйнуванням мієлінових оболонки з оголенням і деструкцією аксонів та мозаїчним руйнуванням набряклих астроцитів.

Вивчення змін в ядрах КРЦ показало, що максимальна кількість незворотно змінених нейронів реєструвалася через 3 і 6 діб від початку мозкового інсульту; при цьому зниження кількості нейронів, з урахуванням клітинного «випадіння», в ці терміни перевищувало $\frac{1}{3}$, що є ознакою тяжкого ушкодження ядер КРЦ і морфологічною основою недостатності функціональної системи забезпечення кардіореспіраторних функцій.

Починаючи з 9 доби захворювання в багатьох нейронах кардіореспіраторних ядер довгастого мозку і моста відзначалися також ознаки репаративних процесів зі збільшенням кількості ядерних пор і структур ендоплазматичної сітки. На мембранах сітки спостерігалася значна кількість рибосом і вогнищеві скупчення полісом. Значно збільшувалися цистерни апарату Гольджі з проліферацією його везикул, визначалась велика кількість гіпертрофованих мітохондрій. В ядрах

нейронів на фоні підвищеної осміофілії практично не зустрічалося компактних скупчень конденсованого хроматину.

На відміну від ускладнених інсультів, у померлих хворих, що перенесли системну зупинку кровообігу, відзначалося дифузне ураження структур КРЦ з переважним розвитком селективно-нейронних некрозів внаслідок ішемічно-реперфузійних ушкоджень або внаслідок невідновлення кровотоку в окремих капілярах. Селективні некрози нейронів, як правило, були розподіленими по всій довжині стовбура і не мали визначеної приналежності до певного судинного басейну.

Руйнування мієлінових волокон в стовбурі мозку при ускладнених інсультах достовірно виявлялося з 5–8 доби і в більш пізні терміни від початку захворювання. Руйнування частіше носило вогнищевий характер і виникало на фоні спонгіозного стану. Топографія вогнищ руйнування визначалася характером дислокаційного процесу і персистуючими набряковими змінами, що охоплювали басейни різних внутрішньостовбурних судин. У більш пізні терміни (14–18 діб) в стовбурі зустрічалися «старі» і більш свіжі ділянки демієлінізації з безліччю дрібних гранул дегенеруючого мієліну на фоні набрякових змін, що було пов'язано з рецидивуючими мікроциркуляторними розладами, особливо у хворих з поєднаною тяжкою серцевою патологією. Ультраструктурно руйнування мієліну характеризувалося наявністю дистрофічної аксонопатії із залученням переважно осьового циліндра зі зменшенням його діаметру без порушень з боку мієлінових оболонок, або переважаючим ураженням мієлінових оболонок з відкладенням електронно-щільного дрібногранулярного і везикулярного матеріалу в мієлінових оболонках, появою багатоканальних кіст різної величини між ламелами мієліну і осьовим циліндром волокна. Ознаки проліферативно-компенсаторних змін в мієлінових волокнах реєструвались в результаті зворотних стовбурних ушкоджень на 7–9 добу захворювання, що виявлялося потовщенням мієлінової оболонки, великою кількістю органел в аксоплазмі, гіпертрофією і гіперплазією мітохондрій.

Клітинні зміни і порушення нервових провідників на території КРЦ супроводжувалися зміною активності нейромедіаторів. Після експериментальної ВМПГ через 12 годин в стовбурі мозку спостерігалось різке ослаблення інтенсивності забарвлення на АХЕ в нейронах і нервових волокнах; у меншій мірі зниження активності ферменту зачіпало судинно-капілярну мережу. Раннє відновлення інтенсивності забарвлення спостерігалось в стінках мікросудин, а також в ретикулярних нейронах моста і довгастого мозку. При сприятливому перебігу і повному відновленні неврологічного статусу експериментальних тварин через 3 доби інтенсивність забарвлення на АХЕ в стовбурі мозку підвищувалась до початкового рівня, а на території деяких ретикулярних ядер щільність забарвлення, за даними денситометричних вимірювань, на 10–12% перевищувала відповідний показник в контрольних спостереженнях. На 6 добу в деяких кардіореспіраторних нейронах ретикулярної формації відмічалось збільшення інтенсивності забарвлення на 23,5–25% порівняно з контрольними спостереженнями.

З перших годин після експериментальної ВМПГ у всіх відділах стовбура мозку також знижувалася інтенсивність люмінесценції біогенних амінів. Серед топографічно позначених груп моноамінергічних нейронів, значно зменшувалося світіння в нейронах дорзальної поверхні стовбура мозку, а в навколишній тканині, де світіння обумовлюється проходженням моноамінергічних терміналей, воно порівнювалося з фоновим. Порушення медіаторного обміну в стовбурі мозку було прямо пропорційним ступеню виразності ушкодження синаптичного апарату. Ультраструктурно в аксонних терміналях була значно зниженою кількість синаптичних везикул, що відображало порушення синтезу медіатора в нейронах. В частині пресинаптичних відростків відмічалася агрегація і склеювання синаптичних везикул між собою та дистанціювання таких агрегатів від активної зони синапса. Зустрічалися аксонні терміналі зі збільшеною кількістю синаптичних везикул, рівномірно розподілених по аксоплазмі без формування скупчень біля мембрани. Діапазон виразності морфологічних змін синаптичного апарату коливався у великих межах – від явно дегенеруючих змін до інтактних форм. При сприятливому перебігу захворювання, на 4–6 добу в експерименті відмічались прогресивні зрушення у вигляді гіпертрофії і гіперплазії аксонних терміналей, збільшення числа аксошипових зв'язків.

Гліальна реакція на території ядер КРЦ достовірно виявлялася в ділянках з різним ступенем тяжкості мікроциркуляторних розладів. Виразні ішемічно-компресійні ушкодження на території КРЦ призводили до загибелі нейронів протягом 1–2 діб від початку захворювання без помітної реакції гліального компоненту. Через 3–4 доби у вогнищах повних некрозів спостерігалася загибель і гліальних клітин шляхом каріоцитолізу. Щільність гліоцитів в кадіореспіраторних ядрах моста знижувалася на 5–8,5% порівняно з контрольними спостереженнями. В зонах, прилеглих до вогнищевих некрозів, на фоні виразних набрякових змін відбувалася проліферація «тучних» астроцитів Нісля. Менш виразні дисциркуляторні розлади на території ядер КРЦ супроводжувалися більш виразною гліальною реакцією, у вигляді збільшення сателітних гліоцитів і показників гліального індексу, яка відображала адаптивні зміни в ранні терміни і процеси організації у віддалені періоди захворювання. В мосту і довгастому мозку зростала площа поперечного перетину ядер астроцитів (через 6 годин після обширних півкульових інсультів) на 18,38% порівняно з контрольними спостереженнями, через 1,5 діб – на 30,74%, через 5 діб – на 20,28%. Гліальна реакція була більш виразною поруч з частково пошкодженими дрібними і середньої величини нейронами з площею поперечного перетину до 350–400 мкм². Навколо крупних нейронів, зокрема, навколо нейронів блакитної плями та гігантоклітинного ядра, збільшення сателітних гліоцитів було незначним, або взагалі не спостерігалася. На 6 добу інсульту кількість оточених гліоцитами нейронів в гігантоклітинних ядрах ретикулярної формації зростало в 2,61 рази, на 12 добу кількість таких нейронів в дрібноклітинних ядрах зростала в 3,16 рази. При півкульових ВМПГ об'ємом до 50–100 мкм² з помірними мікроциркуляторними розладами 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 складали відповідно 8,4, 8,7 і 8,6. Коефіцієнт кореляції між ступенем «випадіння» нейронів в латеральному ретикулярному ядрі і виразністю гліальної реакції вказував на наявність середнього ступеня тісноти негативного зв'язку між цими процесами ($r=-0,58\pm 0,05$; $p<0,001$). При виразних дислокаційних і мікроциркуляторних розладах змінювалося співвідношення основних форм гліальних клітин зі збільшенням кількості астроцитів з 23% (в контрольних спостереженнях) до 47%, при цьому до 80% астроцитів мали типову морфологію «гучних» астроцитів Нісля.

