© Коллектив авторов, 2017

УДК 6.11.42-08

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12132>

ISSN – 2073-8137

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРЕЙШЕГО ПЕРИОДА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА (ОБЗОР ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Л. А. Ключева, Э. В. Швецов, С. Н. Чилингарида,
Е. Е. Никифорова, В. В. Косенчук, К. А. Кур-ипа

Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова, Россия

IMMUNOMORPHOLOGICAL FEATURES OF THE MOST ACUTE PERIOD OF EXPERIMENTAL HEMORRHAGIC STROKE (REVIEW OF EXPERIMENTAL MORPHOLOGICAL STUDIES)

Klyueva L. A., Shvetzov E. V., Chilingaridi S. N.,
Nikiforova E. E., Kosenchuk V. V., Kur-ipa K. A.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

За последние годы проведена серия морфологических исследований, целью которых было выявление особенностей реакции иммунных органов и тканей на моделирование геморрагического инсульта. С помощью гистологических методов исследователями был выявлен характер изменений цитоархитектоники лимфоидных узелков стенки трахеи, печеночных лимфатических узлов и тимуса у крыс-самцов Вистар в эксперименте. Анализ полученных морфологических данных выявил уменьшение содержания лимфоцитов как в тимусе, так и в лимфоидных узелках стенки трахеи (у неустойчивых к стрессу крыс); активную деструкцию клеток лимфоидного ряда во всех изученных исследователями органах. В то же время отмечено увеличение пролиферативной активности лимфоидной ткани в остром периоде инсульта, а также активная миграция клеток лимфоидного ряда. Адаптационные механизмы более активны у устойчивых к стрессу крыс, что подтверждается морфологически: содержание лимфоцитов в лимфоидных узелках стенки трахеи и печеночных лимфатических узлов в этой группе животных увеличивается, активно идут процессы воспроизводства клеток лимфоидного ряда, в меньшей степени по сравнению с неустойчивыми к стрессу крысами уменьшается весовой показатель и корково-мозговой индекс тимуса.

Ключевые слова: инсульт, экспериментальный инсульт, иммунная система, лимфоидная ткань, лимфоидные узелки, трахея, тимус, печеночные лимфатические узлы

In recent years, researchers have performed a series of morphological studies, the purpose of which was to determine the characteristics of the immune response of organs and tissues in condition of experimental hemorrhagic stroke. Using histological methods, researchers identified the pattern of cytoarchitectonics changes of lymphoid nodules in tracheal wall, hepatic lymph nodes and thymus in male rats Wistar during the experiment. The analysis of the morphological data revealed a decrease in the number of lymphocytes in the thymus and in the lymphoid nodules of the tracheal wall (in rats not resistant to stress); in addition there was identified the active destruction of the lymphoid series cells in all studied organs. At the same time, the authors noted an increase in proliferative activity of lymphoid tissue in the acute period of stroke, as well as active migration of lymphoid cells. Adaptive mechanisms were more active in rats resistant to stress, this fact was confirmed morphologically: the number of lymphocytes in the lymphoid nodules of the tracheal wall and hepatic lymph nodes was increased in this group of animals, the process of cell reproduction was active, the weight index and the cortical-brain index of thymus was changed to a lesser degree compared with rats not resistant to stress.

Key words: stroke, experimental stroke, immune system, lymphoid tissue, lymphoid nodules, trachea, thymus, liver lymph nodes

На современном этапе развития медицины наиболее актуальной медико-социальной проблемой остаются сердечно-сосудистые заболевания. По данным ВОЗ, в 2012 году от сердечно-сосудистых заболеваний погибло

17,5 миллионов человек (31 % от всех случаев смерти), причем 6,7 миллиона из них – в результате инсульта [12].

В общей структуре инсультов доля геморрагической формы составляет 12,2 % от всех инсультов у лиц

старше 25 лет, летальность в остром периоде заболевания находится в пределах 34,3–51,6 % [4]. Экстрацеребральные осложнения, в основном инфекционно-воспалительного характера, всегда сопутствуют инсульту [2, 15, 17, 20], а в 90 % случаев развивается синдром полиорганной недостаточности [3]. Многие исследователи подчеркивали значение иммунологических нарушений в патогенезе осложнений заболевания. X. Urra и соавт. [19], C. Iadecola и J. Anrather [16] считают развивающуюся иммунодепрессию причиной возникновения инфекционно-воспалительных осложнений инсульта, ведущих к летальному исходу. Иммунодепрессия при инсульте сочетается с аутоиммунным повреждением мозга в результате выработки аутоантител к нейроспецифическим белкам, что усугубляет и неврологические проявления заболевания [16, 19]. При этом развитие инфекционных осложнений не зависело от наличия или отсутствия профилактической антибиотикотерапии в первые 24 часа [14]. Следует отметить, что негативный прогноз при инсульте ассоциируется не только с размером очага поражения, но и с активностью моноцитов крови [18]. Таким образом, в условиях инсульта иммунная система, несомненно, вовлечена в патологический процесс. При этом иммуноморфология органов в условиях обсуждаемого заболевания долгое время оставалась неизученной.

