

**В.В. Фонин, Е.В. Домрачева, С.П. Авраменко, И.А. Грибачева, А.П. Дергилев,
М.В. Татаринов, В.Г. Сенюков, И.Н. Новикова, А.С. Маликов, Д.А. Шашуков, В.Д. Нарожнов**

**ВОЗРАСТНЫЕ АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КРОВОИЗЛИЯНИЙ В
МОЗГ И СПЕЦИФИКА ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТОВ И ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

*Новосибирский государственный медицинский университет,
городская клиническая больница №1, г. Новосибирск,
Институт клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск*

Реферат. Были обследованы две группы больных молодого и пожилого возраста. Выявлена возрастная специфика изменений иммунологических показателей у больных с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями. Полученные данные могут быть использованы для разработки иммунологических методов мониторирования течения и прогнозирования геморрагических инсультов.

В.В. Фонин, Е.В. Домрачева С.П. Авраменко,
И.А. Грибачева А.П. Дергилев, М.В. Татаринов,
В.Г. Сенюков, И.Н. Новикова, А.С. Маликов,
Д.А. Шашуков, В.Д. Нарожнов

МИГ• КАН САВУНЫ• ЯШЫК• Б•ЙЛЕ
АНАТОМИК-МОРФОЛОГИК ҮЗЕНЧ•ЛЕКЛ•РЕ,
ПАЦИЕНТНЫ• ЯШЕН• ӨМ ЧИРНЕ•
КАТЛАУЛЫЛЫГЫНА Б•ЙЛЕ Р•ВЕШТ•
ИММУНОЛОГИК КУРС•ТКЕЧЛ•Р ҮЗГ•РЕШЕ
СПЕЦИФИКАСЫ

Яшыл•рд•н һ•м өлк•н яшьт•ге авырулардан торган ике төркем тикшерелде. Яраланусыз гына мил•рен• кан сауган авыруларны• иммунологик күрс•ткечл•ре үз•решене• яшык• б•йле спецификасы ачыкланган. Алынган м•гълуматлар геморрагик инсульт барышын мониторинглауны• һ•м фаразлауны• иммунологик ысууларын эшл•үд• файдаланырга мөмкин.

V.V. Fonin, E.V. Domracheva, S.P. Avramenko,
I.A. Gribacheva, A.P. Dergilev. M.V. Tatarinov,
V.G. Senukov, I.N. Novikova, A.S. Malikov,
D.A. Shashukov, V.D. Narozhnov

AGE ANATOMO-MORPHOLOGIC PECULIARITIES OF
CEREBRAL HEMORRHAGE AND CHANGING OF
IMMUNOLOGIC INDICES DUE TO PATIENTS' AGE AND
SEVERITY OF DISEASE

Two groups of patients of a young and an elderly age have been examined. There were revealed age specific characteristics of immunologic indices changing in patients with nontraumatic intracerebral hemorrhage. The obtained data can be used for developing immunologic methods for monitoring a course of the disease and for predicting hemorrhagic insults.

В ряде исследований было показано наличие особенностей течения геморрагического инсульта у лиц молодого возраста [4, 6, 8, 10, 9, 12], что усложняет применение у молодых пациентов существующих критериев прогноза и исхода внутримозговых кровоизлияний (ВМК), разработанных преимущественно для лиц пожилого и старческого возраста. Необходима разработка системы дополнительных диагностических критериев, специально ориентированных на контингент до 45 лет населения Западной Сибири.

С 1999 по 2004 г. в ГКБ №1 г. Новосибирска на лечении находились 293 пациента молодого и пожилого возраста с верифицированным по КТ или аутопсии диагнозом внутримозгового кровоизлияния. 172 человека были молодого возраста (мужчин — 79, женщин — 93). Общая летальность в группе пациентов составляла 53,5%. У вошедших в исследование молодых мужчин она равнялась 59,5% и превышала аналогичный показатель у женщин — 48,4%. Показатели внутрибольничной летальности у молодых пациентов, полученные в нашем исследовании, в целом превышали аналогичные данные, приведенные в малочисленных публикациях по результатам исследований других авторов. В связи с организационными моментами часть пациентов не имела верификации диагноза ВМК по КТ либо он был установлен на основании данных только лумбальной пункции. Если у умерших больных в последующем были получены данные аутопсии и они вошли в исследование, то выжившие и выписанные из стационара больные без нейровизуализации в исследование не вошли. Поэтому наши показатели не могут сравниваться с данными литературы, так как они не являются

