МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л.

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, e-mail: pavel1970@list.ru

С целью изучения характера и распространенности морфологических изменений сосудов микроциркуляторного русла головного мозга при артериальной гипертензии, осложнившейся развитием тяжелого геморрагического инсульта, проведено макро- и микроскопическое исследование различных отделов мозга в 125 секционных случаях. Установлено, что изменения сосудов микроциркуляторного русла при гипертензивных интрацеребральных кровоизлияниях носят локальный и распространенный характер и обусловлены гипоксией и ишемией мозга, его отеком, резким нарушением проницаемости сосудов. Результаты исследования позволяют предположить, что гематомы возникают в областях мозга с уже измененными артериолами, капиллярами и венулами в виде их фиброза, запустевания и тромбоза, а также в виде изменений адаптивного характера — пролиферация клеточных элементов стенок микрососудов с образованием сосудистых конволютов. Проведенное исследование позволило разделить обнаруженные изменения микрососудов на хронические, развившиеся до инсульта, и острые, возникшие в течение инсульта.

Ключевые слова: микрососуды мозга, артериальная гипертензия, интрацеребральные кровоизлияния.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE MICROVESSELS OF THE BRAIN AT ARTERIAL HYPERTENSION WITH CEREBROVASCULAR DISEASE

Gulevskaya T.S., Anufriev P.L.

Research Center of Neurology, Moscow, e-mail: pavel1970@list.ru

For the purpose of studying of character and prevalence of morphological changes of microvessels of a brain at the arterial hypertension which was complicated by development of a heavy hemorrhagic stroke it is carried out macro - and a microscopic research of various departments of a brain in 125 section cases. It is established that changes of microvessels at the hypertension intracerebral hemorrhages have local and widespread character and are caused by a hypoxia and ischemia of a brain, his hypostasis, sharp violation of permeability of vessels. Results of a research allow to assume that hematomas arise in areas of a brain with already changed arterioles, capillaries and venules in the form of their fibrosis, a desolation and thrombosis, and also in the form of changes of adaptive character – proliferation of cellular elements of walls of microvessels with formation of vascular convolutes. The conducted research allowed to part the found changes of microvessels on chronic, developed to a stroke, and acute, arisen during a stroke.

Keywords: microvessels of brain, arterial hypertension, intracerebral hemorrhages.

Известно, что артериальная гипертония (АГ) является одной из наиболее частых причин возникновения нарушений мозгового кровообращения (НМК) геморрагического и ишемического характера, обусловленных структурными изменениями сосудов головного мозга [1, 2]. К настоящему времени довольно подробно изучены патологические изменения сосудов первых двух структурно-функциональных уровней артериальной системы мозга, к которым относятся магистральные артерии головы, экстрацеребральные и крупные интрацеребральные артерии, т.е. артерии, доставляющие кровь к мозгу и распределяющие ее. Что структурно-функционального касается третьего уровня, то есть сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) – артериол, капилляров и венул, на уровне которых

осуществляются метаболические процессы в мозге, то характер и распространенность их изменений при НМК, обусловленных АГ, изучены слабо.

В то же время, как показали исследования последних лет, основанные на данных новейших модификаций магнитно-резонансной томографии, именно патология мелких внутримозговых сосудов, включая сосуды МЦР, сопровождающаяся нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера, играет ключевую роль в возникновении при АГ как очаговых повреждений мозга – кровоизлияний илакунарных инфарктов (ЛИ), так и диффузных изменений белого вещества полушарий, проявляющихся при нейровизуализации в виде феномена лейкоареоза [3-7]. В связи с этим НМК, связанные с АГ, трактуются в настоящее время как маркеры патологии мелких интрацеребральных артерий и обозначаются за рубежом термином «cerebral small vessel disease» [8, 9].

Эти новейшие данные полностью согласуются с результатами проведенных ранее патоморфологических исследований мозга в случаях с гипертоническими НМК, которые разработать И морфогенеза позволили концепцию патогипертонической ангиоэнцефалопатии. Установлено, что гипертоническая ангиопатия характеризуется, в первую очередь, тяжелыми деструктивными изменениями стенок интрацеребральных артерий диаметром 70-500 мкм в виде плазморрагий, фибриноидного некроза, милиарных аневризм, изолированного некроза мышечных клеток средней оболочки, гиалиноза и склероза. Отмеченные обусловливают разнообразные проявления изменения гипертонической энцефалопатии в виде интрацеребральных гематом разной величины, мелкоочаговых и диффузных ишемических повреждений вещества мозга, к которым относятся ЛИ, лакунарное состояние мозга (множественные ЛИ), прогрессирующая лейкоэнцефалопатия, очаги периваскулярного энцефалолизиса, персистирующий отек мозга с формированием так называемых криблюр [10, 11].

