

С.Г. Тимошенко

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОННО-ЯДЕРНЫХ СТРУКТУР МОСТА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ЭНДОТОКСИКОЗОМ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** мост, полиорганная недостаточность, эндотоксикоз.

Исследованы морфологические изменения в мосту ствола мозга у 12 умерших в коме больных полиорганной недостаточностью (ПОН) с эндотоксикозом разной степени выраженности в сравнении с изменениями в мосту мозга у внезапно умерших от острой коронарной недостаточности больных, при жизни не страдавших неврологическими заболеваниями. Показано, что в течение 2,5 суток в мосту мозга больных ПОН развивается деструкция нервных волокон, нейронов, микрососудов, глиальных клеток, со снижением их количества и стимуляцией их адаптивных и репаративных изменений. По мере повышения степени эндотоксикоза повышается активность деструкции, снижается активность адаптации и репарации.

### МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ НЕЙРОННО-ЯДЕРНИХ СТРУКТУР МОСТУ МОЗКУ ПРИ ПОЛІОРГАННІЙ НЕДОСТАТНОСТІ З ЕНДОТОКСИКОЗОМ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ВАЖКОСТІ

С.Г.Тимошенко

Досліджені морфологічні зміни в мосту мозку у 12 померлих у комі хворих з поліорганною недостатністю з эндотоксикозом різного ступеня важкості в порівнянні зі змінами у мості мозку хворих, померлих раптово від гострої коронарної недостатності, які при житті не страждали неврологічними хворобами. Показано, що протягом 2,5 діб у мості мозку хворих ПОН розвивається деструкція нервових волокон, мікросудин, нейронів, глиальних клітин зі зниженням їх кількості та стимуляцією адаптивних та репаративних змін. Міру зростання ступеня эндотоксикозу підвищується активність деструкції та знижується активність адаптації та репарації.

*Патологія.* – 2008. – Т5., №4. – С. 69-73

### MORPHOLOGICAL CHANGES OF NEURON-NUCLEAR STRUCTURES OF BRAIN STEM AT THE POLIORGAN INSUFFICIENCY CAUSED BY ENDOTOXICOSIS OF DIFFERENT DEGREE

S. G. Timoshenko

The morphological changes are explored in the bridge of brain stem at 12 deceased patients in the coma with poliorgan insufficiency (POI) caused by endotoxycosis of different degree in comparison to the changes in the bridge of brain stem at suddenly deceased patients from the acute coronal insufficiency, that didn't suffer neurological diseases during life. It was shown, that during 2,5 days in the bridge of brain stem of the patients with POI destruction of nervous fibers, neurons, microvessels, glial cells, develops with the decline of their quantity and by stimulation of their adaptive and reparative changes. At increasing of endotoxycosis degree activity of destruction arises up, activity of adaptation process and reparation decreased.

**Key words:** brain stem, poliorgan insufficiency, endotoxycosis.

*Pathologia.* 2008; 5(4): 69-73

Повреждение жизненно-важных нейронно-ядерных структур моста головного мозга у больных полиорганной недостаточностью (ПОН) с эндогенной интоксикацией осложняются коматозным нарушением сознания, неэффективностью самостоятельного дыхания и прогрессирующей некоррегируемой гипотензией. Поэтому уточнение особенностей морфогенеза деструктивно-репаративных изменений в мосту мозга необходимо для патологоанатомической диагностики указанных состояний и уточнения причин смерти больных.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** изучить морфологические изменения в мосту ствола мозга у больных, умерших в коме в условиях 2,5 суточной полиорганной недостаточности с эндогенной интоксикацией средней-тяжелой и терминальной степени.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ:** исследовалась передняя, средняя треть моста мозга и зона перехода моста в продолговатый мозг у 12 умерших больных с ПОН и эндотоксикозом, в качестве контроля были исследованы те же отделы моста мозга у 6 внезапно умерших от острой коронарной недостаточности больных, не страдавших болезнями центральной нервной системы. Все умершие больные с ПОН находились в коме глуби-

ной от 7 до 3 баллов (по шкале ком Глазго), развившейся через 2,5 суток эндотоксикоза разной степени.

