

С.И. Тертышный, В.А. Туманский, А.В. Евсеев

Морфологические изменения в стволе мозга и мозжечке при постреанимационной энцефалопатии

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: постреанимационная энцефалопатия, ствол мозга, мозжечок, нейроны, морфометрия.

На материале головного мозга 22 умерших больных постреанимационной энцефалопатией проведено гистологическое и морфометрическое исследование нейронных образований ствола мозга и мозжечка. Отмечено, что в ранние сроки объем нейронов увеличивается за счет отека преимущественно цитоплазматического сектора и, в меньшей степени, ядер. В дальнейшем при формировании селективных некрозов объем клеток и ядер значительно уменьшается, значение ядерно-цитоплазматического индекса снижается, что является показателем необратимых изменений в метаболизме нейронов и свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания. В ганглиозном слое коры мозжечка при неблагоприятном течении постреанимационного периода с 4–6 суток количество клеток Пуркинье прогрессивно уменьшается, отмечается неравномерная плотность их распределения с формированием множественных очагов выпадения и заместительной глиальной организацией этих участков.

Морфологічні зміни у стовбурі мозку та мозочку при постреанімаційній енцефалопатії

С.І. Тертишний, В.О. Туманський, А.В. Євсєєв

На матеріалі головного мозку 22 померлих хворих на постреанімаційну енцефалопатію проведено гістологічне та морфометричне дослідження нейронних утворень стовбура мозку та мозочка. Відзначено, що в ранні терміни об'єм нейронів збільшується за рахунок набряку переважно цитоплазматичного сектора та, меншою мірою, ядер. У подальшому при формуванні селективних некрозів об'єм клітин і ядер значно зменшується, значення ядерно-цитоплазматичного індексу знижується, що є показником незворотних змін у метаболизмі нейронів і свідчить про несприятливий перебіг захворювання. В гангліозному шарі кори мозочка при несприятливому перебігу постреанімаційного періоду з 4–6 доби кількість клітин Пуркіньє прогрессивно зменшується, відзначається нерівномірна щільність їх розподілу з формуванням численних вогнищ випадіння та заміною гліальною організацією цих ділянок.

Ключові слова: постреанімаційна енцефалопатія, стовбур мозку, мозочок, нейрони, морфометрія.**Патологія.** – 2011. – Т.8, №3. – С. 82–84

Morphological changes in the brain stem and cerebellum in postresuscitation encephalopathy

S.I. Tertyshnyi, V.A. Tumanskiy, A.V. Evseyev

Postmortem histological and morphometrical investigation of brain stem and cerebellum neuronal formations of 22 patients with postresuscitation encephalopathy was carried in this work. It was found out that neuronal volume is increased mostly due to edema of cytoplasm and, in less degree, nuclei in early terms. Volume of cells and nuclei rather decreases and nucleocytoplasmic index is diminished at further formation of selective necrosis. This is the morphological display of irreversible changes in neuronal metabolism and it is a sign of unfavorable clinical course. Purkinje cells' number in ganglionic layer of cerebellum cortex is decreased progressively with irregular density of their distribution and forming of numerous foci of fallout with further substitutive glial organization is observed after 4–6th days of postresuscitation period at unfavorable course.

Key words: postresuscitation encephalopathy, brain stem, cerebellum, neurons, morphometry.**Pathologia.** 2011; 8(3): 82–84

Несмотря на значительное количество клинико-морфологических и экспериментальных исследований, посвященных изменениям центральной нервной системы (ЦНС) после перенесенной клинической смерти (КС) [1–4], некоторые вопросы, касающиеся поражения различных отделов ЦНС остаются малоизученными и представлены в единичных исследованиях [5–7]. Согласно клиническим наблюдениям, психоневрологические нарушения у больных, перенесших терминальное состояние, в 14,28% обусловлены стволо-мозжечковыми расстройствами [8]. Учитывая, что нейронные образования ствола мозга и мозжечка имеют характерную citoархитектонику, их качественная и количественная характеристика позволяет дать объективную оценку их морфофункционального состояния, а также косвенно судить о тяжести постреанимационного поражения мозга в целом.

Цель работы

Изучение морфогенеза изменений в стволе мозга и мозжечке в динамике постреанимационного периода (ПРП).