Наряду активацією гліоцитів на території ядер КРЦ через 5–7 діб після розвитку ГПМК в колі судин відмічалось скупчення значної кількості CD45-R0-позитивних клітин. Велика кількість мічених CD45-R0-позитивних клітин розташовувалася безпосередньо в ділянках некрозів і в краях дрібних постнекротичних кіст. ПГХ з використанням антитіл до CD68 виявила значну активацію мікрогліоцитів і моноцитарних макрофагів протягом першого-другого тижня і в більш пізні терміни у дрібних вогнищах енцефалолізісу з формуванням периваскулярних порожнин – «криблор». У такі вогнища мігрували астроцити, які формували навколо облітерованих судин вогнища замісного гліофіброзу. При незначних компресійно-ішемічних ушкодженнях макрофаги, спільно з астроцитами і олігодендроцитами, формували гліально-клітинні «вузлики», що розташовувалися периваскулярно і в оточенні незворотно змінених нейронів з ознаками коагуляції.

При модельованій ВМПГ через 3 доби відмічалось слабке або помірне і нерівномірне включення бромдезоксирідину (BrdU) в гліоцити стовбура мозку. Більш інтенсивно маркувались клітини зі збереженою структурою в добре перфузованих ділянках стовбура. Включення BrdU було більш інтенсивним через 7 діб в гліоцитах, що формували гліальні вузлики навколо нейронів з виразними ішемічними ушкодженнями і в ендотеліальних клітинах дрібних артерій.

У померлих з ГПМК, ускладненими вторинним стовбурним синдромом, через 1–3 доби було відмічено ослаблення активності АТФази, незалежно від величини і локалізації ішемічно-компресійних ушкоджень. У померлих з об'ємом півкульових вогнищ більш ніж 50 см^3 , за відсутності макроанатомічних змін в стовбурі, переважно в нейронах, відмічалось незначне зменшення активності ферменту. При значних півкульових вогнищах активність ферменту різко знижувалася, поблизу пограничних зон неповних некрозів виявлялася виразна проліферація всіх видів глії, яка корелювала із ступенем активності АТФази (коефіцієнт кореляції $r=+0,54\pm 0,05$; $p<0,01$).

Явища набряку в стовбурі мозку при півкульових інсультах, ускладнених вторинним стовбурним синдромом, були більш виразними, ніж у корі і в білій речовині, перевищуючи контрольні показники на 4,02% (у корі відмічалось зниження загальної води на 0,68%, в білій речовині – підвищення на 1,03%). Набряку в стовбурі мозку сприяло підвищення лікворного тиску, що призводило до надмірної гідратації перивентрикулярних зон на глибину 250–300 мкм.

Набрякові зміни частіше домінували в дорзальних і латеральних відділах стовбура, в басейнах передньої і заднього хоріоїдальної артерії мозочка.

В ранні терміни (1–2 доби) після ускладнених інсультів в стовбурі мозку домінували цитотоксичні механізми набряку з перерозподілом позаклітинної рідини всередину клітин (вміст внутрішньоклітинної рідини збільшувався в 1,8–2,5 рази), без статистично значущої зміни вмісту загальної води в стовбурі мозку відносно прийнятої норми. Надалі приєднувався вазогенний набряк, який мав тенденцію до наростання при більш значних об'ємах первинного півкульового вогнища і вторинних розладах мікроциркуляції. При об'ємах первинного півкульового вогнища до 50 см³ на 6 добу вазогенний компонент набряку зменшувався, але зберігався перичелюлярний компонент набряку. У більш пізні терміни поява вторинних мікроциркуляторних розладів, вогнищ повних і неповних некрозів у стовбурі призводило до наростання переважно вазогенного набряку, зі зниженням індексу периваскулярного компоненту набряку більш ніж на 60%.

В гострому періоді мозкових інсультів з розвитком вторинного СС на території КРЦ стовбура мозку морфологічні зміни дебютували розвитком мікроциркуляторних розладів, виникнення яких передувало розвитку видимих ушкоджень основних ядерних утворень КРЦ. Вторинні судинні зміни в стовбурі мали переважно артеріальний генез. При каудально-аксіальній дислокації стовбура мозку і мозочка в шийно-дуральну воронку відмічалася ішемія в басейні радіальних і нуклеарних гілок хребетних і базиллярної артерій. Порушення кровообігу в парамедіанних артеріях призводило до вторинної ішемії, яка тотально охоплювала довгастий мозок і дві каудальні третини моста. При закритті парамедіанних гілок основної артерії на рівні моста мозку, незалежно у верхньому або нижньому його відділі, у померлих хворих прижиттєво на фоні пригнічення свідомості реєструвалися порушення дихання і артеріального тиску.

Значна ішемія супроводжувалася розширенням артеріол і капілярів зі стазом крові, сладжуванням і агрегацією формених елементів. При півкульових інсультах об'ємом більш 50–70 см³, на території ядер КРЦ, в дрібних артеріолах діаметром 20–25 мкм 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. По мірі наростання дислокаційно-компресійних процесів судини заповнювалися еритроцитами, а надалі плазмою крові без формених елементів, що було характерним морфологічним критерієм, який відображав тяжкість гемоциркуляторних розладів.

При розвитку асиметричної аксіально-каудальної дислокації у всіх судинах діаметром 30–100 мкм розвивалася вазодилатація. У ранні терміни інсультів (1–2 доба) розширення судинної мережі реєструвалося навколо вогнищевих крововиливів і в ділянках компресійної ішемії. Значне розширення було виразним в гострому періоді захворювання у дрібних артеріях діаметром 30–50 мкм. Показник індексу Керногана (ІК) для судин діаметром до 50 мкм у

померлих протягом 1 доби від початку захворювання був знижений в 1,3 рази, через 2–3 доби – в 1,2 рази. Зазначені зміни свідчили про розширення просвіту мікросудин.