По клинико-лабораторным данным умерших больных вычислялись: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) методом Химич-Костюченко [1] с учётом 4 степеней тяжести эндотоксикоза [2], степени функциональной недостаточности органов для идентификации полиорганной недостаточности (ПОН) [2]. Для подтверждения расчётного ЛИИ в цитологических препаратах крови умерших больных, окрашенных по Романовскому, с помощью морфометрической программы КС 200 определялась деструкция нейтрофилов путём морфометрического исследования плотности (в условных единицах) и площади их ядер (в мкм<sup>2</sup>), цитоплазмы и цитоплазматических включений. Изменения нейтрофилов крови умерших больных с ПОН сравнивались с изменениями нейтрофилов крови больных, умерших от ОКН.

По степени выраженности эндотоксикоза, регистрировавшегося на протяжении 2,5 суток, умершие больные были распределены на 2 группы. Первая группа включала 6 умерших больных с эндотоксикозом средней-тяжелой степени (ЛИИ от 3,67 у.е до 12.08 у.е.), у которых нейтрофилы крови имели уплотнённые до 148,76 у.е. и

уменьшенные до 73,8 мкм<sup>2</sup> ядра, уменьшенную до 57,68 мкм<sup>2</sup> и тёмную цитоплазму плотностью 179,78 у.е., в которой содержалось множество гранул плотностью 181,87 у.е и площадью до 0,22 мкм<sup>2</sup>, а также множество вакуолей с оптической плотностью 212,31 у.е. и площадью 0,55 мкм<sup>2</sup>. У 50% больных 1-й группы кома развилась на фоне эндотоксикоза, обусловленного кишечной непроходимостью при декомпенсированной недостаточности дыхания, сердечно-сосудистой системы и гипертермии до 40,4<sup>0</sup>C; у 50% больных кома развилась на фоне эндотоксикоза, обусловленного гангреной кишечника при декомпенсированной недостаточности функции дыхания и удовлетворительных функциях сердечно-сосудистой системы.

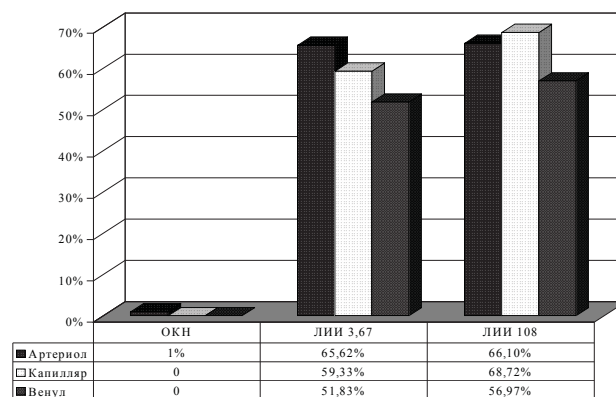
Вторая группа включала 6 умерших больных с терминальным эндотоксикозом (ЛИИ от 13,47 у.е. до 108 у.е.), нейтрофилы которых имели уплотнённые до 137,39 у.е. и уменьшенные до 67,7 мкм<sup>2</sup> ядра, уменьшенную до 27,01 мкм<sup>2</sup> и тёмную цитоплазму плотностью 169 у.е., в которой содержалось множество гранул плотностью 178 у.е и площадью до 0,21 мкм<sup>2</sup>, а также крупных вакуолей с плотностью 213 у.е. и площадью 1,27 мкм<sup>2</sup>. У 50% больных 2-й группы кома развилась на фоне эндотоксикоза, обусловленного гангреной кишечника при компенсированной функции сердечно-сосудистой системы; у 40% умерших больных 2-й группы кома развилась на фоне эндотоксикоза, обусловленного декомпенсированным микронодулярным циррозом с декомпенсацией функций дыхания и сосудистой системы; у 10% больных кома, развилась на фоне эндотоксикоза, обусловленного гангреной нижней конечности при компенсированной функции сердца, сосудистой системы и дыхания. В группе больных, умерших внезапно от ОКН, нейтрофилы крови имели ядра плотностью 99 у.е. и площадью 170 мкм<sup>2</sup>, крупную цитоплазму площадью 222 мкм<sup>2</sup> и плотностью 140 у.е. с множеством мелких гранул площадью 0,06 мкм и плотностью до 194 у.е. и единичными вакуолями.