Целью данного обзора является обобщение результатов исследований морфологии иммунной системы в условиях моделирования внутримозгового кровоизлияния у крыс. Анализ этих данных может составить представление о морфологической основе иммунодепрессии и воспалительных осложнений, возникающих в условиях инсульта. С точки зрения разработки новых эффективных методов лечения и профилактики осложнений инсульта раскрытие проблематики может иметь важное значение для клинической практики. Выводы обзора могут послужить теоретической основой для доклинического испытания иммуномодулирующих лекарственных средств на лабораторных животных в условиях моделирования геморрагического инсульта.

В последние годы проведена серия экспериментальных исследований лимфоидной ткани в условиях моделирования геморрагического инсульта (ГИ). В рассматриваемых нами исследованиях геморрагический инсульт был смоделирован одинаковым образом, применялись аналогичные методы обработки результатов (гистологические, статистические). Объектом для изучения служили крысы-самцы рода *Wistar*. Перед моделированием ГИ исследователи оценивали устойчивость экспериментальных животных к эмоциональному стрессу по их поведению в «открытом поле» с помощью специальной компьютерной программы [6]. На основании полученных результатов для экспериментов были отобраны устойчивые и неустойчивые к стрессу крысы (амбивалентные животные исключались). Как устойчивые, так и не устойчивые к стрессу животные были разделены на 3 группы: интактная (норма), контрольная и экспериментальная. На крысах экспериментальной группы был смоделирован геморрагический инсульт. Наркотизированным животным (внутрибрюшинное введение хлоралгидрата 400 мг/кг) проводилась трепанация черепа с последующим введением через иглу в головной мозг аутокрови в объеме 60 мкл в область левого хвостатого ядра (стереотаксические координаты A – 0,7 мм, L – 3 мм, и H – 6 мм).

В контрольной группе животных осуществлялись те же операции за исключением введения крови че-

рез иглу. Забой осуществлялся методом декапитации на 1 сутки после моделирования ГИ (острейший период). При работе с животными учитывались положения приказов «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных».

После вскрытия животных трахея препарировалась целиком, выделялась зона вблизи бифуркации органа [5, 9]. Печеночные лимфатические узлы выделялись из толщи печеночно-двенадцатиперстной связки вблизи ворот печени [1]. Полностью выделялся тимус [10, 11]. Во всех случаях материал фиксировался в 10 % растворе нейтрального формалина. Парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм окрашивались гематоксилин-эозином, по Маллори для исследования структуры стенки трахеи; пикрофуксином для исследования структуры тимуса и печеночных лимфоузлов. Подсчет клеток лимфоидного ряда проводили на стандартной площади гистологического среза (880 мкм²) в 10 полях зрения. Полученные данные подвергали статистической обработке, включающей подсчет среднеарифметических значений абсолютных и относительных величин (X) и их стандартного отклонения (S). Достоверность отличий сравниваемых показателей оценивали по t-критерию Стьюдента. Анализ полученных результатов выявил особенности реакции лимфоидной ткани крыс на моделирование ГИ на 1-е сутки эксперимента. Учитывая тесную морфофункциональную взаимосвязь лимфоидных образований с другими тканевыми элементами органов, в которых они залегают, исследователи сочли необходимым описать морфологию этих органов. Так, в стенке трахеи уже на 1-е сутки эксперимента выявляются значительные морфологические изменения [5]. В собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе стенки органа выявлены признаки нарушения микроциркуляции крови (полнокровие венул, образование в них эритроцитарных «монетных столбиков», диапедезные кровоизлияния), разрыхление и отечность ткани. Были также обнаружены признаки деструкции эпителиального пласта трахеи: декомплексация эпителия, утрата эпителиоцитами ресничек, отрыв этих клеток от базальной мембраны, локальная отслойка эпителиального пласта. При этом выявлено увеличение содержания малых лимфоцитов между клетками эпителиальной выстилки, что особенно выражено у предрасположенных к стрессу крыс (в 2,2 раза – до $1,1 \pm 0,31$ клеток на 1-е сутки эксперимента). Выявлены разрывы стенок протоков желез, в просветах протоков обнаружены единичные лимфоциты. В печеночных лимфатических узлах картина изменений гемомикроциркуляторного русла так же, как и в стенке трахеи, выходит на первый план [1]. В капиллярах коркового и мозгового вещества узлов наблюдается пристеночное стояние эритроцитов, сепарация их от плазмы крови, образование «монетных столбиков», диапедезные кровоизлияния. Площадь синусов мозгового вещества печеночных лимфатических узлов увеличивается в 1,46 раза (до $1,82 \pm 0,05$ мм²), что может свидетельствовать о вынужденном усилении дренажной функции узлов. Подобные морфологические изменения описаны в аналогичных экспериментальных условиях и в тимусе: полнокровие венул, стаз форменных элементов крови, отечность сосудистой стенки, периваскулярный отек ткани, диапедезные кровоизлияния в корковом и мозговом веществе тимуса [10, 11].