З боку судин м'якої мозкової оболонки був відмічений спазм із збільшенням ІК протягом 1 доби після розвитку ускладнених півкульових крововиливів в судинах діаметром більш ніж 100 мкм в 1,5 рази, в судинах діаметром 50–100 мкм – в 1,47 рази, для судин до 50 мкм – в 2.09 рази. Більш виразний спазм судин відмічався у випадках більш поширених півкульових ВМПГ з проривом крові в шлуночки мозку і в підоболонкові простори. Спазм судин призводив до значного утруднення кровотоку аж до повного його припинення. При цьому на базальній поверхні стовбура нерідко виявлялися спалі знекровлені субарахноїдальні сегменти радіальних гілок хребетних і базиллярної артерій. Окрім цього, тривалий спазм з пошкодженням ендотелію призводив до ініціації гемокоагуляційних розладів. Вказані зміни сприяли ангіоспастично-ішемічному пошкодженню стовбурного КРЦ.

У померлих хворих в більш пізні терміни від початку захворювання (більш ніж 12–15 діб) в стовбурі мозку на території кардіо-респіраторних ядер часто зустрічалися судини, розташовані у вигляді тяжів з облітерацією просвіту, атрофією та зникненням ендотеліоцитів. Редукція капілярної мережі призводила до появи ділянок клітинного запустіння різної поширеності.

Ангіоспастичні пошкодження КРЦ також виникали при рецидиві гіпертонічного кризу у хворих на мозковий інсульт. Вони зазвичай були розподілені по всій площі стовбура. Тривалий спазм внутрішньостовбурних артеріол під час гіпертонічного кризу сприяв розвитку фібриноїдного некрозу судинних стінок радіальних і нуклеарних артеріол. По периферії таких артеріол ресструвалися периваскулярні крововиливи, порожнини тяжкого вазогенного набряку і вогнища ішемії, скупчення гемосидерофагів, що свідчили про повторні крововиливи в цих зонах. В подальшому вогнища ангіоспастичної ішемії нервової тканини у хворих трансформувалися в дрібні вогнища енцефалолілізу з руйнуванням нейронів і подальшим вогнищевим гліофіброзом. Переважно в ядерних утвореннях моста на місці периваскулярних дрібних крововиливів навколо дрібних артеріол формувалися дрібні порожнини з наявністю гемосидерофагів – так звані «лакуни».

В стовбурі мозку при ускладнених півкульових інсультах були поширені гемокоагуляційні розлади у вигляді мікротромбоутворення, формування в судинах фібринових глобул. При електронній мікроскопії в зонах виразних дислокаційно-компресійних ушкоджень в мікросудинах відмічалось нерівномірне потовщення по периметру і розпушування базальних мембран, яке надалі часто закінчувалося їх лізісом.

Виразність морфофункціональних змін в стовбурі мозку у хворих з інсультами півкульової локалізації залежали від темпів розвитку і характеру дислокаційних порушень. Значна дислокація мозкових структур супроводжувалася або ішемією стовбура, або вторинними геморагіями, або поєднанням геморагій і компресійної ішемії.

Клініко-патологоанатомічний аналіз показав, що у хворих при півкульовій ВМПГ об'ємом більш ніж 75 см^3 в 65% спостережень реєструвалося транстеноторіальне вклинення. При цьому в покрівлі середнього мозку і покришці верхньої третини моста відмічалися вторинні геморагічно-некротичні зміни, які охоплювали субвентрикулярні відділи верхньої третини дна 4-го шлуночка, ядра дихального центру, блакитної плями і ретикулярної формації. Вторинні порушення кровообігу з вогнищами ішемії і крововиливами були більш виразними в басейні задньої хоріоїдальної артерії (у 54% спостережень). Розлади кровообігу в басейнах верхньої артерії мозочка і задньої мозкової артерії зустрічалися в 48% і 32% спостережень відповідно, в басейні парамедіанних гілок базиллярної артерії – в 15–20 % спостережень.

Півкульові ВМПГ об'ємом більш ніж 75 см^3 , що супроводжувалися проривом в шлуночкову систему мозку, і обширні інфаркти часто ускладнювалися крововиливами в покришці і основі моста, крововиливами в ніжці мозку на однойменній стороні, що відмічалися у 67% померлих хворих.

При об'ємах півкульових вогнищ до $50\text{--}70 \text{ см}^2$ визначалися дрібнокрапкові і обмежені зливні крововиливи в субвентрикулярних відділах 4 шлуночка. На рівні довгастого мозку обумовлені дислокацією зміни були більш дифузними, вони спостерігалися як в дорзальних, так і у вентральних відділах і носили характер ішемічно-компресійних без геморагічних проявів. У верхній третині довгастого мозку вторинні крововиливи реєструвалися тільки в 9% спостережень.

Гострі ішемічні зміни і розлади мікроциркуляції в порядку зменшення їх виразності реєструвалися в дорзальних ядрах блукаючих нервів, в нейронах ядра під'язикового нерва, ядрі одиночного шляху, ростральній частині подвійного ядра, ретикулярних ядрах – *nucl. gigantocellularis, magnocellularis, paramedianus, parvocellularis*.

У 15% спостережень у померлих хворих з обширними півкульовими крововиливами, або інфарктами в стовбурі мозку реєструвалися крововиливи, які локалізувалися переважно в центральних і медіальних відділах моста на всьому його протязі, доходячи до ростральних відділів довгастого мозку. У таких спостереженнях незворотні зміни охоплювали значну частину ретикулярних ядер – *nucl. reticularis gigantocellularis, parvocellularis* і інших ядер моста.

При значному об'ємі первинного півкульового вогнища в умовах швидкопрогресуючої дислокації стовбура мозку і мозочка в шийно-дуральну воронку в першу добу захворювання виявлявся мозаїчно розповсюджений ішемічний селективний некроз і апоптоз нейронів ядер КРЦ, локалізованих в дорзальних і вентральних відділах довгастого мозку, а також каудальних двох третинах моста. Виразні тканево-некротичні зміни в цих відділах не відмічались, зважаючи на малу тривалість життя таких хворих. По мірі прогресування дислокаційного синдрому виникаюча селективність клітинної загибелі, яка виявлялася зниженням кількості нейронів і щільності їх розташування в ядерних утвореннях, змінювалася прогресуючим розвитком вогнищ повного некрозу.

З урахуванням типу і темпу прогресії первинного півкульового вогнища можна прогнозувати особливості вторинного пошкодження КРЦ: при прогресії і збільшенні об'єму півкульового ішемічного інфаркту розвивається ішемічне пошкодження КРЦ стовбура мозку, при швидкій прогресії і збільшенні об'єму півкульової ВМПГ виникає транстеноторіальна дислокація мозку з крововиливами в ядра дихального центру, блакитної плями і ретикулярної формації верхньої третини моста. При прориві крові в субарахноїдальний простір, розвивається ангіоспастичне-ішемічне пошкодження стовбурного КРЦ.