В парафиновых гистологических препаратах моста мозга, окрашенных гематоксилином и эозином, по Циль-Нильсену (с докраской галлоцианин-хромовыми квасцами для выявления липофусцина и РНК) производился количественный подсчёт в 1 условном стандартизованном поле зрения микроскопа (УСПЗМ), площадью по окуляр-микрометру 6,3мм<sup>2</sup>, нейронов, глии и микрососудов, а также анализировались их патологические изменения. Состояние миелинизированных нервных волокон оценивалось в парафиновых гистологических препаратах моста ствола мозга, окрашенных по Krutsay. Все этапы обработки гистологического и цитологического материала были строго унифицированы. При обработке цифрового материала вычислялись средняя арифметическая величина (M), среднее квадратическое отклонение (δ), стандартная ошибка средней арифметической (S). Достоверность различия сравниваемых величин оценивалась по таблице с помощью критерия Стьюдента (T). За достоверную минимальную вероятность различий принималось P < 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** При макроскопическом исследовании у умерших больных ПОН с эндотоксикозом средней и тяжёлой степени в головном мозге

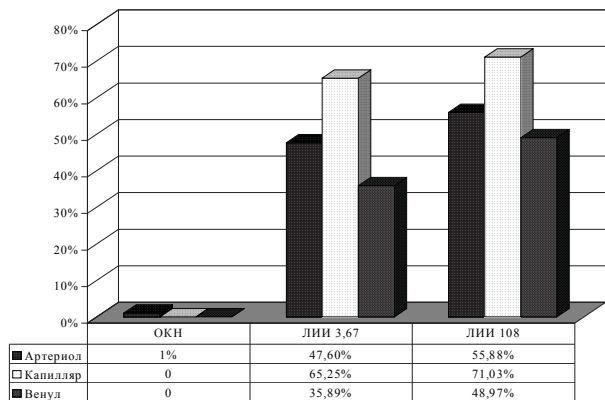
обнаружены признаки слабо выраженного набухания, его масса была равной 1250±50г. У умерших больных ПОН с терминальным эндотоксикозом определялся умеренно выраженный отёк мозга, масса головного мозга была равной 1500±50г.

При микроскопическом исследовании микроциркуляторного русла моста мозга у больных с ПОН и эндотоксикозом во всех отделах микроциркуляции преобладали сосуды с дистоническими изменениями, характеризующимися извитостью стенок, сужением и полным спадением просветов, чередованием спадений и расширений просветов, инвагинацией стенок и их перекрутом, разрыхлением и разволокнением стенок из-за пропитывания белками плазмы. У умерших больных 1-й группы со средне-тяжёлым эндотоксикозом в 1 УСПЗ моста мозга процент дистонически изменённых артериол составлял 65,62%, дистонически изменённых капилляров - 59,33%, дистонически изменённых венул - 51,83%. У умерших больных 2-й группы с терминальным эндотоксикозом в 1 УСПЗ моста мозга процент дистонически изменённых артериол составлял 66,1%, капилляров - 68,72%, венул - 56,97%. У больных, умерших внезапно от ОКН, дистонические изменения выявлялись только в 1% артериол (*диагр. 1*).