Следует подчеркнуть, что к микроциркуляторному (метаболическому) руслу мозга, как и других органов, относится субмакроскопическая часть сосудистой системы. Функцией МЦР является снабжение тканей кислородом и анаболитами и отведение катаболитов, при этом в головном мозге обмен между кровью и нервной тканью осуществляется не только посредством капилляров, но и за счет других микрососудов — артериол и венул [12]. Чрезвычайно высокая роль МЦР в сохранении и поддержании структуры и функций нервной ткани определяет важность изучения данного структурно-функционального уровня сосудистой системы мозга при различных патологических состояниях, в том числе при таком распространенном заболевании как АГ.

Цель исследования — изучение характера и распространенности патологических изменений сосудов МЦР мозга при АГ, осложнившейся развитием тяжелого геморрагического инсульта.

Материал и методы исследования

Проведено патологоанатомическое исследование МЦР различных отделов головного мозга в 125 секционных случаях с интрацеребральными кровоизлияниями, обусловленными АГ. В 78 % случаев отмечалась гипертоническая болезнь, в 22 % — симптоматическая (почечная) АГ. По данным анамнеза, длительность АГ в половине случаев составляла более 10 лет. У 62 % пациентов, особенно при наличии почечной АГ, отмечалось тяжелое течение последней в виде кризов с подъемами артериального давления до 190/100 — 210/110 мм ртутного столба, которое плохо коррегировалось антигипертензивной терапией и обусловливало возникновение у большинства больных геморрагического инсульта в молодом возрасте — 30—40 лет. У 30 % пациентов отмечались как интрацеребральные кровоизлияния, так и ишемические НМК, нередко повторные.

Патологоанатомическое исследование включало в себя макро- и микроскопическое изучение мозга и его артериальной системы на всех структурно-функциональных уровнях, включая магистральные артерии головы - внутренние сонные и позвоночные артерии, интракраниальные артерии – сосуды виллизиева круга и их ветви, а также внутримозговые артерии и сосуды МЦР. При исследовании мозга определялись величина и локализация интрацеребральных гематом, наличие прорыва крови в желудочковую мозга, дислокации выраженность отека И сдавления его ствола. Учитывались предшествующие летальному инсульту очаговые повреждения мозга в виде крупных постгеморрагических псевдокист, организующихся и организованных ЛИ, а также другие визуализируемые изменения мозга, характерные для АГ (мелкие кровоизлияния, очаги периваскулярного отека, спонгиоформное состояние белого вещества). Микроскопическое исследование мозга проводилось в гистологических препаратах, заключенных в парафин. Они окрашивались гематоксилином и эозином, по методам ван Гизона (определение коллагеновых волокон и миоцитов в сосудах), Вейгерта (выявление эластических волокон в сосудах), Перльса (выявление гемосидерина), нейрогистологическими методами Ниссля (для оценки нейронов и глиальных клеток) и Клювера – Барреры (для оценки миелиновых волокон), а также импрегнированных по Снесареву (выявление ретикулярных волокон сосудов). Особое внимание при исследовании обращалось на сосуды МЦР в пределах гематом, в перифокальной зоне, а также на отдалении от гематом. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение

Во всех 125 случаях выявлены массивные интрацеребральные кровоизлияния, расположенные в 84 % случаев в полушариях мозга: латеральные – 49 %, медиальные – 13 %, смешанные – 38 %. При этом объем геморрагических очагов превышал 40 см³. В 16 % наблюдений довольно крупные кровоизлияния выявлялись в мозговом стволе и полушариях мозжечка – 9 % и 7 % соответственно. В подавляющем большинстве случаев (79 %) отмечалось распространение крови в желудочковую систему мозга, сопровождавшееся его отеком, дислокацией и сдавлением ствола мозга, зачастую служивших причиной летального больных, переживших острый период НМК, гематомы имели признаки исхода. У организации различной степени выраженности, а отек мозга, как правило, был выражен незначительно или отсутствовал. Во многих наблюдениях выявлялись ранее перенесенные НМК в виде постгеморрагических кист разной величины (63 %), локализовавшихся в основном в участках мозга, симметричных свежей гематоме, значительной давности единичные ЛИ, а также организующиеся и организованные множественные ЛИ (лакунарное состояние мозга), которые более чем в трети случаев сочетались с организованными очагами кровоизлияний. Организующиеся очаги ишемии и лакуны наиболее часто располагались в области базальных ядер и белом веществе обоих полушарий мозга, иногда - в таламусе, мосту мозга и полушариях мозжечка.