У групі померлих хворих з ПІ останній часто розвивався на фоні морфологічно документованої підгострої або хронічної ішемічної дисциркуляторної енцефалопатії. В таких випадках важливу роль у розвитку вторинного ішемічно-некротичного СС і поразки КРЦ грала вторинна ішемія гемодинамічного обкрадання. Її важлива роль в патогенезі ураження нейронів КРЦ відзначена у хворих з ішемічною хворобою серця і при рецидивуючих зниженнях системного артеріального тиску кардіального генезу. При ішемії гемодинамічного обкрадання відмічались поширені по всій довжині стовбура мозаїчно-осередкові ішемічні зміни нейронів і гліальних клітин без виразних дисциркуляторних розладів.

При дислокаційно-компресійному ураженні стовбура мозку в клінічних проявах у хворих реєструвалися симптоми ушкодження певних рівнів мозкового стовбура з розвитком мезенцефального, понтинного і бульбарного синдромів, а також симптоми, обумовлені багаторівневою поразкою стовбура. При обширних півкульових вогнищах у хворих реєструвалися симптоми ураження пірамідних шляхів, ушкодження чутливих провідників і ядер черепно-мозкових нервів, а також загрозові для життя порушення функції кардіо-респіраторного центру стовбура.

При несприятливому перебігу півкульового мозкового інсульту, що виникав у 65% хворих при значних півкульових вогнищах, повна класична клінічна картина вторинного СС виявлялася з перших годин після початку захворювання.

При розвитку дислокаційно-диенцефального синдрому в клінічній симптоматиці реєструвалися порушення дихання у вигляді центральної неврогенної гіпервентиляції або дихання Чейн-Стокса. Морфологічні зміни обмежувалися мікроциркуляторними розладами без ішемічно-геморагічних вогнищ, а об'єм півкульового вогнища не перевищував 30–50 см³.

Поволі прогресуючий середньостовбурний синдром у хворих призводив до виразних порушень свідомості аж до глибокої коми, розладів дихання. При прогресуванні дислокації у хворих відмічалась стійка гіпервентиляція, рідше – дихання типу Чейн-Стокса.

У померлих хворих з вторинним нижньостовбурним синдромом клінічно спостерігалися загально мозкові і вогнищеві порушення, що відображали ураження нижньостовбурних і бульбарних утворень. Гіпервентиляція змінювалася більш регулярним диханням, проте на фоні нормального або прискореного з меншою глибиною ритму дихання реєструвалися епізоди короточасного апное.

При розгорненій картині нижньостовбурного синдрому з клінікою ураження ядер черепно-мозкових нервів зустрічалося дихання агонального типу.

Швидка дислокація півкуль, базальних відділів мозку і стовбура характеризувалася симптомами одночасного ураження всіх рівнів стовбура – мезенцефального, понтинного і бульбарного, без будь-яких переваг виразності клінічної симптоматики одного рівня над іншим. В таких спостереженнях відмічалось сповільнене, нерегулярне дихання, аж до його зупинки. Незначні за об'ємом півкульові інсульти супроводжувалися поволі наростаючою, або маловиразною дислокацією півкуль і базальних відділів мозку з симптомами переважного ураження певних рівнів стовбура мозку.

Клінічно для вторинних стовбурних крововиливів були характерними симптоми ураження декількох рівнів стовбура, висока вірогідність дихальних аритмій, виникнення апное, а також раннього розвитку нейрогенного набряку легенів і РДСД. Для вторинної ішемії стовбура було характерним монорівневе ураження стовбура і, частіше, відсутність симптомів ураження КРЦ. Проте при прогресуванні вторинного СС клінічна симптоматика вторинних крововиливів і вторинної стовбурної ішемії стиралася.

Оглядовий ретроспективний аналіз клінічних і біохімічних даних показав, що у всіх хворих (100%) прогресування ВСС призводило до пригнічення свідомості, до розвитку коматозного стану, порушень з боку дихання і серцево-судинної системи. Відзначалася нестабільність системної гемодинаміки з періодами важкокоригуємих артеріальної гіпо- і гіпертонії, які реєструвалися відповідно в 60 і 20% спостережень. По мірі прогресування СС у хворих наростали порушення кардіореспіраторних функцій. При ВМПГ, ускладнених вторинними геморагіями в стовбурі, кардіальні і дихальні аритмії зустрічалися відповідно в 72,4% і 82,8 % випадків. При вторинній ішемії і некротичних змінах в стовбурі ці показники склали відповідно 68,4 і 64,4%. При ішемічних ПІ з вторинними змінами в стовбурі геморагічного характеру кардіальні і дихальні аритмії зустрічалися відповідно в 17,5 і 58,3% спостережень, при змінах ішемічного характеру частота розвитку кардіальних і дихальних аритмій склали відповідно 36,8 і 47%.

У групі померлих хворих з внутрішньомозковими крововиливами вторинний стовбурний синдром клінічно реєструвався в 84% випадків, при ПІ – в 62,25% випадків.

Набряк легенів у померлих ГПМК був виявлений в 61,12% випадків. У померлих при півкульових ВМПГ відмічено збільшення маси легенів на 37,33% порівняно з контрольними показниками, при ВМПГ, що ускладнилися проривом крові в шлуночки мозку – на 35,81%, при ПІ – на 34,86%. При ПІ і крововиливах зростання гіпергідратації виникало гостро і наростало з першої доби розвитку хвороби, а максимальна виразність легеневого набряку відзначалась на 1–3 добі. Пневмонія, за морфологічними даними, приєднувалась в 21,5% на 4–8 добі. Збільшення маси легенів більш ніж на 50% відмічалось в 23,17% випадків з ураженням стовбура мозку, тоді як при ГПМК, не ускладнених вторинним стовбурним синдромом, – тільки у 8,82%. Збільшення маси легенів більш ніж на

75% від початкових величин спостерігалось в 9,14% випадків, що супроводжувались ураженням стовбура мозку і в 2,94% випадків – без такого. У 12,08% випадків, що супроводжувались збільшенням маси легенів більш ніж на 75%, розвивалась типова картина РДСД.

При експериментальній гематомі легеневі зміни позитивно корелювали з виразністю морфологічних змін кардіореспіраторних ядер моста ($r=0,48\pm 0,01$; $p<0,001$). Через 6 годин експериментальної гематоми на території ядер КРЦ реєструвалися маловиразні розлади мікроциркуляції, близько 80% клітин зберігало нормальну гістоструктуру. Через 12 годин – 1 добу і в подальші терміни прогресивно наростала кількість гіперхромних нейронів. Через 3 доби після експериментальної гематоми кількість гіперхромних нейронів складала до 85%. При несприятливому перебігу з розвитком характерних морфологічних ознак РДСД, в стовбурі мозку домінували селективні некрози значної кількості нейронів кардіореспіраторних ядер.