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на секционном материале головного мозга 22 умерших больных в возрасте от 45 до 54 лет, перенесших КС длительностью от 1,5 до 15 минут и проживших после нее от 6 часов до 49 суток. Проведенный анализ не включал случаи постреанимационной болезни, развившейся на фоне нейрохирургических операций у больных с патологией ствола мозга и/или локальной гипертензией в задней черепной ямке. Участки ствола мозга и коры мозжечка брали вне зон дислокационных сдавлений. В зависимости от длительности ПРП выделены 5 групп: умершие до 1 суток (4 случая), через 1–3 суток (5), 4–6 суток (5), 9–12 суток (4) и более 13 суток (4) после КС. В качестве группы сравнения исследовали ствол мозга и мозжечок 10 скоропостижно умер-

ших больных от острой коронарной недостаточности, которые не страдали заболеваниями ЦНС. Проводили световую микроскопию гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа с использованием микроскопа AxioPlan 2 (Carl Zeiss, Германия), а также компьютерную морфометрию с использованием системы цифрового анализа изображения KS 200 (Kontron Elektronik, Германия). Наряду со стандартными количественными характеристиками клеток (площадью поперечного сечения и диаметром), вычисляли коэффициент формы с применением формулы: $FCIRCLE = 4\pi \cdot AREA / PERIM$. Его значение было равно «1» для идеально круглых объектов и приближалось к «0» для максимально вытянутых. Во избежание ошибок при проведении количественной морфометрии все этапы обработки гистологического материала (способы фиксации, проводки, заливки, способы и время окраски) строго унифицированы. Полученные данные обрабатывали статистически с помощью пакета программ MS Excel.

Результаты и их обсуждение

При патоморфологическом исследовании ствола мозга больных, умерших в разные сроки ПРП, как правило, отмечали диффузность поражения ствольных структур. Наиболее ранние постреанимационные изменения затрагивали систему микроциркуляции, расстройства которой, по данным анализа гистологических препаратов, носили мозаичный характер. Участки ствола мозга, содержащие полнокровные микрососуды, сочетались с очагами невосстановленного кровообращения. В этих очагах обнаруживали спавшиеся капилляры с пикнозом ядер эндотелиальных и адвентициальных клеток и значительной зоной периваскулярного отека. В некоторых капиллярах отмечали стаз крови, часть сосудов была заполнена плазмой или эритроцитарными агрегатами. Имели место признаки повышения сосудистой проницаемости: выраженный периваскулярный отек, мелкие периваскулярные кровоизлияния, плазморрагия с накоплением ШИК-положительных веществ в периваскулярном пространстве. Кровоизлияния наиболее часто обнаруживали в субэпендимных зонах дорсальных отделов ствола вокруг расширенных венул, в области ядер блуждающего нерва, солитарного тракта, голубого пятна. Межклеточная нервная ткань в этих зонах была отеочной и имела мелкоячеистую структуру. Наряду с микроциркуляторными расстройствами, у реанимированных больных отмечали нарушения циркуляции ликвора, приводившие к избыточной гидратации перивентрикулярных зон ствола мозга. Клетки эпендимы из кубических становились округлыми, в некоторых отделах нарушалась непрерывность их расположения, часть клеток вакуолизировалась. Отечное разрыхление субэпендимного пространства распространялось в среднем на глубину 250–300 мкм, с большим постоянством охватывая дорзальные ядра блуждающего нерва.

Ишемические изменения нейронов проявлялись карипикнозом, диффузной эозинофилией цитоплазмы и уменьшением размеров клетки. По данным компьютерной морфометрии, регистрируемое в 1 сутки ПРП увеличение площади поперечного сечения нейронов жизненно важных ядер сменялось в последующие сроки его снижением. Так, в первые сутки после КС средние

значения площади поперечного сечения нейронов дорзального ядра блуждающего нерва увеличивались на 10,48%, нейронов дорзальной респираторной группы – на 7,49%, вентральной респираторной группы – на 4,86%. На 4–6 сутки ПРП происходило формирование селективно-нейронных некрозов, обусловленных ишемически-реперфузионными повреждениями. Мелкоочаговые селективно-нейронные некрозы отмечены вокруг отдельных спавшихся капилляров. В эти сроки площадь поперечного сечения нейронов дорзального ядра блуждающего нерва снижалась на 3,3%, нейронов дорзальной респираторной группы – на 8,34%, площадь поперечного сечения нейронов голубого пятна была снижена на 8,19%. Площадь поперечного сечения нейронов вентральной респираторной группы через 4–6 суток была увеличена на 0,43%, через 9 суток была снижена на 3,62%. По данным компьютерной морфометрии, в первые сутки после КС в нейронах дорзальной респираторной группы отмечено снижение ядерно-цитоплазматического индекса (ЯЦИ) до 0,08, в нейронах вентральной респираторной группы этот индекс был снижен до 0,093 (в нейронах контрольной группы ЯЦИ составлял соответственно 0,14 и 0,18), что является показателем необратимых изменений в их метаболизме.