При микроскопическом исследовании во всех секционных случаях были выявлены изменения внутримозговых артерий, характерные для гипертонической ангиопатии и послужившие причиной развития крупных кровоизлияний в мозг: плазматическое пропитывание стенок артерий и геморрагии в них со стенозом и облитерацией просветов, очаговый или тотальный фибриноидный некроз с формированием милиарных аневризм, а также первичный (изолированный) некроз мышечных клеток средней оболочки артерий с разрывом сосудов (рис.1).

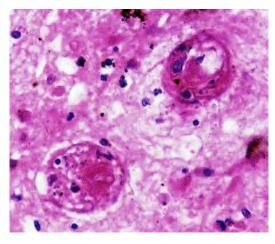
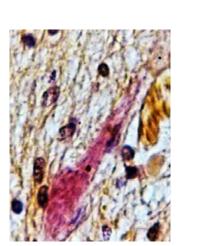


Рис. 1. Головной мозг пациента с плазморрагией в артериальную стенку и ее фибриноидным некрозом (снизу) с резким сужением просветов сосудов («гипертонический стеноз»).

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 200

Установлено, что кровоизлияния возникали на фоне мелкоочаговых и диффузных изменений мозгового вещества, характерных для гипертонической энцефалопатии и обусловленных тяжелой патологией артерий и МЦР мозга — мелкоочаговые периваскулярные кровоизлияния, очаги периваскулярного отека, некроз ткани мозга в периваскулярной области, отек перивентрикулярного белого вещества с разрушением миелина волокон, набуханием и фрагментацией аксонов с сопутствующей макрофагальной реакцией.

Проведенное исследование позволило разделить обнаруженные изменения МЦР на хронические, возникшие до геморрагического инсульта, и острые, возникшие в течение инсульта. К хроническим изменениям отнесены фиброз и утолщение стенок капилляров и других микрососудов с сужением, запустеванием и облитерацией их просветов, что можно расценить как соответственно снижение и утрату их функций (рис. 2).



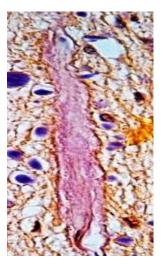


Рис. 2. Головной мозг пациента с резко выраженным фиброзом капилляров и облитерацией их просветов. Окраска по методу ван Гизона. Увеличение 400

Наряду с этим выявлены активная пролиферация клеточных элементов стенок многих микрососудов с формированием конволютов — микрососудистых формаций с множественными просветами, являющихся признаком адаптивных изменений МЦР при АГ, которые развились при ишемически-гипоксическом состоянии мозга вследствие редукции кровотока по артериям, подвергшимся резким деструктивным изменениям с сопутствующим стенозом и облитерацией (рис. 3).

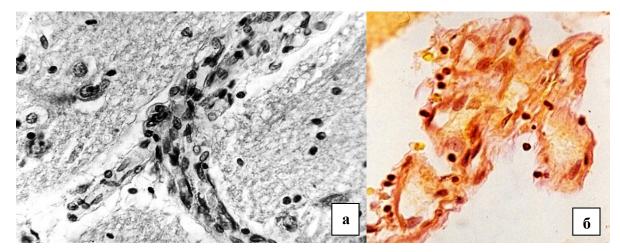


Рис. 3. Головной мозг пациента с адаптивными изменениями МЦР: а – пролиферация клеток стенок микрососуда, импрегнация по Снесареву, увеличение 200; б – капиллярный конволют, окраска по методу ван Гизона, увеличение 200

Указанные хронические изменения МЦР обнаружены в коре и белом веществе полушарий мозга и мозжечка, базальных ядрах, таламусе, различных отделах ствола мозга, в том числе в ядрах черепных нервов и ретикулярной формации. Следует подчеркнуть, что эти изменения, как правило, сочетались с характерными для хронической гипоксии липофусцинозом, ишемическим изменением и гибелью отдельных нейронов, а также элективным некрозом нейронных структур при сохранности глиальных элементов. Таким образом, обнаруженные повреждения «метаболического уровня» сосудистого системы мозга при гипоксии подтверждают положение некоторых исследователей о принадлежности МЦР не только к этой системе, но и к элементам паренхимы органов, в том числе вещества мозга [13].