Провідним ускладненням при півкульових інсультах, ускладнених ВСС, був прорив крові в шлуночкову систему мозку, який реєструвався у 82,07% померлих хворих. Прижиттєво в клініці це ускладнення було діагностовано в 63,3% випадків. У більш пізні терміни захворювання причиною смерті у таких хворих була пневмонія, тромбоемболія легеневої артерії (у 10,03% випадків). Кардіальні ускладнення зустрічалися в 18,62% спостережень. Морфологічною основою серцевої дисфункції при ураженні стовбура мозку, разом з незворотними змінами ядерних утворень КРЦ, була виразна дистрофія кардіоміоцитів, а також розвиток в деяких ділянках міокарду гострої ішемічної деструкції кардіоміоцитів. У 2,38% спостережень у хворих ІІ в клініці реєструвався гострий інфаркт міокарду.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове рішення проблеми морфогенезу ушкоджень кардіореспіраторного центру стовбура головного мозку у хворих церебральним півкульовим ішемічним інфарктом або гематомою, ускладненими вторинним стовбурним синдромом.

1. За даними патологоанатомічного дослідження у більшості померлих хворих на мозковий півкульовий крововилив або інфаркт із вторинним стовбурним синдромом в структурах КРЦ анатомічно збереженого стовбура мозку домінують ішемічні ушкодження, обумовлені мікроциркуляторними розладами, набряком стовбура і його каудальною дислокацією, спазмом стовбурних артеріол, а також синдромом гемодинамічного обкрадання.

2. На 1–2 добі півкульового інфаркту або гематоми з ВСС в стовбурі мозку розвивається ішемічний цитотоксичний набряк із зростанням в 1,8–2,5 рази внутрішньоклітинної води і зниженням на 11–21% позаклітинної води (при статистично не достовірному збільшенні на 4,02% кількості загальної води). В ядрах КРЦ відмічаються тяжкі розлади мікроциркуляції: дилатація мікросудин, фібринові мікротромби, еритроцитарні і лейкоцитарні агрегати в артеріолах, локуси стазу крові в капілярах. За даними комп'ютерної морфометрії

рееструється ішемічне набрякання і збільшення площі нейронів парабрахіальних ядер (на 4,75%), блакитної плями (на 1,18%), латеральних ретикулярних ядер (на 17,73%), дорзальних ядер блукаючих нервів (на 18,5%). При подальшій прогресії інсульту наростає вазогенний набряк стовбура мозку із зниженням на 60,56% індексу периваскулярного компоненту набряку.

3. Ранні ішемічні зміни кардіореспіраторних нейронів виявляються вакуолеподібним набряканням мітохондрій, набряканням дендритних терміналей аксо-дендритних синапсів, редукцією синаптичних везикул.

В перші години у експериментальних щурів в нейронах стовбура знижується активність ацетилхолінестерази і моноамінів, а також руйнуються синапси. У померлих в перші дві доби хворих в нейронах КРЦ виявляється руйнування мітохондрій, зернистої ендоплазматичної сітки, мікротрубочок і нейрофіламентів, аксо-дендритних і аксо-соматичних синапсів, знижується активність Na^+ - K^+ -АТФази.

4. У померлих хворих на 2–7 добі півкульового інсульту з ВСС, неспроможність КРЦ в анатомічно збереженому стовбурі мозку обумовлена селективним каріоцитолізом, коагуляційним некрозом і апоптозом нейронів, розшаруванням і фрагментарним руйнуванням мієлінових оболонок спустошених аксонів, а також загибеллю і зменшенням на 5–8,5% числа гліальних клітин. У гігантоклітинних і дрібноклітинних ядрах ретикулярної формації моста максимально зростає значення гліального індексу (на 8,1% і 58,35% – відповідно).

5. В динаміці півкульового інсульту з ВСС ушкодження структур КРЦ супроводжуються адаптивними змінами і завершуються репаративними процесами. У хворих в ядрах КРЦ стовбура мозку наростає гліальний сателітоз навколо частково ушкоджених дрібних і середніх нейронів площею до 350–400 μm^2 ; на 6 добі інсульту число нейронів, оточених глією, в гігантоклітинних ядрах ретикулярної формації зростає в 2,61 рази, на 12 добі число таких нейронів в дрібноклітинних ядрах зростає в 3,16 рази. У експериментальних тварин на 4–6 добі відзначається гіперплазія аксонних терміналей і збільшення числа синаптичних зв'язків, на 6 добі рееструється відновлення активності ацетилхолінестерази в стінках мікросудин і збільшення на 23,5–25% активності цього ферменту в нейронах ретикулярної формації.

6. Протягом першого-другого тижнів півкульового інсульту з ВСС відмічаються репаративні процеси: на території ядер стовбурного КРЦ з'являються CD45-R0+ лімфоцити, в дрібних вогнищах енцефалолілізу активується фагоцитарна активність CD68+ моноцитарних макрофагів і мікрогліоцитів; макрофаги, астроцити і олігодендроцити утворюють периваскулярні гліально-клітинні «вузлики». Через 7 діб у експериментальних щурів в стовбурі мозку навколо ішемічно змінених нейронів і у вогнищах організації неповних некрозів збільшується кількість гліальних клітин, що включали бромдезоксидуридин.

7. При повільній аксіальній внутрішньочерепній дислокації мозкових структур в ядрах КРЦ дорзальних відділів моста мозку виникають ішемічно-

дисциркуляторні розлади з дрібними периваскулярними геморагіями, а також селективний некроз і апоптоз нейронів; у ядрах КРЦ довгастого мозку розвивається мозаїчно-вогнищевий некроз і апоптоз нейронів, обумовлений ішемічними розладами мікроциркуляції. У хворих з півкульовою гематомою об'ємом більше 75 см^3 в 65% рано розвивається масивна транстензоріальна дислокація мозку з субтотальною геморагічно-некротичною деструкцією ростральних відділів КРЦ в покрівлі середнього мозку, покришці верхньої третини моста і в субвентрикулярних відділах верхньої третини 4-го шлуночку, що завершується загибеллю 22,5% хворих на першій добі інсульту.

8. При ішемії гемодинамічного обкрадання після рецидивуючих знижень системного артеріального тиску у померлих хворих на півкульовий інсульт зі стенозуючим атеросклерозом церебральних артерій і супутньою ішемічною хворобою серця в ядрах КРЦ визначаються поширені мозаїчно-вогнищеві ішемічні зміни нейронів і гліальних клітин без виразних дисциркуляторних розладів.

9. Ангіоспастичні ушкодження КРЦ стовбура мозку в гострому періоді відрізняє фібриноїдний некроз стінок стовбурних радіальних і нуклеарних артеріол з периваскулярними крововиливами і вогнищами ішемії, а також вазогенний набряк стовбура мозку. Протягом тижня в ядрах КРЦ формуються дрібні вогнища енцефалолілізу, що трансформуються у вогнища гліофіброзу; на місці периваскулярних геморагій утворюються дрібні «лакуни» з гемосидерофагами.