Значительные изменения регистрировали в участках с упорядоченной нейронной архитектурой, что особенно выражено в коре мозжечка. Через 1 сутки после перенесенной КС степень изменений клеток Пуркиньи была выражена слабо. Большая часть клеток (до 90%) сохраняла характерную грушевидную форму, в клетках четко дифференцировалось ядро с темным ядрышком и клеточные отростки. Однако, сравнивая клеточные изменения данного срока у умерших с разной длительностью периода КС, отмечены более выраженные изменения в случаях с более длительным гипоксическим воздействием, а также с наличием значительной дислокации, регистрируемой на вскрытии. Количественные данные показали уменьшение числа клеток в этом сроке на 3,84%, составляя $4,76 \pm 1,1$ клетки на 1 мм протяженности ганглиозного слоя. При этом клетки увеличивались в диаметре и приобретали более округлую форму, о чем свидетельствовало увеличение диаметра клеток на 9,13%, составляя в абсолютных значениях $32,75 \pm 2,57$ мкм и коэффициента формы на 29,23% (в абсолютных значениях – $0,84 \pm 0,11$).

Через 1–3 суток после КС усиливались клеточные изменения в виде набухания части клеток, нечеткости клеточной и ядерной мембран. Количество клеток в этом сроке ПРП составляло $4,72 \pm 0,81$, диаметр – $28,12 \pm 3,11$ мкм, что соответственно на 4,65% и 1,85% ниже в сравнении с контрольными показателями. Коэффициент формы составлял $0,77 \pm 0,12$.

На 4–6 сутки ПРП при его неблагоприятном течении клеточные изменения становились ярко выраженными. В большей части клеток отмечали сморщивание с деформацией клеточных контуров и потерей отростков, такие клетки имели гиперхромное деформированное ядро, сдвинутое на периферию, некоторые клетки имели вид набухших, бледно окрашенных, с единичными базофильными вкраплениями в цитоплазме. Количество клеток в этот срок неуклонно снижалось, составляя через 4 суток $3,93 \pm 1,8$, а через 6 суток – $1,66 \pm 1,33$, что было

соответственно на 20,61 и 66,47% ниже в сравнении с контрольными показателями. В этом сроке наряду с возрастанием клеточного дефицита отмечена и различная плотность распределения нейронов по протяженности ганглиозного слоя, что связано с формированием множественных очагов выпадения. Так, если в предыдущие сроки расстояние между клетками по всей протяженности ганглиозного слоя было относительно равномерным и составляло в среднем $237,5 \pm 75,71$ мкм, то через 4–6 суток это расстояние увеличивалось до $1128,9 \pm 701,1$ мкм. При этом повсеместно выявляли бесклеточные зоны протяженностью от 1600 до 4600 мкм. В этом сроке уменьшение диаметра клеток варьировало в пределах от 11,37% до 20,6%, составляя в абсолютных числах 23,83–29,6 мкм. Значения коэффициента формы на 4 сутки составляло $0,71 \pm 0,17$, на 6 сутки – $0,58 \pm 0,17$, что свидетельствовало о редукции отежных клеточных изменений.

В сроке 9–12 суток после КС по гистоморфометрическим данным можно было четко дифференцировать благоприятный или неблагоприятный характер течения ПРП. Так, в наших наблюдениях у больных с восстановившимся неврологическим статусом, перенесших КС длительностью 1,5 минуты и умерших внезапно от массивной тромбоэмболии легочной артерии или желудочного кровотечения, количественные показатели клеток Пуркинне мало отличались от контрольных наблюдений. Количество клеток на 1 мм протяженности ганглиозного слоя составляло $6,15 \pm 2,34$, диаметр клеток – $29,27 \pm 3,26$ мкм, (снижение на 2,47%), коэффициент формы – $0,71 \pm 0,11$ (увеличение на 9,23%). В тех случаях, когда отмечена многократная КС или однократная длительностью более 10 минут, течение ПРП у больных было неблагоприятным. В мозжечке в этом сроке отмечено некоторое разрежение зернистого слоя за счет уменьшения плотности клеток-зерен, снижение толщины молекулярного слоя, тотальное выпадение клеток Пуркинне и пролиферация глиоцитов на их месте, которая имела характерный вид, располагаясь в виде тяжа на границе молекулярного и зернистого слоев. При этом пролиферация отмечена уже с 4–6 суток ПРП, постепенно усиливаясь по мере выпадения нейронов. На 13 сутки после КС и в более поздние сроки при неблагоприятном течении ПРП отмечено субтотальное выпадение нейронов. Встречались лишь единичные уменьшенные в размерах клетки с пикнотичным, эксцентрично расположенным ядром. Плотность глиальных клеток на месте ганглиозного слоя составляла $7,4 \pm 2,76$ на 100 мкм². В отдаленном периоде, наряду с полным выпадением клеток Пуркинне, отмечена выраженная глиальная пролиферация с плотностью глиоцитов $16,70 \pm 3,54$ на 100 мкм².