В условиях моделирования ГИ участки тимуса, зажимаемые сосуда́ми, увеличиваются, причем более значимо у крыс, устойчивых к стрессовому воздействию до $4,764 \pm 0,326$ отн. ед. Также отмечено утолщение капсулы тимуса, расслоение и разрыхление ее соединительнотканых волокон. Междольковые перегородки утолщены, отечны, инфильтрованы лимфоцитами, что, по-видимому, связано с их миграцией. Этим морфологическим перестройкам сопутствует снижение весовых показателей тимуса крыс на 1-е сутки эксперимента [10, 11]. По-видимому, экспериментальный геморрагический инсульт является стрессорным воздействием для организма животных, так как при любых видах стресса наступает атрофия и снижение массы тимуса [13]. Обобщая результаты исследований, стоит отметить, что во всех изученных органах экспериментальных животных наблюдаются глубокие нарушения микроциркуляции. Поскольку уже в 1-е сутки эксперимента собственная пластинка слизистой оболочки и подслизистая основа стенки трахеи выглядят разрыхленными, отечными, а синусы мозгового вещества печеночных лимфоузлов и кровеносные капилляры тимуса расширены, можно предположить, что объем интерстициальной жидкости в этих органах в условиях моделирования инсульта возрастает. Это можно связать с застойными явлениями в венах, которые приводят к образованию диапедезных кровоизлияний и трансудации плазмы крови. Избыточность интерстициальной жидкости в органах и тканях морфологически подтверждается и расширением лимфатических капилляров в стенке трахеи. Увеличение площади синусов мозгового вещества печеночных лимфатических узлов может, в свою очередь, быть связано с вынужденным усилением их дренажной функции в результате накопления излишков жидкости в узлах.

В остром периоде экспериментального геморрагического инсульта были выявлены не только морфологические изменения стенки трахеи, печеночных узлов и ткани тимуса крыс, но и обнаружена выраженная реакция лимфоидной ткани этих органов на экспериментальное воздействие. Так, в работе Л. А. Ключевой были описаны закономерности изменения клеточного состава лимфоидных узлов стенки трахеи крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу [9]. У устойчивых к стрессу крыс в лимфоидных узлах стенки трахеи на 1-е сутки после моделирования инсульта плотность распределения клеток на стандартной площади гистологического среза достоверно увеличивается по сравнению с показателями в контрольной группе (особенно в центральной части узлов – в 1,33 раза, до $45,6 \pm 1,22$ клеток/880 мкм²). Это происходит за счет увеличения количества малых и средних лимфоцитов (в центре узлов их число увеличивается соответственно в 1,54 и 1,6 раза). Кроме того, в области верхушки узлов появляются единичные blasty, в центральной части абсолютное количество больших лимфоцитов увеличивается в 1,5 раза (до $2,6 \pm 0,46$ клеток/880 мкм²), в основании узлов число blastov и больших лимфоцитов увеличивается соответственно в 4 и 1,6 раза. Содержание плазматических клеток (в верхушке узлов – в 2,66 раза, до $0,6 \pm 0,36$ клеток/880 мкм²). При этом во всех отделах лимфоидных узлов увеличивается число деструктивно измененных клеток (особенно в центральной части – в 1,86 раза – до $5,6 \pm 0,54$ клеток/880 мкм²). У предрасположенных к стрессу крыс на 1-е сутки эксперимента плотность распределения клеток в основании узлов уменьшается в 1,21 раза (до $27,3 \pm 0,74$ клеток), а