10. Клінічні прояви вторинного стовбурного синдрому маніфестували у 84% померлих хворих, що страждали на мозковий півкульовий крововилив і у 62,25% хворих з півкульовими інфарктами. Найбільш значущими клінічними проявами пошкодження КРЦ стовбура головного мозку є поглиблення коми (у 100% хворих), поява серцевих аритмій (у 17,5–72,4% пацієнтів) і дихальних аритмій (у 47–82,8% хворих), розвиток некоригованої артеріальної гіпотензії (у 60% хворих) і нейрогенного набряку легенів (у 61,12% пацієнтів).

11. Причинами смерті хворих в гострому періоді розвитку ГПМК з ВСС при значних об'ємах півкульових вогнищ є швидка дислокація мозкових структур з геморагічно-некротичними змінами в ядрах кардіо-респіраторного центру моста і довгастого мозку. При розвитку вторинних геморагій, формуванні повних і неповних некрозів із залученням структур кардіо-респіраторного центру, причинами смерті хворих можуть служити гострі серцеві аритмії, нейрогенний набряк легенів, який має максимальну виразність на 1–3 добі півкульового інсульту із збільшенням маси легенів на 37,33% (при півкульових крововиливах) і на 34,86% (при півкульових інфарктах) порівняно з контрольними значеннями, а також тяжкі розлади мікроциркуляції легенів з розвитком респіраторного дистрес-синдрому, що реєструється у 12,08% померлих хворих. У більш пізні терміни смертельні наслідки найчастіше обумовлені бактеріальною гнійною пневмонією, що реєструється у 21,5% померлих півкульовою гематомою і ішемічним інфарктом, ускладнених вторинним стовбурним синдромом на 4–8 добі.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Пошкодження КРЦ у хворих з півкульовим інсультом, ускладненим вторинним стовбурним синдромом, має чітко окреслені причини, патоморфологічні і клінічні ознаки. У зв'язку з цим, патологоанатомічна діагностика повинна носити клініко-морфологічний характер з попереднім з'ясуванням по історії хвороби особливостей клінічної симптоматики і перебігу захворювання, об'єму і морфологічного типу ураження мозку за даними прижиттєвої інструментальної візуалізації, тривалості і особливостей термінального періоду. Танатогенетично значущими клінічними проявами вторинного пошкодження КРЦ стовбура мозку є поглиблення коми, поява гострих дихальних і серцевих аритмій, розвиток некоригованої артеріальної гіпотензії і нейрогенного набряку легенів.

Макроанатомічне дослідження головного мозку повинне включати вивчення топографічних параметрів первинного півкульового вогнища з діагностикою ускладнень (прориву крові в шлуночкові комунікації мозку і/або субарахноїдальний простір, гострої оклюзійної гідроцефалії, виду дислокаційних змін), змін в стовбурі мозку з урахуванням судинних басейнів, а також зон внутрічерепної дислокації мозкових структур. При дослідженні КРЦ стовбура мозку проводять поперечні зрізи на рівні середнього мозку, моста і довгастого мозку відповідно до топографії основних ядер кардіореспіраторного центру. Патогістологічне дослідження, окрім мікроскопії первинного півкульового вогнища і зон дислокацій мозку, повинно включати дослідження основних ядер КРЦ стовбура мозку, його судин і оболонок, а також ретельну мікроскопічну оцінку стадії, поширеності і термінів розвитку вторинної поразки ядер КРЦ.

Основними мікроскопічними ознаками тяжкого пошкодження ядер КРЦ в анатомічно збереженому стовбурі мозку слід вважати мозаїчно розподілену в ядрах КРЦ загибель більш ніж $\frac{1}{3}$ нейронів, «випадін» нейронів і руйнування мієліну аксонів; або субтотальні геморагічно-некротичні зміни в покрівлі середнього мозку і покриві верхньої третини моста, що виникають при швидкій транстензоріальній дислокації мозку.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Туманский В.О. Морфогенез респираторного дистрес-синдрому при гострих порушеннях микроциркуляції в стовбурі мозку / В. О. Туманський, С. І. Тертишний // Фізіол. журнал. – 1998. – Том. 44, № 4. – С. 119–120. *(Дисертантом здійснювався підбір літератури та її узагальненні, аналіз патологоанатомічних змін).*
2. Туманский В.А. Капиллярно-глио-нейрональные взаимоотношения и набухание-отек головного мозга при посттравматической болезни / В.А. Туманский, С. И. Тертышный, С. Г. Тимошенко // Судинні і онкологічні захворювання: морфогенез та екологічний паторморфоз. Матеріали 6 Конгресу патологів України (Вінниця, 30 вересня – 2 жовтня 1998 р.). – С. 92–95. *(Дисертантом здійснювався підбір літератури та її узагальнення, аналіз*

патологоанатомічних змін, статистична обробка отриманих результатів, сформульовані висновки).

3. Дарий В.И. Особенности легочных нарушений у больных с осложненным полушарным инсультом / В. И. Дарий, А. А. Козелкин, С. И. Тертышный // Український медичний часопис. – 2001. – № 3(23).– С. 60-62. *(Дисертантом здійснювався підбір літератури та її узагальнення, аналіз патологоанатомічних змін, сформульовані наукові висновки).*

4. Тертышный С.И. Выраженность сосудистых осложнений при мозговом инсульте у лиц разного возраста / С. И. Тертышный, В. И. Дарий // Проблемы старения и долголетия. – 2002. – 11. – № 2. – С. 140–144. *(Дисертантом здійснювався підбір літератури та її узагальнення, аналіз патологоанатомічних змін, сформульовані наукові висновки).*

5. Тертышный С.И. Морфологические изменения дорсального ядра блуждающего нерва при осложненных инсультах / С. И. Тертышный // Запорожский медицинский журнал. – 2002. – № 3. – С. 28–30.

6. Туманский В.А. Применение компьютерной морфометрии в изучении ядерных образований ствола мозга при постренимационной энцефалопатии/ В. А. Туманский, С. И. Тертышный // Вісник проблем біології і медицини. – 2003. – Вип 2. – С. 57–59. *(Дисертантом здійснювався аналіз патологоанатомічних змін методом комп'ютерної морфометрії, сформульовані наукові висновки).*

7. Тертышный С.И. Нейроно-глиальные взаимоотношения в ретикулярной формации ствола мозга при постренимационной энцефалопатии / С. И. Тертышный // Український медичний альманах. – 2004. – Том 7, № 4. – С. 135–137.

8. Тертышный С.И. Морфогенез изменений в легких при острых нарушениях мозгового кровообращения / С. И. Тертышный // Патологія. – 2004. – Том 1, № 1. – С. 66-68.

9. Тертышный С.И. Патоморфологические изменения в стволе головного мозга при осложненных инсультах / С. И. Тертышный // Карповські читання: матеріали II Всеукраїнської морфологічної конференції (Дніпропетровськ, 12-15 квітня, 2005 р). Під ред. проф. І. В. Твердохліба. Дніпропетровськ.– Пороги, 2005. – С. 66–67.