сопоставимыми. В группу пациентов пожилого возраста вошел 121 человек (мужчин — 32,2%, женщин — 82). Общая летальность среди пожилых пациентов составляла 52,9% и в целом была незначительно ниже, чем в группе молодых лиц. Летальность у пожилых мужчин (79,5%) почти в 2 раза превышала аналогичный показатель у пожилых женщин (40,2%). Существует несколько причин, по которым наши данные о внутрибольничной летальности пациентов не согласуются со сведениями, приводимыми в литературе. Во-первых, в литературных источниках статистики отсутствует возрастная дифференцировка. Во-вторых, существуют региональная особенность течения ОНМК в Западной Сибири. В-третьих, часть выживших пожилых пациентов не вошла в исследование в связи с отсутствием необходимой верификации диагноза.

По данным литературы [1, 2, 3, 5], электронно-микроскопические исследования показывают, что большинство кровоизлияний происходит в области бифуркации вовлеченных сосудов или вблизи от нее, т.е. именно там, где выражена дегенерация среднего слоя и гладких мышц. Распространение крови на желудочки происходит при обширных глубинных гематомах. Вокруг кровяного сгустка часто видна отечная паренхима, цвет которой изменен продуктами распада гемоглобина. Срезы тканей характеризуются наличием отека, поврежденных нейронов, присутствием макрофагов и нейтрофилов в зоне, окружающей гематому. Между прослойками белого вещества кровоизлияние распространяется с минимальным разрушением ткани, при этом в самой гематоме и вокруг нее сохраняются гнезда интактной ткани. Этот характер распространения объясняет наличие жизнеспособной и восстановляемой нервной ткани в непосредственной близости к гематоме. В зоне, непосредственно граничащей с гематомой, начинается накопление жидкости, и отек обычно держится до 5 дней, а иногда и до 2 недель после инсульта. В настоящее время считается, что кровь и компоненты плазмы опосредуют развитие большинства вторичных процессов, развивающихся после ВМК. Гибель нейронов в зоне вокруг гематомы носит преимущественно характер некроза, и недавно получены данные, свидетельствующие о запрограммированной гибели клеток (апоптоз).

При проведении нашего исследования геморрагические инсульты патологоанатомически

изучались по макроскопическим признакам (непосредственно у секционного стола) и результатам микроскопического исследования. Всего за период исследования было проведено 140 аутопсий (86 — у умерших пациентов молодого возраста и 54 — у лиц пожилого и старческого возраста). Практически все умершие (97,2%) при жизни страдали заболеваниями, протекающими с повышенным АД (гипертоническая болезнь или сочетание ее с атеросклерозом). В исследованных нами случаях превалировали кровоизлияния в мозг, развившиеся при сочетании гипертонической болезни с атеросклерозом (74%), далее следовали геморрагии, развившиеся при чистой форме гипертонической болезни, т.е. без атеросклеротических изменений сосудов, преимущественно у молодых лиц (64%). В 21 (23,9%) случае у молодых и в 2 (3,7%) случаях у пожилых геморрагии развились в связи с разрывом врожденных аневризм сосудов основания мозга.

Таким образом, основная масса кровоизлияний в мозг была выявлена у тех умерших, которые при жизни страдали гипертонией, что согласуется с данными литературы [1].

Возраст молодых умерших с кровоизлияниями варьировал от 26 до 45 лет (в среднем $42,8 \pm 1,2$ года). Наибольшую группу составляли лица в возрасте от 40 до 45 лет, мужчины встречались незначительно чаще женщин. В возрастной группе старше 65 лет отмечалось преобладание женщин. Наибольшую группу составляли лица в возрасте 66—70 лет (в среднем $69,7 \pm 1,8$ года).

На секции в большинстве случаев имели место массивные очаги кровоизлияний типа гематомы, которые составляли 85% (119 случаев) всех геморрагических инсультов. Они представляли собой полости, заполненные кровью или ее свертками, и чаще обнаруживались в больших полушариях мозга в области подкорковых узлов, реже — в варолиевом мосту, в двух случаях — в белом веществе больших полушарий головного мозга. Возникали они в связи с разрывом патологически измененных сосудов. В 15% случаев (21 исследование) были найдены кровоизлияния типа геморрагического пропитывания. Прорыв крови в желудочковую систему был выявлен при 112 (50,1%) кровоизлияниях в мозг. Основной причиной смерти больных явился отек мозга со сдавлением ствола (86,7%). Второе место занимали случаи с прорывом крови в желудочки мозга (50,1%), третье — пневмония с развитием легочно-сердечной недостаточности (32,4%). Таких осложнений, как

ТЭЛА, уремия, острая сердечная недостаточность, в наших наблюдениях не было.