в центральной части – увеличивается в 1,28 раза (до $37,3 \pm 1,35$ клеток). Такое перераспределение может быть связано не только с ослаблением миграции клеток лимфоидного ряда через капилляры с высоким эндотелием в область основания узелка, но и с активной миграцией клеток из верхушки узелка в просвет органа (на 1-е сутки число малых лимфоцитов между эпителиоцитами трахеи у неустойчивых к стрессу крыс увеличивается в 2,2 раза – до $1,1 \pm 0,31$ клеток). Число малых лимфоцитов в верхушке и основании лимфоидных узлов уменьшается (соответственно в 1,28 раза – до $14,0 \pm 1,26$ клеток и в 1,44 раза – до $12,7 \pm 0,96$ клеток/880 мкм). В то же время увеличивается содержание малодифференцированных форм лимфоцитов в узлах (особенно в основании, где появляются blasty, а число больших лимфоцитов увеличивается в 3,8 раза – до $1,9 \pm 0,45$ клеток/880 мкм²). При этом число плазматических клеток в узлах резко уменьшается (особенно в центре – в 9 раз, до $0,1 \pm 0,09$ клеток/880 мкм). Содержание деструктивно измененных клеток и макрофагов в верхушке и центре узлов увеличивается по сравнению с контролем (соответственно в 2,79 раза – до $9,5 \pm 1,19$ клеток и в 5,33 раза – до $1,6 \pm 0,16$ клеток). Следовательно, экспериментально доказан факт уменьшения числа малых лимфоцитов в лимфоидных узлах стенки трахеи у неустойчивых к стрессу крыс в остром периоде инсульта, тогда как у устойчивых к стрессу крыс наблюдается обратная картина. Деструкция клеток лимфоидного ряда, а также уменьшение количества плазматических клеток в узлах также более выражены у неустойчивых к стрессу животных. В то же время у крыс обеих групп в узлах увеличивается содержание малодифференцированных клеток. В целом, несмотря на деструкцию клеток лимфоидного ряда в лимфоидных узлах стенки трахеи, количество основных иммунокомпетентных клеток и малодифференцированных клеток (в центрах размножения) превышает контрольные значения. Это может свидетельствовать о сохранении пролиферативной активности в лимфоидных узлах трахеи у устойчивых к стрессу крыс на первые сутки после моделирования геморрагического инсульта. У крыс, не устойчивых к эмоциональному стрессу, уже на первые сутки после моделирования внутримозгового кровоизлияния отмечается обеднение лимфоидных структур малыми, средними лимфоцитами и плазматическими клетками, что, возможно, свидетельствует о раннем угнетении защитных функций лимфоидной ткани в стенке трахеи у предрасположенных к стрессу экспериментальных животных. Полученные данные об особенностях реакции лимфоидных узлов трахеи на моделирование инсульта у крыс перекликаются с результатами Е. В. Коплик и С. С. Перцова [8], полученными в тех же экспериментальных условиях. Авторы описывают морфологические изменения сосудов и нейронов сенсорной коры головного мозга на контралатеральной геморрагическом очагу стороне. По данным авторов, большая выраженность дегенеративных изменений нейронов и сосудов коры на 1, 3 и 7-е сутки экспериментального инсульта наблюдается у неустойчивых к стрессу особей. В исследованиях Л. Б. Гилязовой были установлены особенности реакции печеночных лимфатических узлов и их лимфоидных узлов на моделирование инсульта у устойчивых к стрессу крыс [1]. В остром периоде экспериментального геморрагического инсульта общая площадь печеночных лимфатических узлов увеличивается в 1,4 раза (до $8,03 \pm 0,25$ мкм²). Изменение показателей площади узлов происходит