10. Тертышный С.И. Морфологические изменения нейронов нейрорегуляторных ядер ствола мозга при церебральных инсультах / С. И. Тертышный // Запорожский медицинский журнал. – 2005. – № 3. – С. 52–53.

11. Тертышный С.И. Клинико-эпидемиологическая и патологоанатомическая характеристика осложненных инсультов/ С. И. Тертышный, Ю. Ф. Полковников, Н. П. Полковникова, А. Н. Щербина // Запорожский медицинский журнал. – 2005. – № 4. – С. 86-88. *(Дисертантом здійснювався підбір літератури, та її узагальнення, клініко-епідеміологічний аналіз і аналіз патологоанатомічних змін, сформульовані наукові висновки).*

12. Тертышный С.И. Морфологические изменения нейронов ядра одиночного пути ствола мозга при нарушении кардиореспираторных функций у больных

осложненным полушарным ишемическим инсультом / С. И. Тертышный // Патология. – 2005. – Том 2, № 3. – С. 50-53.

13. Клинико-морфологическая характеристика кардио-респираторного центра ствола головного мозга в динамике постреанимационной болезни и церебрального полушарного инсульта / В. А. Туманский, В. И. Дарий, Л. М. Туманская, С. И. Тертышный, А. В. Евсеев // Патология. – 2005. – Том 2, № 3. – С. 82–91. *(Дисертантом здійснювався підбір літератури та її узагальнення, аналіз патологоанатомічних змін, сформульовані наукові висновки).*

14. Тертышный С.И. Морфо-функциональная оценка изменений в нейронах кардиореспираторных центров ствола мозга при осложненных инсультах/ С. И. Тертышный // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2005.– Том 5, №4 (12). – С.48-50.

15. Туманский В.А. Патология кардиореспираторного центра ствола головного мозга при постреанимационной болезни и мозговом 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). –Том II. – С. 197-199. *(Дисертантом здійснювався аналіз патологоанатомічних змін, сформульовані наукові висновки).*

16. Тертышный С.И. Морфологический анализ отека-набухания в стволе головного мозга при осложненных инсультах / С. И. Тертышный // Вісник проблем біології і медицини. – 2006. –Вип. 2. – С. 149–151.

17. Туманский В.А. Морфологические изменения в кардиореспираторных ядрах ствола мозга при осложненных инсультах / В. А. Туманский., С. И. Тертышный // Морфология. – 2006. – № 2. – С. 96–97. *(Дисертантом проведений аналіз патологоанатомічних змін, сформульовані наукові висновки).*

18. Полковников Ю.Ф. Морфо-функциональная характеристика обмена рибонуклеопротеидов нейронов зоны ишемической полутени при ишемических инсультах / Ю. Ф. Полковников, А. Н. Щербина, С. И. Тертышный // Морфология. – 2006. – № 2. – С. 78–79. *(Дисертантом здійснювався аналіз патологоанатомічних змін, сформульовані наукові висновки).*

19. Тертышный С.И. Демиелинизирующие изменения в стволе головного мозга при осложненных мозговых инсультах / С. И. Тертышный // Патология. – 2007. – Том 4, № 1. – С. 37–39.

20. Тертышный С.И. Морфологические изменения нейроглии и глио-нейрональные взаимоотношения в стволе мозга при нарушениях мозгового кровообращения / С. И. Тертышный // Вісник проблем біології і медицини. – 2007. – Вип. 4. – С. 222-226.

21. Тертышный С.И. Гистохимическое и электронномикро-скопическое исследование медиаторного обмена в стволе мозга при моделируемой внутримозговой гематоме / С. И. Тертышный // Таврический медико-биологический вестник. – 2007. – Том 10, № 4. – С. 202–205.

22. Сучасні принципи патологоанатомічної діагностики гострих порушень мозкового кровообігу (Методичні рекомендації). – Київ, 2007. – 50с. (Укладачі:

В. О. Туманський, С. І. Тертишний, В. О. Шаврин). *(Дисертантом здійснювався підбір літератури та її узагальнення, написані 6 глав методичних рекомендацій)*.

23. Тертышный С.И. Патоморфология вторичного стволового синдрома при осложненных полушарных инсультах / С. И. Тертышный // Український медичний альманах. – 2008. – № 2. – С. 138–140.

24. Тертышный С.И. Активность Na-K-АТФазы в стволе мозга при осложненных инсультах / С. И. Тертышный // Актуальні проблеми медицини і фармації. 36. наук. статей. – Запоріжжя: Видавництво ЗДМУ. – 2008. – Випуск ХХІ, Том 1. – С. 161–164.

25. Тертышный С.И. Морфогенез микроциркуляторных расстройств в стволе мозга при осложненных полушарных инсультах / С. И. Тертышный // Патологія. – 2008. – Том 5, № 1. – С. 50–53.

26. Тертышный С.И. Патоморфологические особенности изменений в стволе головного мозга при полушарных инсультах, осложненных вторичным стволовым синдромом / С. И. Тертышный // Світ медицини та біології. – 2008. – С. 96–99.

27. Патоморфология деструктивных и восстановительных процессов в ЦНС после клинической смерти и церебральной ишемии / В. А. Туманский, А. В. Евсеев, С. И. Тертышный, Л. М. Туманская, С. Г. Тимошенко // Світ медицини та біології. – 2008. – № 2, ч. 2. – С. 99–101. *(Дисертантом здійснювався підбір літератури та її узагальнення, аналіз патологоанатомічних змін, сформульовані наукові висновки)*.

28. Тертышный С.И. Патоморфологические изменения в парабрахиальных ядрах ствола головного мозга при полушарных внутримозговых гематомах / С. И. Тертышный // Патологія. – 2008. – Том 5, № 4. – С. 59–60.

АНОТАЦІЯ

Тертишний С.І. Морфогенез змін в ядрах кардіореспіраторного центру стовбура головного мозку при інсультах півкульової локалізації. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук по спеціальності 14.03.02 – патологічна анатомія. – Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України. – Сімферополь, 2009.

Робота присвячена питанням морфогенезу деструктивних і адаптивних змін в ядрах кардіореспіраторного центру стовбура мозку при півкульових інсультах (внутрішньомозкові крововиливи і інфаркти). В ході дослідження показано, що ушкодження кардіореспіраторного центру у хворих на інсульти півкульової локалізації мають чітко окреслені причини, патоморфологічні і клінічні ознаки.

В роботі визначені анатомо-патогістологічні диференційні ознаки вторинного ураження КРЦ стовбура мозку при півкульових інсультах. Показано, що у померлих хворих на мозковий півкульовий інсульт, ускладнений вторинним стовбурним синдромом в анатомічно збереженому стовбурі мозку в структурах КРЦ домінують ішемічні ушкодження, обумовлені мікроциркуляторними

розладами, набряком стовбура та його каудальною дислокацією, спазмом стовбурних артерій, а також синдромом гемодинамічного обкрадання.