При изучении морфологии были получены следующие результаты. В 82,9% кровоизлияния локализовались в бассейне средней мозговой артерии, далее в порядке убывания — в задней мозговой (5,7%), передней мозговой артерии (5,0%) и в вертебробазиллярном бассейне (3,6%). Этим был обусловлен и характер геморрагий, который во многом определялся ангиоархитектоникой и строением вещества мозга той области, где они возникли.

Микроскопически участки поражения исследовали с использованием главным образом срезов, окрашенных гематоксилином-эозином, в отдельных случаях — обработанных другими способами (по Нисслю или Бильшовскому). При исследовании учитывали следующие микроскопические признаки: отек, некротические изменения вокруг очага поражения, микро- и макрофагальную реакцию, представленную нейтрофилами и зернистыми шарами, лимфоцитарной реакцией, макроглиальной реакцией (олигодендроглия и астроциты), изменениями со стороны сосудов в перифокальной зоне. При микроскопическом изучении гематом в отдельных участках обнаруживались вещество мозга, а также сосуды с некробиотическими изменениями стенок. Исследование пограничной с гематомой зоны выявляло постоянно присутствующий отек, который уменьшался по мере удаления от очага. Имела место также резкая ишемия участков мозга, прилегающих к инфарцированному очагу, о чем свидетельствует наличие большого количества нервных клеток, измененных по ишемическому типу. Независимо от возраста в веществе мозга с некробиотическими изменениями определялись расширенные сосуды с периваскулярными кровоизлияниями и большое количество зернистых шаров, нагруженных липидами. Структура нервных элементов, непосредственно соприкасающихся с кровоизлиянием, была трудноразличима. Ткань мозга пропитана плазмой с большим количеством гистиоцитов, а также полиморфноядерных лейкоцитов. Нервные волокна с дегенеративными изменениями, невроны часто были деформированы, всюду отмечалась пролиферация глиоцитов, главным образом олигодендроглии. В отдельных случаях (преимущественно у молодых лиц) эти изменения были столь значительны, что приводили к некрозу вещества мозга. Степень указанных изменений, вероятнее всего,

зависела от выраженности гипоксии, которая в большей мере определялась обширностью отека.

От того, на какие сутки от времени возникновения очага поражения наступала смерть больного, зависела и микроскопическая картина изменений в мозге. Кровоизлияние, представленное компактными массами из гемолизированных эритроцитов, множества зернистых шаров, волокнистых астроцитов с формированием демаркационной линии из астроцитов и новообразованных сосудов, обнаруживалось на 4—5-й день заболевания. В тех случаях, когда больной переживал острую стадию (в 26 случаях, преимущественно у пожилых лиц) отмечалась активная пролиферация глиоцитов и клеток соединительной ткани с появлением макрофагов, содержащих гемосидерин.

Несмотря на однотипность изменений геморрагического инсульта в разных возрастных группах, можно отметить морфологический признак, более выраженный у лиц относительно молодого возраста — тенденцию к увеличению размеров очага за счет распространения крови в окружающую отечную ткань с возникновением вторичных множественных диапедезных кровоизлияний из расширенных артериальных сосудов и перерастянутых вен; более выраженные некробиотические процессы в веществе мозга за счет периваскулярного и перицеллюлярного отека на границе с кровоизлиянием.

При исследовании смещений различных отделов мозга при нарастающем отеке отмечалось более частое аксиальное смещение ствола мозга у лиц молодого возраста, а боковое смещение мозга под серп большого мозга и смещение височных долей (тенториальное вклинижение) — у лиц пожилого возраста. В 10% случаев (14 исследований) при отеке мозга, сопровождавшемся смещением, развивались вторичные кровоизлияния в ствол мозга и варолиев мост, что явилось непосредственной причиной смерти больных.

Выявленные анатомо-морфологические изменения могут быть объяснены более высокой иммунологической реактивностью у молодых пациентов на присутствие кровоизлияния, более высоким уровнем вторичных медиаторов как процесса повреждения нейронов, так и отека, более активным высвобождением осмотически активных белков сыворотки и сгустка и их накоплением, что еще больше усиливает отек. За ним следуют отеки сосудистого происхождения

ВОЗРАСТНЫЕ АНАТОМО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КРОВОИЗЛИЯНИЙ В МОЗГ И СПЕЦИФИКА ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТОВ И ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

и цитотоксический, возникающие за счет разрушения как гематоэнцефалического барьера, так и недостаточности натриевого насоса и гибели нейронов.