за счет центров размножения и мантии лимфоидных узелков, паракортикальной зоны, синусов мозгового вещества. Площадь центров размножения увеличивается в 1,75 раза (до $0,28 \pm 0,01 \text{ мм}^2$). Площадь мантии лимфоидных узелков увеличивается в 2 раза (до $1,25 \pm 0,06 \text{ мм}^2$), а площадь паракортикальной зоны в 1-е сутки эксперимента увеличивается в 1,2 раза ($2,45 \pm 0,04 \text{ мм}^2$). Отмечается и увеличение площади мозговых синусов на 1-е сутки после геморрагического инсульта в 1,46 раза (до $1,82 \pm 0,05 \text{ мм}^2$), что может указывать на вынужденное усиление их дренажной функции. Эти процессы сопровождаются изменением клеточного состава лимфоидных узелков с центром размножения в печеночных лимфатических узлах. В остром периоде экспериментального инсульта было выявлено увеличение плотности распределения клеток лимфоидного ряда в центрах размножения узелков в 1,4 раза (до $49,5 \pm 1,9$ клеток). Это происходит за счет увеличения количества малодифференцированных клеток в 1,8 раза ($13,2 \pm 0,71$), количества плазматических клеток в 1,3 раза ($3,5 \pm 0,47$), а также содержания малых лимфоцитов в 1,9 раза (до $21,5 \pm 1,25$). Число деструктивно измененных клеток в центре узелков увеличивается в 1,2 раза (до $9,2 \pm 0,77$ клеток/880 мкм²). Плотность распределения клеток в мантии узелков увеличивается в 1,2 раза (до $62,1 \pm 0,87$) за счет увеличения числа малых лимфоцитов в 1,2 раза (до $37,9 \pm 1,87$), плазматических клеток – в 1,7 раза ($6,5 \pm 0,64$). Содержание деструктивно измененных клеток увеличивается в 1,8 раза (до $8,3 \pm 0,49$ клеток/880 мкм²). Результаты изучения citoархитектоники лимфоидных узелков печеночных лимфатических узлов на 1-е сутки эксперимента могут свидетельствовать о сохраняющейся иммунной резистентности этих органов у устойчивых к стрессу крыс, несмотря на деструкцию клеток лимфоидного ряда, выявленную в остром периоде смоделированного инсульта.

При исследовании тимуса крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу в условиях экспериментального ГИ С. П. Сергеева выявила изменение соотношения площади коркового и мозгового веществ (вплоть до стирания границ между ними и даже инверсии этих слоев) [10]. Показатели корково-мозгового индекса уменьшались, особенно у не устойчивых к стрессу крыс, на 57 % до $1,053 \pm 0,043$. Кроме того, было выявлено и снижение весовых показателей тимуса в условиях моделирования инсульта. Автором отмечено, что устойчивые к стрессу особи реагируют меньшим изменением веса тимуса по сравнению с предрасположенными к эмоциональному стрессу крысами: у устойчивых к стрессу особей индекс соотношения массы тимуса к массе тела уменьшается от $140 \pm 5,1$ до $98,9 \pm 2,6$, а у не устойчивых к стрессу животных это индекс уменьшается от $120,0 \pm 4,8$ до $51,7 \pm 5,1$.

В той же работе отмечено, что в остром периоде эксперимента у устойчивых к стрессу крыс наблюдается уменьшение общего количества клеток лимфоидного ряда как в подкапсулярной зоне, так и в корковом и мозговом веществе тимуса (особенно в подкапсулярной зоне – в 1,36 раза до $42,6 \pm 1,78$ клеток) [10]. Это происходит за счет уменьшения содержания малых и средних лимфоцитов (в подкапсулярной зоне – малых в 1,34 раза до $26,2 \pm 2,22$ клеток и средних в 1,93 раза до $4,5 \pm 0,57$). В то же время наблюдалось двукратное увеличение количества бластов и больших лимфоцитов в подкапсулярной зоне и корковом веществе на фоне уменьшения количества митотически делящихся клеток по сравнению с

контрольной группой крыс (в мозговом веществе в 4,16 раза до $0,5 \pm 0,16$ клеток/880 мкм²). Также выявлена активная деструкция клеток лимфоидного ряда, особенно в корковом веществе тимуса (в 1,87 раза до $1,5 \pm 0,38$ клеток). По мнению автора, вышеуказанные изменения свидетельствуют о стимуляции процессов миграции предшественников Т-лимфоцитов из костного мозга в подкапсулярную зону тимуса, об активации этапов дифференцировки Т-лимфоцитов в подкапсулярном и корковом веществе, об усилении миграции медуллярных тимоцитов из тимуса [10]. Из этого можно заключить, что на 1-е сутки после моделирования геморрагического инсульта у устойчивых к стрессу крыс наряду с инволюцией тимуса происходит увеличение его функциональной активности.