В литературе формирование конволютов рассматривается как адаптивный процесс, направленный на компенсацию недостатка кислорода в ткани мозга при гипоксии и, соответственно, на снижение риска возникновения повторных НМК [14]. Исследования подтвердили, что при острой и хронической ишемии мозга наблюдается активный ангиогенез, который представляет собой комплексный регулируемый процесс, запускаемый гипоксией и приводящий к образованию новых сосудов из предсуществующих микрососудов за счет пролиферации их клеточных компонентов [15]. Установлена роль в регуляции этого процесса сосудистого эндотелиального фактора роста, обладающего проангиогенными свойствами.

К острым изменениям МЦР, которые носили наиболее выраженный и распространенный характер вблизи гематом и в меньшей степени на отдалении от них, отнесены резко выраженный отек эндотелиальных клеток микрососудов с закрытием их

просветов и разобщением форменных элементов крови, сепарация крови с плазматизацией стенок капилляров и других микрососудов, резко выраженное полнокровие венул, что характерно для секвестрации кровотока (рис. 4).

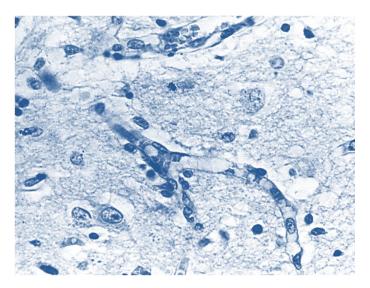


Рис. 4. Головной мозг пациента с отеком эндотелиоцитов капилляров, разобщающих эритроциты, и спонгиоформной структурой белого вещества.

Окраска по методу Клювера – Барреры. Увеличение 200

Отмечался лейкостаз в мелких сосудах и лейкодиапедез. Стенки целого ряда микрососудов, расположенных вблизи кровоизлияния, были некротизированы. В первые сутки на значительном расстоянии от гематомы обнаруживался резко выраженный отек вещества мозга, придающий ему спонгиоформную структуру (см. рис. 4), полнокровие МЦР, артерий и вен, стаз и тромбообразование в капиллярах, периваскулярные кровоизлияния с распространением эритроцитов вдоль волокон белого вещества. Кровь, проникшая в периваскулярные пространства из гематомы, обнаруживалась в них на довольно больших расстояниях от гематомы вплоть до субарахноидального пространства.

К острым изменениям МЦР, которые наблюдались в ряде случаев особо тяжелого течения геморрагического инсульта с развитием обширных гематом и прорывом крови в желудочки, относились также явления, характерные для синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови: распространенный тромбоз микрососудов с фрагментацией тромбов, предтромботическое состояние в видесетевидных скоплений нитей фибрина в венулах, тромбоэмболы в просветах последних (рис. 5), шоковые тела в мелких интрацеребральных артериях и венах, а также перикапиллярные, периартериолярные и перивенулярные кровоизлияния.

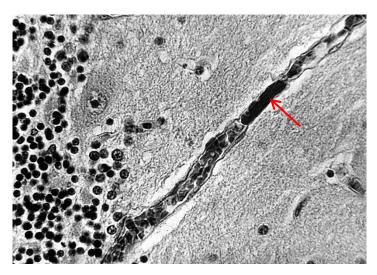


Рис. 5. Головной мозг пациента с тромбом (стрелка) в венуле коры мозжечка при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Импрегнация по Снесареву. Увеличение 200

Установлено, что МЦР принимает активное участие на разных стадиях организации гематом: от отека и организации некроза окружающей ткани мозга в начальной стадии, до реабсорбции эритроцитов во второй и формирования глиомезодермального рубца вокруг псевдокисты в финальной стадии. Элементы МЦР принимают участие в иммунном воспалении (в виде реакции гиперчувствительности замедленного типа), которое развивается в ткани мозга при НМК, т.к. при них разрушается гематоэнцефалический барьер, и ткань мозга приобретает антигенные свойства по отношению к организму.