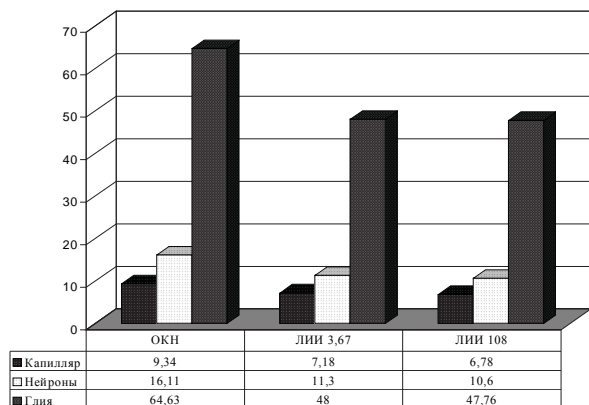
**Диagr. 1.** Содержание в % дистонически изменённых микрососудов моста мозга умерших больных ПОН при разной степени эндотоксикоза и больных, умерших внезапно от острой коронарной недостаточности.

При всех степенях тяжести эндотоксикоза в мосту мозга преобладали запустевшие и спавшиеся капилляры, в то время как процентное число спавшихся артериол и венул было небольшим. У умерших больных с ПОН и эндотоксикозом в дистонически изменённых микрососудах обнаруживался распространённый мозаичный апоптоз, а также некроз эндотелиальных клеток, характеризующийся глубоким кариопикнозом и десквамацией эндотелия. По мере усиления эндотоксикоза деструкция эндотелиальной выстилки прогрессировала: у умерших больных с ЛИИ 3,67 у.е. в 1 УСПЗМ моста пикноз ядер эндотелия определялся в 47,6% артериол, в 65,25% капилляров и 35,89% венул, а при ЛИИ 108 у.е. пикноз ядер эндотелия регистрировался в 55,88% артериол, в 71,03% капилляров и 48,97% венул. У больных, умерших внезапно от ОКН, некроз ядер отдельных эндотелиоцитов выявлялся только в 1% артериол с дистоническими изменениями (*диагр. 2*).



**Диагр. 2.** Количество в % микрососудов с мозаичным апоптозом и некрозом эндотелия в мосту мозга умерших больных ПОН при разной степени эндотоксикоза и больных, умерших внезапно от острой коронарной недостаточности.

При сравнительном количественном анализе содержания микрососудов в 1 УСПЗ моста мозга умерших больных с ПОН и группы контроля, было выявлено, что, при равном количестве артериол и венул, у умерших группы контроля число капилляров составляло  $9,34 \pm 3,19$  в 1 УСПЗ, а у умерших больных с ПОН и эндотоксикозом средней-тяжелой степени и терминальном эндотоксикозе их количество было снижено соответственно до  $7,18 \pm 1,3$  и  $6,78 \pm 2,53$  в 1 УСПЗ (диагр.3).



**Диагр.3.** Снижение количества капилляров, нейронов, глиальных клеток в 1 УСПЗ моста мозга у больных ПОН и эндотоксикозом разной степени по сравнению с больными, умершими от ОКН.

В малоповреждённых микрососудах моста мозга умерших больных с ПОН и эндотоксикозом определялись активированные ядра эндотелия со светлой кариоплазмой, мелкозернистым хроматином и 1-2 ядрышками, которые формировали почки роста и трубочки сосудистых отростков, чего не обнаруживалось в группе контроля.

У всех больных, умерших с ПОН и эндотоксикозом разной тяжести, при микроскопии окрашенных по Krut'say срезов в зонах шва, медиальных петель, пирамидных пучков, в субэпендимных зонах, в ножках мозжечка и мозга, в корешках черепно-мозговых нервов выявлялись очаги набухания и фрагментации миелинизированных волокон, а также отёк их осевых цилиндров (рис.1, цв. вкладка3). В препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, выявлялась извитость миелинизированных волокон с формированием между ними отёчных полостей, а также накопление тёмно-фиолетовых телец дегенерирующего миелина, называемых «крахмаловидными телами».