Сведения о состоянии иммунной системы в условиях геморрагического повреждения головного мозга немногочисленны и зачастую носят противоречивый характер в отношении информативной значимости иммунологических показателей. Так, M. Smrcka et al. [11] показали, что у больных с тяжелым повреждением головного мозга в результате внутримозгового кровоизлияния достоверно снижались показатели клеточного иммунитета, особенно количество CD3⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитов, тогда как такие показатели гуморального иммунитета, как количество В-лимфоцитов и уровень IgE, были достоверно выше, чем в группе доноров. Тем не менее авторы пришли к выводу, что выявленные изменения показателей состояния иммунной системы имеют низкое прогностическое значение. S. Chrapusta et al. [7], исследуя иммунологические показатели у больных с субарахноидальным кровоизлиянием, также выявили снижение показателей Т-клеточного звена иммунитета. Однако им также не удалось продемонстрировать потенциальную значимость CD4/CD8-соотношения как прогностического фактора развития отсроченного церебрального вазоспазма [7].

Таким образом, представляло интерес исследование основных иммунологических параметров у больных с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями, их особенности в зависимости от возраста пациентов, тяжести течения и исходов заболевания.

Результаты обследования молодых пациентов приведены в табл. 1.

Показатели, представленные в табл. 1, свидетельствуют о подавлении у молодых пациентов Т-лимфоцитарного звена иммунной системы на фоне развития геморрагического инсульта, что проявляется как снижением общего числа Т-клеток и их субпопуляций, так и достоверным увеличением CD4/CD8-соотношения, что хорошо согласуется с данными литературы [7]. Причем более выраженные изменения иммунного статуса коррелировали с неблагоприятным исходом ВМК. Но достоверного различия между группами умерших и выживших по показателям Т-лимфоцитарного звена иммунитета не выявлено. Увеличение относительного количества В-лифоцитов периферической крови,

Таблица 1
Показатели иммунного статуса здоровых доноров и молодых больных с различными исходами ВМК ($M \pm m$)

Показатели	Доноры	Больные (n = 20)	
		выжившие	умершие
Лимфоцитоз, мм ³	1959,8±833,33	1034,3±127,9*	1004,1±120,5*
CD3, %	65,02±8,95	51,0±6,9*	46,4±5,8*
CD4, %	38,9±8,94	34,3±3,72*	30,3±3,06*
CD8, %	24,9±7,81	11,3±7,01*	9,6±6,02*
CD4/CD8	1,8±0,84	3,5±1,03*	4,9±1,98*
CD19, %	11,3±3,21	19,7±3,02*	24,9±2,63*
CD16, %	18,9±7,52	16,7±7,64	16,1±5,85
HLA-Dr ⁺ - моноциты, %	84,9±12,4	88,0±5,57	91,8±6,03
HLA-Dr -уров- ень экспрессии, усл.ед.	0,39±0,222	0,46±0,025	0,52±0,008

* $p_U < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с данными группы доноров (U-критерий Вилконсона—Манна—Уитни). То же в табл. 2.

Таблица 2
Показатели иммунного статуса здоровых доноров и пожилых больных с различными исходами ВМК ($M \pm m$)

Показатели	Доноры	Больные (n = 20)	
		выжившие	умершие
Лимфоцитоз, мм ³	2073,8±754,28	2364,8±264,31	2487,7±487,25
CD3, %	63,2±10,15	52,3±19,77	50,8±16,58
CD4, %	37,3±6,72	35,4±14,15	32,8±7,83
CD8, %	22,8±5,92	19,5±5,75	17,4±5,16
CD4/CD8	1,8±0,34	1,8±0,62	1,9±0,49
CD19, %	10,9±5,61	9,0±4,08	8,7±4,86
CD16, %	20,2±8,52	29,5±5,84*	30,2±5,29*
HLA-Dr ⁺ - моноциты, %	81,3±8,9	92,8±3,59*	94,3±6,23*
HLA-Dr -уров- ень экспрессии, усл.ед.	0,38±0,38	0,51±0,08*	0,62±0,05*

вероятно, можно рассматривать как компенсаторную реакцию иммунной системы, индуцированную формированием Т-клеточного иммунодефицита.

Основные иммунологические показатели также были изучены в группе больных старше 66 лет (табл. 2).