В свою очередь, у не устойчивых к стрессу особей в остром периоде экспериментального инсульта также было выявлено обеднение клетками лимфоидного ряда коркового, мозгового веществ и подкапсулярной зоны тимуса (особенно в подкапсулярной зоне, где общее количество клеток уменьшается в 1,56 раза до $35,86 \pm 1,48$ клеток). При этом сокращение численности клеток лимфоидного ряда выражено более значительно, чем у устойчивых к стрессу особей. Во всех зонах тимуса оно происходит за счет малых и средних лимфоцитов. Так, число малых лимфоцитов в мозговом веществе уменьшается в 2,7 раза (до $7,8 \pm 0,82$), в корковом веществе – в 1,42 раза (до $41,53 \pm 1,11$ клеток), в подкапсулярной зоне – в 1,66 раза (до $20,47 \pm 1,45$). Однако увеличение численности малодифференцированных клеток лимфоидного ряда в тимусе у не устойчивых к стрессу особей в остром периоде инсульта не происходит, в отличие от устойчивых к стрессу крыс [10].

Помимо морфологических данных, свидетельствующих о различиях в реакции лимфоидной ткани на моделирование инсульта у устойчивых и не устойчивых к стрессу крыс, имеются данные Е. В. Коплик и Э. Н. Поповой [7] о различной степени выраженности неврологической симптоматики у устойчивых и предрасположенных к стрессу крыс в остром периоде инсульта. Устойчивые к стрессу животные характеризуются более высокой скоростью восстановления неврологического статуса, двигательных и координаторных нарушений по сравнению с предрасположенными к стрессу особями. Следует предположить, что выявленные морфологические перестройки лимфоидной ткани в условиях моделирования инсульта свидетельствуют о нарушении иммунного статуса организма и могут быть связаны как с нарушением гемато-энцефалического барьера и попаданием нейроспецифических белков в кровь, так и с повреждением подкорковых центров (гематома в эксперименте была сформирована в области хвостатого ядра). Стоит отметить, что, по данным клинической части работы С. П. Сергеевой [10], у всех пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения наблюдается дефицит со стороны иммунной системы, который проявляется в падении абсолютного числа лимфоцитов, но при этом повышается количество NK-клеток в крови, что может вызвать аутоиммунные процессы в организме. В свою очередь А. Chamorro и соавт. утверждают, что активация адаптивного звена иммунной системы в ответ на инсульт способна одновременно вести к вредным последствиям в результате развития аутоиммунных процессов и в то же время может оказывать полезное цитопротекторное действие [14]. Очевидно, что модуляция иммунного ответа может являться важным звеном лечения и профилактики летальных экстрацеребральных осложнений инсульта.

Заключение. В соответствии с приведенными в обзоре экспериментальными морфологическими данными следует предположить, что в патогенезе острого нарушения мозгового кровообращения, а значит и его осложнений, значимое место занимают как механизмы иммуносупрессии, так и адаптационные механизмы. Об иммуносупрессии свидетельствуют уменьшение количества основных иммунокомпетентных клеток в тимусе и лимфоидных узелках стенки трахеи (у крыс, не устойчивых к стрессу),

активная деструкция клеток лимфоидного ряда во всех изученных лимфоидных органах, уменьшение величины корково-мозгового индекса и веса тимуса. Адаптационные процессы в условиях инсульта морфологически выражаются в увеличении пролиферативной активности лимфоидной ткани, активной миграции клеток лимфоидного ряда. Сравнительный анализ морфологических данных показывает, что у устойчивых к стрессу животных адаптационные механизмы более активны.

Литература

1. Гилязова, Л. Б. Структурная характеристика печеночных лимфатических узлов у крыс при геморрагическом инсульте: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Гилязова Л. Б. – М., 2010. – 21 с.
2. Джулай, Г. С. Инсультиндуцированные нозокомиальные пневмонии в остром периоде геморрагического инсульта: клинико-патогенетические и возрастные аспекты / Г. С. Джулай, О. А. Погорельцева, Т. А. Слюсарь, С. А. Воробьев // Успехи геронтологии. – 2012. – Т. 25, № 1. – С. 152–157.
3. Жучкова, Е. В. Синдром полиорганной недостаточности при инсульте / Е. В. Жучкова, М. А. Евзельман // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. – 2012. – № 6–1. – С. 249–253.
4. Клочихина, О. А. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009–2012 гг. / О. А. Клочихина, Л. В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 6. – С. 63–69.
5. Ключева, Л. А. Морфологические изменения стенки трахеи крыс в условиях экспериментального геморрагического инсульта / Л. А. Ключева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, № 4. – С. 467–469. doi: 10.1007/s10517-011-1363-3
6. Коплик, Е. В. Метод определения критерия устойчивости крыс к эмоциональному стрессу / Е. В. Коплик // Вестник новых медицинских технологий. – 2002. – Т. 9, № 1. – С. 16.
7. Коплик, Е. В. Неврологическая симптоматика при экспериментальном геморрагическом инсульте и изменения сосудов коры большого мозга у крыс с различной чувствительностью к эмоциональному стрессу / Е. В. Коплик, Э. Н. Попова // Неврологический вестник им. В. М. Бехтерева. – 2007. – Т. 39, № 4. – С. 48–50.
8. Коплик, Е. В. Морфологические изменения ткани мозга у крыс с различной поведенческой активностью при экспериментальном геморрагическом инсульте / Е. В. Коплик, С. С. Перцов // Академический журнал Западной Сибири. – 2014. – Т. 10, № 2 (51). – С. 118–119.
9. Свистухина, Л. А. Структурная характеристика стенки трахеи крыс и ее лимфоидных образований в остром периоде геморрагического инсульта / Л. А. Свистухина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 9. – С. 270–272. doi: 10.1007/s10517-010-0718-5