У 33% умерших больных с ПОН и эндотоксикозом средней-тяжелой степени в верхних ножках мозжечка и в субэпендимных зонах определялись очаги полного некроза, окружённые множеством «крахмаловидных тел» и гипертрофированных астроцитов (рис.2, цв. вкладка3).

У 50% умерших больных с ПОН и терминальном эндотоксикозе не симметричные мелкие очаги полных некрозов были локализованы в зонах медиальной петли, шва и пирамидных пучков. При этом, у умерших больных группы контроля, в мосту повреждения миелиновых волокон и некрозов не выявлялось.

Кроме мелких очагов некроза, у умерших больных ПОН с различной степенью тяжести эндогенной интоксикации в мосту мозга обнаруживалось большое количество нейронов с патологическими структурными изменениями, среди которых преобладали нейроны со значительным накоплением в цитоплазме липофусцина. Небольшое число нейронов с обычными по структуре ядрами и ядрышками содержали в цитоплазме ограниченные количества гранул липофусцина, что интерпретировались, как начальные изменения приспособительного характера к нарастающему эндотоксикозу при ПОН. Липофусцин имел тёмно-красный цвет при окраске по Циль-Нильсену, а при окраске гематоксилином и эозином определялся, как мелкозернистые светло-жёлтые или крупноглыбчатые тёмно-коричневые включения цитоплазмы (рис.3А; Б, цв. вкладка 3).

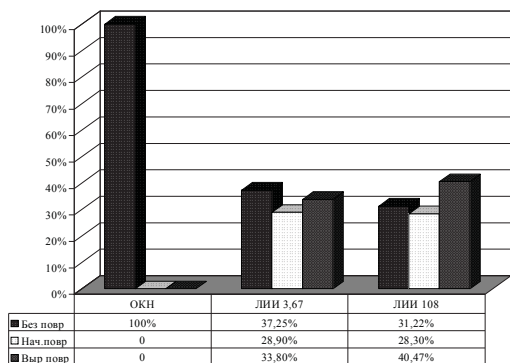
Одновременно в мосту определялись нейроны с субтотальным липофусцинозом цитоплазмы и выраженными повреждениями ядер: в одних нейронах ядро было резко гиперхромным из-за конденсации хроматина, имело плотность  $100 \pm 0,37$  у.е., трудно различимое или вакуолизированное ядрышко, в других нейронах обнаруживался кариопикноз с уменьшением площади ядер до  $25,67 \pm 0,98$  мкм<sup>2</sup> и снижением плотности до  $83,41 \pm 0,87$  у.е., также наблюдался кариолизис, при этом площадь ядер составляла  $40 \pm 0,61$  мкм<sup>2</sup>, а плотность  $163 \pm 0,36$  у.е. с последующим превращением ядер в бледно-фиолетовые тени. В финале таких изменений нейроны теряли ядро и отростки, цитоплазма, заполненная липофусцином, округлялась. Одновременно в ткани моста и в периваскулярных пространствах различных отделов микроциркуляции наблюдалось повышенное количество фагоцитов с крупной цитоплазмой тёмно-красного цвета при окраске по Циль-Нильсену или светло-жёлтого цвета при окраске гематоксилином и эозином.

В меньшем числе нейронов отмечался кариоцитолитический трансформацией в клеточные тени, а также ишемические изменения с трансформацией в гиперхромные гомогенизированные мумифицированные клетки.