Выводы

1. В ранние сроки после перенесенной КС доминирующим процессом является увеличение объема клеток за счет отека с увеличением объема цитоплазматического

сектора и, в меньшей степени, ядер. В дальнейшем при формировании селективных нейронных некрозов значительно уменьшается объем клеток и их ядер. При этом отмечено снижение показателей ЯЦИ, что является показателем необратимых изменений в метаболизме нейронов и свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания.

2. В ганглиозном слое коры мозжечка наблюдаются изменения разной степени выраженности, которые зависят от длительности остановки сердца, тяжести и срока ПРП. При неблагоприятном течении ПРП, начиная с 4–6 суток, отмечено прогрессирующее уменьшение количества клеток Пуркинне, неравномерная плотность их расположения по протяженности ганглиозного слоя с формированием множественных очагов их выпадения и заместительной глиальной организацией этих участков.

3. Выявленные гистоморфометрические изменения могут использоваться в патологоанатомической диагностике тяжести постреанимационных поражений ЦНС.

Перспективы дальнейших исследований в этом направлении предусматривают изучение и выделение характерных морфологических критериев, необходимых для анализа танатогенеза и улучшения патоморфологической диагностики постреанимационных энцефалопатий разной степени тяжести.

Литература

1. Туманский В.А. Постреанимационные энцефалопатии: особенности морфогенеза и патологоанатомической диагностики / Туманский В.А. и соавт. – Запорожье, 1995. – 46 с.
2. Евсеев А.В. Морфогенез селективної загибелі та відновлення нейронів головного мозку при постреанімаційній енцефалопатії: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Евсеев А.В. – Сімферополь, 2009. – 20 с.
3. Черний В.І. Головний мозок при термінальному стані / Черний В.І., Шевченко А.І., Городнік Г.А. – Д.: Наука і освіта, 2000. – 220 с.
4. Черний В.І. Морфологические изменения в головном мозге у больных перенесших критические состояния / Черний В.І., Ельский В.Н., Городник Г.А., Чернявский Р.И. // Запорожский мед. журнал. – 2002. – №3. – С. 14–15.
5. Туманский В.А. Применение компьютерной морфометрии в изучении ядерных образований ствола мозга при постреанимационной энцефалопатии / Туманский В.А., Тертышный С.И. // Вісник проблем біології і медицини. – 2003. – Вип 2. – С. 57–59.
6. Туманский В.А. Патология кардиореспираторного центра ствола головного мозга при постреанимационной болезни и мозговом инсульте / Туманский В.А. и соавт. // Труды 2 съезда Российского общества патологоанатомов (Москва, 11–14 апреля 2006 г.). – Том II. – С. 197–199.
7. Туманский В.А. Клинико-морфологическая характеристика кардио-респираторного центра ствола головного мозга в динамике постреанимационной болезни и церебрального полушарного инсульта, осложненного вторичным стволовым синдромом / Туманский В.А. и соавт. // Патологія. – 2005. – Т. 2, №3. – С. 82–91.
8. Алексеева Г.В. Неврологические нарушения в отдаленном периоде после терминальных состояний / Алексеева Г.В. // Журнал невропат. и психиатрии. – 1979. – №8. – С. 988–990.

Сведения об авторах:

Тертышный С.И., д. мед. н., профессор каф. патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.
Туманский В.А., д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.
Евсеев А.В., к. мед. н., ассистент каф. патологической анатомии и судебной медицины с основами права ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Тертышный Сергей Игоревич. 69035, Украина, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26. Тел.: (061) 766 32 04.