В роботі вивчено стан провідних шляхів і медіаторів в структурах КРЦ, дана кількісна характеристика гліо-нейронних відносин, набрякових змін, мікроциркуляторних і ангіоспастичних розладів. Визначені танатогенетично значущі клінічні прояви пошкодження КРЦ стовбура головного мозку.

Ключові слова: мозковий півкульовий інсульт, стовбур мозку, ядра кардіореспіраторного центру, морфогенез.

АННОТАЦИЯ

Тертышный С.И. Морфогенез изменений в ядрах кардиореспираторного центра ствола головного мозга при инсультах полушарной локализации. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия. – Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского МЗ Украины. – Симферополь, 2009.

Работа посвящена вопросам морфогенеза деструктивных и адаптивных изменений в ядрах кардиореспираторного центра ствола мозга при полушарных инсультах (внутричерепные кровоизлияния и инфаркты).

На материале 1478 историй болезни и протоколов вскрытия умерших больных от ОНМК проведен ретроспективный клинико-морфологический анализ клинических проявлений вторичного стволового синдрома, осложнений и причин смерти больных. Патоморфологические изменения в ядрах КРЦ ствола головного мозга изучены на материале 523 секционных наблюдений и экспериментальных исследований (65 белых крыс).

Исследования показали, что повреждения кардио-респираторного центра у больных с инсультами полушарной локализации имеют четко очерченные причины, патоморфологические и клинические признаки. Показано, что при полушарных инсультах, осложненных вторичным стволовым синдромом в анатомически сохранном стволе мозга в структурах КРЦ доминируют ишемические повреждения, обусловленные микроциркуляторными расстройствами, отеком ствола и его каудальной дислокацией, спазмом стволовых артерий, а также синдромом гемодинамического обкрадывания.

Показано, что при полушарных мозговых инсультах в ранние сроки (1-2 суток) заболевания на территории кардиореспираторных ядер преобладают сосудисто-дисциркуляторные. Начальные проявления функциональной патологии затрагивают системы мембранного транспорта, медиаторного обмена и в дальнейшем способствуют ишемически-некротическим изменениям нейронов и глии. Селективная гибель нейронов в раннем периоде заболевания, которая проявляется снижением количества нейронов и плотности их расположения в ядерных образованиях КРЦ, сменяется прогрессирующим тканевым повреждением с развитием очагов полного некроза. Максимальное количество необратимо измененных нейронов в ядрах КРЦ регистрируется через

3 и 6 суток от начала мозгового инсульта, при этом с учетом выпавших клеток, убыль нейронов в эти сроки превышает 1/3.

Показано, что при значительных объемах полушарных очагов в условиях быстрой транстенториальной дислокации мозга развивается субтотальная геморрагически-некротическая деструкция ядерных образований КРЦ, а у умерших в коме на 2-7 сутки от начала полушарного инсульта, морфологическими предпосылками функциональной несостоятельности КРЦ в анатомически сохранном стволе мозга являются распространенный мозаичный ишемический селективный некроз и апоптоз нейронов кардиореспираторных ядер.

В работе изучено состояние проводящих путей ствола мозга, в ходе которого дана ультраструктурная характеристика деструктивных процессов в миелиновых проводниках, уточнены сроки их развития.

Определена частота развития дисциркуляторных расстройств в бассейнах основных стволовых артерий, изучены патогистологические проявления вторичного стволового синдрома на разных уровнях мозгового ствола. В работе показано, что в ранние сроки (1–2 суток) полушарных инсультов, осложненных ВСС, в стволе мозга доминируют цитотоксические механизмы отека с перераспределением внеклеточной жидкости внутрь клеток. Нарастание вазогенного отека связано со значительными объемами первичного полушарного очага и вторичными расстройствами микроциркуляции.

Отмечено, что в остром периоде мозгового инсульта, осложненного ВСС, в стволе мозга отмечаются вторичные сосудистые расстройства артериального и венозного генеза, а также гемокоагуляционные расстройства. В отдаленном периоде заболевания (более чем 12 суток) в стволе мозга отмечена редукция капиллярной сети, которая приводит к появлению участков клеточного запустения.

Проведено комплексное изучение глио-нейронных взаимоотношений в стволе мозга с определением глиального индекса, перинейрональной глиальной реакции в мелкоклеточных и крупноклеточных ядрах ретикулярной формации, особенностей макрофагальной реакции. Установлено, что в участках выраженных дислокационных и микроциркуляторных расстройств отмечается изменение соотношения основных форм глиальных клеток и появление значительного количества CD45-RO и CD68 положительных клеток. В экспериментальных исследованиях с применением бромдезоксисуридина показаны пролиферативные возможности клеток в условиях ишемических повреждений.

Определены наиболее значимые клинические проявления повреждения КРЦ ствола головного мозга, а также основные причины смерти больных.

Ключевые слова: мозговой полушарный инсульт, ствол мозга, ядра кардиореспираторного центра, морфогенез.

ANNOTATION

Tertishniy S.I. Morphogenesis of changes in the nuclears of cardio-respiratory center in brain stem at the hemisphere strokes. – Manuscript.

This thesis is for application on scientific degree of the Doctor of Medical Sciences on speciality 14.03.02 – pathological anatomy. – Crimean State Medical University after S.I. Georgievsky, Ministry of Health of Ukraine. – Simferopol, 2009.

This thesis is devoted to the questions of morphogenesis of destructive and adaptive changes in the nuclears of cardio-respiratory center in brain stem at the hemisphere strokes (intra-cerebral hemorrhages and ischemic strokes). During research it is shown, that the damages of cardio-respiratory center in patients with hemisphere strokes have particularly outlined reasons, pathomorphological and clinical signs.

There are conducted anatomic-pathohystologic differential signs of the second defeat of the cardio-respiratory center of brain stem at the hemisphere strokes. It is shown, that at the deceased patients, because of cerebral hemisphere strokes complicated by the secondary stem syndrome, in the anatomic-normal brain stem the ischemic damages prevail in structures of cardio-respiratory center, caused by the microvasculature disorders, edema of stem and by the caudal dislocation of stem, spasm of brain stem arterioles, and by syndrome of the hemodynamic re-distribution.

There are exposed additional features of the conducting ways and mediators in the structures of cardio-respiratory center; it is given quantitative description of glioneuronal interactions, edematous changes, microvasculature and angiospastic disorders. There are defined tanatogenetic significant clinical displays of damage of the cardio-respiratory center of brain stem.

Key words: cerebral hemisphere strokes, brain stem, nuclears of cardio-respiratory center, morphogenesis.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВМПГ – внутрішньомозкова півкульова гематома
- ВСС – вторинний стовбурний синдром
- ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу
- КРЦ – кардіореспіраторний центр
- ПІ – півкульовий інфаркт
- РДСД – респіраторний дистрес-синдром дорослих
- ЯЦВ – ядерно-цитоплазматичне відношення

Підписано до друку 9.06.2009. Гарнітура Times New Roman.
Папір друкарський. Формат 60х90/16. Умовн. друк. арк.1,65.

Наклад – 120 прим. Зам. № 4082

Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.