Как следует из данных табл. 2, у больных старшей возрастной группы также отмечается угнетение Т-клеточного звена иммунитета. Однако поскольку на настоящем этапе исследования выявленные различия носят недостоверный характер, можно констатировать лишь тенденцию к формированию Т-клеточного иммунодефицита у больных старше 66 лет. Нам также было

выявлено увеличение показателей неспецифического иммунитета в группе пожилых пациентов. Так, относительное содержание натуральных клеток-киллеров в периферической крови превышало донорские показатели в среднем на 9,0% (табл. 2). Количество моноцитов, экспрессирующих на своей поверхности HLA-DR молекулы, превышало значения донорской группы больше, чем на 11,0%. Кроме того, средний уровень экспрессии HLA-DR молекул на поверхности моноцитов также достоверно превышал показатели донорской группы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных старшей возрастной группы также формируются иммунологические нарушения на фоне геморрагического повреждения головного мозга, однако изменения Т-клеточного звена иммунитета являются не такими выраженным, как в группе пациентов до 45 лет. Известно, что возрастные изменения иммунной системы, проявляющиеся в виде снижения разнообразия Т- и В-лимфоцитарного репертуара, компенсируются повышением активности неспецифического иммунитета [7]. Возрастание в периферической крови процентного содержания натуральных клеток-киллеров и повышенное активационное состояние моноцитарного звена, вероятно, являются проявлениями такой компенсаторной реакции иммунной системы в ответ на внутримозговое кровоизлияние. Нам не удалось обнаружить каких-либо корреляций между исследованными показателями иммунной системы у пожилых пациентов с летальным исходом заболевания, что, очевидно, предполагает необходимость проведения более глубоких иммунологических исследований для определения прогностической значимости изменяющихся иммунологических параметров.

Таким образом, на основании данных, полученных в результате проведенного исследования, можно сделать следующие выводы. Существует возрастная специфика изменений иммунологических показателей у больных с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями. У молодых пациентов наблюдается достоверная супрессия Т-лимфоцитарного звена иммунитета в остром периоде ВМК. На этом фоне отмечается увеличение относительного количества В-лимфоцитов, вероятно, компенсаторного характера. У пожилых пациентов подавление Т-лимфоцитарного звена иммунитета выражено в меньшей степени. На этом фоне увеличиваются

показатели неспецифического иммунитета. Выраженность Т-клеточного дефицита коррелирует с неблагоприятным исходом ВМК, что характерно для пациентов молодого возраста. Однако этот критерий не достигает достоверности по результатам статистического анализа ($p > 0,05$) и может рассматриваться только как тенденция.

Полученные данные расширяют представление о состоянии основных звеньев иммунитета у больных с ВМК и имеют практическое значение для разработки иммунологических методов мониторирования течения и прогнозирования исходов геморрагических инсультов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аднан Куреши, Стэнли Тахрим, Джозеф Бродерик и др. // Международный медицинский журнал. — 2001. — № 19. — С.327—334.
2. Ворлоу Ч.П., Ж. ван Гейн, Денис М.С. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных / Пер. с англ. — СПб, 1998.
3. Давид О. Виберс, Валерий Фейгин, Роберт Д. Браун. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. — М., 1999.
4. Деев А.С., Захарушкина И.В. // Неврол. журн. — 2001. — № 5. — С. 15—18.
5. Самуэльс М. Неврология / Пер. с англ. — М., 1997.
6. Чухловина М.Л., Гузев В.И., Мацукатова Е.И. // Клин. мед. — 2004. — № 3. — С. 11—16.
7. Chrapusta S.J., Gorski A., Mrowiec T., Grieb P., Andrychowski J., Ryba M.S. // Scand. J. Immunol. — 2000. — Apr. 51(4). — P. 400—407.
8. Del Brutto O.H., Sbichez J., Campos X., Santos J. // Funct. Neurol. — 1999. Jan. 14:1. — P. 21—28.
9. Gandozzo C., Conti M. // Neurolog Sci. — 2003. — May. 24. Supl 1. — S 1—3.
10. Jovanovic Z. // Spr. Arch. Celok. Lek. — 1996. — Sept-Oct. — Vol. 124(9-10). — P. 232—235.
11. Smrcka M., Mrlian A., Klabusay M. // Bratisl Lek Listy. — 2005. — Vol. 106(3). — P. 144—146.
12. Zetova V.H., Novak E.M., Camarado C.H., Carrano H., Muzzio J.A., Jwamoto F.M., Coleta P., Werneck L.C. // Arch. Neuropsiquiatr. — 2001. — Vol. 59(3-b). — P. 740—745.

Поступила 28.02.07.