References

1. Giljazova L. B. Strukturnaja harakteristika pechenochnyh limfaticeskix uzlov u krys pri gemorragicheskom insul'te: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2010. 21 p.
2. Dzhułaj G. S., Pogorel'ceva O. A., Sljusar' T. A., Vorob'jov S. A. Uspehi gerontologii. – *Advances in gerontology*. 2012;5(1):152–157.
3. Zhuchkova E. V., Evzel'man M. A. Uchenye zapiski Orlovskogo Gosudarstvennogo universiteta. Serija: Estestvennye, tehničeskije i medicinskie nauki. – *Scientific notes Oryol State University. Series: Natural, technical and medical science*. 2012;6-1:249–253.
4. Kłochihina O. A., Stahovskaja L. V. Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. – *Journal of neurology and psychiatry*. S. S. Korsakov. 2014;114(6): 63–69.
5. Klyueva L. A. Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. – *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011;151(4):485–487. doi: 10.1007/s10517-011-1363-3

10. Сергеева, С. П. Морфофункциональное состояние тимуса, цитокиновый профиль и клеточный иммунный статус при остром нарушении мозгового кровообращения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Сергеева С. П. – М., 2009. – 31 с.
11. Сергеева, С. П. Клеточный состав тимуса крыс Вистар в условиях экспериментального внутримозгового кровоизлияния / С. П. Сергеева, Л. М. Ерофеева, М. Р. Сапин, Е. В. Коплик // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, № 4. – С. 463–466.
12. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень ВОЗ № 317 Январь 2015 г.
13. Старская, И. С. Морфологические аспекты атрофии тимуса при стрессе / И. С. Старская, А. В. Полевщиков // Иммунология. – 2013. – Т. 34, № 5. – С. 271–277.
14. Chamorro, Á. The immunology of acute stroke / Á. Chamorro, A. Meisel, A. M. Planas [et al.] // *Nat. Rev. Neurol.* – 2012. – Vol. 8, № 7. – P. 401–410. doi: 10.1038/nrneurol.2012.98
15. Hannawi, Y. Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles / Y. Hannawi, B. Hannawi, C. P. Rao [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2013. – Vol. 35, № 5. – P. 430–443. doi: 10.1159/000350199
16. Iadecola, C. The immunology of stroke: from mechanisms to translation / C. Iadecola, J. Anrather // *Nature Medicine*. – 2011. – № 17. – P. 796–808. doi: 10.1038/nm.2399
17. Stott, D. J. Urinary tract infection after stroke / D. J. Stott, A. Falconer, H. Miller [et al.] // *QJM: Quarterly journal of medicine*. – 2009. – № 102. – P. 243–249. doi: 10.1093/qjmed/hcp012
18. Urra, X. Stroke-induced immunodepression is a marker of severe brain damage / X. Urra, A. Chamorro // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41, № 2. – P. 110–111. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.566968
19. Urra, X. Antigen-specific immune reactions to ischemic stroke / X. Urra, F. Miró, A. Chamorro, A. M. Planas // *Front. Cell. Neurosc.* – 2014. – № 8. – P. 278. doi: 10.3389/fncel.2014.00278
20. Westendorp, W. F. Post-stroke infection: A systematic review and metaanalysis / W. F. Westendorp, P. J. Nederkoorn, J.-D. Vermeij [et al.] // *BMC Neurology*. – 2011. – № 11. – P. 110. doi: 10.1186/1471-2377-11-110