При сравнительном количественном анализе содержания нейронов в 1 УСПЗ моста мозга выявлено снижение их количества у умерших больных с эндотоксикозом. В то время как у умерших внезапно от ОКН определялось  $16,11 \pm 9,34$  нейронов в 1 УСПЗ, у умерших больных с ПОН и эндотоксикозом средней-тяжелой степени и терминальном эндотоксикозе количество нейронов было снижено соответственно до  $11,3 \pm 4,76$  и  $10,6 \pm 4,19$  в 1 УСПЗ (см. диагр.3). При этом определялась такая закономерность: у умерших больных с ПОН и ЛИИ 3,67 у.е. в 1 УСПЗ моста



мозга содержалось  $4,21 \pm 2,76$  (37,25%) неповреждённых нейронов,  $3,27 \pm 2,1$  (28,9%) нейронов с начальными структурными нарушениями и  $3,82 \pm 1,5$  (33,8%) нейронов с выраженными структурными повреждениями (субтотальный липофусциноз, коагуляционный и колликвационный некрозы); у умерших с ЛИИ 108 у.е. количество нейронов без повреждений и с начальными повреждения снижалось соответственно до  $3,31 \pm 2,64$  (31,22%) и  $3 \pm 2,44$  (28,3%), а количество нейронов с выраженными структурными повреждениями повышалось до  $4,29 \pm 1,3$  (40,47%) (диагр.4).



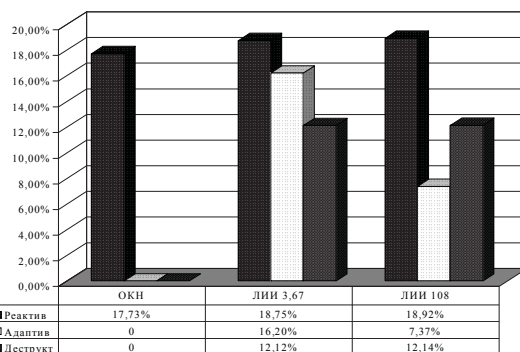
**Диагр.4.** Число в % повреждённых нейронов и нейронов с сохранной структурой в мосту мозга умерших больных ПОН при разной степени эндотоксикоза и больных, умерших от ОКН.

У больных, умерших от ОКН в мосту мозга повреждённых нейронов не определялось: все нейроны имели округлое ядро площадью  $35 \pm 0,56 \text{ мкм}^2$  и плотностью  $137 \pm 0,78$  у.е., в котором определялось ядрышко площадью  $7 \pm 0,9 \text{ мкм}^2$  и плотностью  $105 \pm 0,64$  у.е., а также цитоплазму площадью  $120 \pm 0,24 \text{ мкм}^2$  и плотностью  $143 \pm 0,45$  у.е.

У больных с эндотоксикозом, умерших через 2,5 суток от начала ПОН, в мосту мозга обнаруживались деструктивные, адаптивные и реактивные изменения глиальных клеток. Деструктивные изменения глиальных клеток проявлялись глубоким пикнозом ядер с уменьшением их площади до  $12 \pm 3,45 \text{ мкм}^2$  и понижением плотности до  $77 \pm 2,76$  у.е., в результате чего отличительные признаки ядер клеток глии утрачивались. Адаптивные изменения в астроцитах и олигодендроцитах проявлялись изменениями площади и плотности их ядер. Площадь ядер астроцитов и олигодендроцитов составляла соответственно  $45 \pm 1,89 \text{ мкм}^2$  и  $24 \pm 2,24 \text{ мкм}^2$ , при этом их кариоплазма имела плотность  $125 \pm 1,36$  у.е. с чётко контурирующимися зёрнами хроматина и 1-2 ядрышками. Реактивные изменения глиальных клеток проявлялись формированием астроцитарных и олигодендроцитарно-астроцитарных узелков из 3-4 клеток на месте разрушенных нейронов, перинейрональным сателлитозом до 3-4 клеток вокруг повреждённых и неповреждённых нейронов. У умерших больных с эндотоксикозом с ЛИИ 3,67 у.е. в 1 УСПЗ моста мозга число глиальных клеток с реактивными, адаптивными и деструктивными изменениями составляло соответственно  $9 \pm 7,78$  (18,75%),  $7,78 \pm 6,79$  (16,2%) и  $5,82 \pm 3,21$  (12,12%), а у умерших при ЛИИ 108 у.е. число клеток глии с адаптивными изменениями снижалось до  $3,5 \pm 2,31$  (7,37%), а число клеток глии с реактивными изменениями и деструкцией повышалось, соответственно, до  $9,04 \pm 7,8$  (18,92%) и  $5,8 \pm 2,89$  (12,14%) (диагр.5).