Заключение

Проведенное исследование показало, что изменения сосудов МЦР при АГ, осложнившейся развитием геморрагического инсульта, обусловлены гипоксией и ишемией мозга, его отеком, резким нарушением проницаемости сосудов. Эти изменения имеют локальный и распространенный характер, могут быть разделены на острые, возникшие в течение инсульта, и хронические, развившиеся до инсульта. Полученные данные способствуют дальнейшему развитию концепции гипертонической ангиопатии головного мозга, охватывающей все структурно-функциональные уровни его артериальной системы, важнейшим из которых являются сосуды МЦР.

Список литературы

1. Broderick J., Connolly S., Feldmann E., Hanley D., Kase C., Krieger D., Mayberg M., Morgenstern L., Ogilvy C., Vespa P., Zuccarello M. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: aguideline from the american heart

- association/american stroke association stroke council, high blood pressure research council, and the quality of care and outcomes in research interdisciplinary working group: the american academy of neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists //Stroke. 2007. Vol. 38. №6. P. 2001-2023.
- 2. Zia E., Hedblad B., Pessah-Rasmussen H., Berglund G., Janzon L., Engstrom G. Blood pressure in relation to the incidence of cerebral infarction and intracerebral hemorrhage: hypertensive hemorrhage: debated nomenclature is still relevant // Stroke. 2007. Vol. 38. № 10. P. 2681-2685.
- 3. Современные возможности визуализации гипертензивных супратенториальных внутримозговых кровоизлияний / В.В. Брюхов [и др.] // Неврологический журнал. 2007. N_2 6. C.36-42.
- 4. Fisher M., Vasilevko V., Cribbs D. Mixed cerebrovascular disease and the future of stroke prevention //Translational Stroke Research.2012. Vol. 3. № S1. P. 39-51.
- 5. Folsom A., Yatsuya H., Mosley T., Psaty B., Longstreth W. Risk of intraparenchymal hemorrhage with magnetic resonance imaging-defined leukoaraiosis and brain infarcts // Annals of Neurology. 2012. Vol. 71. № 4. P. 552-559.
- 6. Grinberg L., Thal D. Vascular pathology in the aged human brain // Acta Neuropathologica. 2010. Vol. 119. № 3. P. 277-290.
- 7. Lou M., Al-Hazzani A., Goddeau R., Novak V., Selim M. Relationship between white-matter hyperintensities and hematoma volume and growth in patients with intracerebral hemorrhage //Stroke. 2010. Vol. 41. № 1. P. 34-40.
- 8. Smith E., Nandigam K., Chen Y.-W., Jeng J., Salat D., Halpin A., Frosch M., Wendell L., Fazen L., Rosand J., Viswanathan A., Greenberg S. MRI markers of small vessel disease in lobar and deep hemispheric intracerebral hemorrhage // Stroke. 2010. Vol. 41. № 9. P. 1933-1938.
- 9. Zhu Y.-C., Tzourio C., Soumare A., Mazoyer B., Dufouil C., Chabriat H. Severity of dilated virchow-robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI markers of small vessel disease: apopulation-based study // Stroke. 2010.Vol. 41. № 11. P. 2483-2490.
- 10. Нарушения мозгового кровообращения. Диагностика, лечение, профилактика / 3.A. Суслина, Т.С. Гулевская, М.Ю. Максимова [и др.]. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 529 с.
- 11. Гулевская Т.С. Предикторы массивных кровоизлияний в головной мозг при артериальной гипертонии / Т.С. Гулевская, М.Ю. Максимова, А.В. Романова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. − 2013. − Т. 7. − № 3. − С. 17-25.
- 12. Cervós-Navarro J. Pathologie des nervensystems I. Durchblutungsstörungen und gefäßerkrankungen des zentralnervensystems / J. Cervós-Navarro, H. Schneider. Berlin-Heidelberg-NewYork: Springer-Verlag, 1980. 665 p.

- 13. Куприянов В.В. О структурной динамике путей микроциркуляции / В.В. Куприянов // Архив патологии. -1971. -№ 7. C. 15–23.
- 14. Hassler O. Functional anatomy of contraction of the large cerebral artery // Acta Neurologica Scandinavica. 1962. Vol. 38. № 1. P. 20-28.
- 15. Wei L., Erinjeri J., Rovainen C., Woolsey T. Collateral growth and angiogenesis around cortical stroke // Stroke. 2001. Vol. 32. № 9. P. 2179–2184.