6. Koplik E. V. *Vestnik novyx medicinskih tehnologij. – Bulletin of new medical technologies*. 2002;9(1):16.
7. Koplik E. V., Popova Je. N. *Neurologičeskij vestnik im V.M. Bekhtereva. – Neurological herald of them V. M. Bekhterev*. 2007;39(4):48–50.
8. Koplik E. V., Percov S. S. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri. – Academic journal of Western Siberia*. 2014;10(2):118–119.
9. Svistukhina L. A. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2009;148(3):382–384. doi: 10.1007/s10517-010-0718-5
10. Sergeeva S. P. Morfofunkcional'noe sostojanie timusa, citokinovyj profil' i kletochnyj immunnyj status pri ostrom narushenii mozgovogo krovoobrashhenija: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2009. 31 p.
11. Sergeeva S. P., Erofeeva L. M., Koplik E. V. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011;151(4):481–484. doi: 10.1007/s10517-011-1362-4

12. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet WHO № 317 Updated January 2015.
13. Starskaja I. S., Polevshnikov A. V. *Immunologija. – Immunology*. 2013;34(5):271-277.
14. Chamorro A., Meisel A., Planas A. M., Urra X., van de Beek D., Veltkamp R. *Nat. Rev. Neurol.* 2012;8 (7):401-410. doi: 10.1038/nrneurol.2012.98
15. Hannawi Y., Hannawi B., Rao C. P., Suarez J. I., Bershad E. M. *Cerebrovasc. Dis.* 2013;35(5):430-443. doi: 10.1159/000350199
16. Iadecola C., Anrather J. *Nat. Med.* 2011;17: 796-808. doi: 10.1038/nm.2399
17. Stott D. J., Falconer A., Miller H., Tilston J. C., Langhorne P. *QJM*. 2009;102:243-249. doi: 10.1093/qjmed/hcp012
18. Urra X., Chamorro A. *Stroke*. 2010;41(2):110-111. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.566968
19. Urra X., Miró F., Chamorro A., Planas A. M. *Front. Cell. Neurosci.* 2014;8:278. doi: 10.3389/fncel.2014.00278
20. Westendorp W. F., Nederkoorn P. J., Vermeij J. D., Dijkgraaf M. G., van de Beek D. *BMC Neurol.* 2011;11:110. doi: 10.1186/1471-2377-11-110

Сведения об авторах:

Клюева Людмила Анатольевна, ассистент кафедры анатомии человека;
тел.: 89031466460; 84997811026; e-mail: moloko1978@gmail.com

Швецов Эдуард Владимирович, доктор медицинских наук, профессор; тел.: 89636394330; e-mail: makurin2006@mail.ru

Чилингарида Светлана Нинельевна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 89104085578

Никифорова Елена Евгеньевна, кандидат медицинских наук, доцент

Косенчук Валерий Владиславович, студент 1 курса лечебного факультета

Кур-ипа Киазим Асланович, студент 1 курса лечебного факультета

© Коллектив авторов, 2017

УДК616-005.755

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12133>

ISSN – 2073-8137

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Е. А. Кочмарева¹, В. А. Кокорин¹, А. Л. Волкова², Н. С. Матюшков³, И. Г. Гордеев¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Россия

³ Городская клиническая больница им. И. В. Давыдовского, Москва, Россия

MODERN POSSIBILITIES OF PREDICTION OF CLINICAL COURSE AND OUTCOME OF PULMONARY EMBOLISM

Kochmareva E. A.¹, Kokorin V. A.¹, Volkova A. L.², Matyushkov N. S.³, Gordeev I. G.¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² National Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

³ Municipal City Hospital named after I. V. Davidovsky, Moscow, Russia

Стратификация риска летального исхода является одним из ключевых этапов выбора тактики ведения пациентов с ТЭЛА. Рекомендованный Европейским обществом кардиологов (2014) алгоритм стратификации риска обладает рядом недостатков в отношении идентификации пациентов промежуточно-высокого риска летального исхода. В связи с этим актуальным остается поиск новых предикторов неблагоприятного течения ТЭЛА. Данный обзор посвящен наиболее значимым клиническим, лабораторным и инструментальным маркерам неблагоприятного течения ТЭЛА. Приводится описание и разбор предложенных клинических шкал и прогностических моделей. Отдельно обсуждается сердечный белок, связывающий жирные кислоты, как один из перспективных маркеров повреждения миокарда ПЖ у больных ТЭЛА.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, стратификация риска, предикторные модели, сердечные тропонины, мозговой натрийуретический пептид, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, D-димер

The key point in treatment strategy of pulmonary embolism (PE) is risk stratification. The algorithm of risk stratification, recommended by the European Society of Cardiologists (2014), has a number of shortcomings regarding the identification of patients with intermediate-high risk of death. In this regard, search of new predictors