**Сведения об авторе:** Тимошенко С.Г. – кафедра патологической анатомии и судебной медицины с основами права, Запорожский государственный медицинский Университет.

**Адрес для корреспонденции:** пр. Маяковского 26, тел. 233-50 -93



**Диагр.5.** Деструктивные и адаптивно-реактивные процессы в глиальных клетках моста мозга у больных, умерших с ПОН и эндотоксикозом разной степени и у больных, умерших от ОКН.

У больных, умерших внезапно от ОКН, в мосту мозга средняя площадь ядер астроцитов составляла  $40,77 \pm 1,15 \text{ мкм}^2$ , а плотность -  $115 \pm 2,34$  у.е., средняя площадь ядер олигодендроцитов составляла  $20 \pm 1,27 \text{ мкм}^2$ , а плотность -  $104 \pm 2,54$  у.е. При этом в группе контроля были выражены только реактивные изменения глии, составлявшие  $11,46 \pm 7$  (17,73%) и характеризующиеся перинейрональным сателлитозом до 2-4 глиальных клеток вокруг неповреждённых нейронов.

У умерших с ПОН и эндотоксикозом средней-тяжёлой степени и терминальном эндотоксикозе в 1 УСПЗ моста мозга определялось сниженное до  $48 \pm 15,97$  и  $47,76 \pm 15,35$  (соответственно) количество глиальных клеток в 1 УСПЗМ, в то время как у больных группы контроля в 1 УСПЗМ моста мозга количество глиальных клеток составляло  $64,63 \pm 14,9$  (см. диагр.3).

**ВЫВОДЫ:** 1. У больных ПОН с эндотоксикозом разной степени тяжести, умерших через 2,5 суток, в артериолах, венулах и капиллярах моста мозга обнаруживается мозаичный апоптоз и некроз эндотелия, нарастающий пропорционально росту уровня интоксикации, а также пониженное количество капилляров; в малоповреждённых микрососудах определяются признаки неангиогенеза с формированием эндотелиальных почеч роста и сосудистых отпрысков. Умерших через 2,5 суток, обнаруживается глубокий пикноз ядер глиальных клеток, а также снижение количества глиоцитов в мосту мозга, пропорционально нарастанию уровня интоксикации.

2. У больных ПОН с эндотоксикозом разной степени, умерших через 2,5 суток, в мосту мозга определяется снижение числа нейронов в 1 УСПЗ, определяется повышенное число нейронов с наличием в цитоплазме значительного количества липофусцина, а также нейронов с кариопикнозом и кариолизисом; в меньшем числе нейронов обнаруживаются ишемические повреждения и кариоцитоллизис. В разных отделах моста определяется набухание и фрагментация миелинизированных волокон, а также отёк их осевых цилиндров.

3. У больных ПОН с эндотоксикозом разной степени, умерших через 2,5 суток, обнаруживается глубокий пикноз ядер глиальных клеток, а также снижение количества глиоцитов в мосту мозга, пропорционально нарастанию уровня интоксикации.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Большаков И.Н., Титовец Р.Е., Камзаланова Н.И. ЛИИ и иммунологические нарушения при разлитом гнойном перитоните // Клиническая медицина. – 1991. – №6. – С. 60-61.
2. Шифрин Г.А., Горенштейн М.Л. Восстановление биоустойчивости при сепсисе. – Киев: «Эксперт Издательство», 2004. – 599с.