

В.А. Шаврин, Т.В. Шулятникова

Компьютерно-морфометрический анализ отёчных изменений нервной ткани при прогрессирующем и стабилизированном инфаркте мозга

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: *мозга головного инфаркт, мозга головного отек, компьютерная морфометрия.*

С целью уточнения морфогенеза перифокальных критических зон инфаркта мозга на 60 случаях смерти от полушарного инфаркта проведено компьютерно-морфометрическое исследование параметров отека нервной ткани. Установлено, что критические зоны инфаркта при прогрессирующем и стабилизированном клиническом течении, так же как территории контрлатерального полушария, характеризуются достоверным преобладанием вазогенного компонента отека над цитотоксическим, что может указывать на первоопределяющую роль генерализованного, в большей степени вазогенного, отека нервной ткани в механизмах танатогенеза при данной патологии. Критические зоны при прогрессирующем варианте течения отличаются стабильно высокими показателями обоих компонентов отека в отличие от стабилизированного инфаркта. Морфометрические данные отражают особенности их морфогенеза при разных вариантах клинического течения инсульта, следовательно, их использование целесообразно для дифференциальной патологоанатомической диагностики прогрессирующего и стабилизированного инфаркта мозга.

Комп'ютерно-морфометричний аналіз набрякових змін нервової тканини при прогресуючому та стабілізованому інфаркті мозку

В.О. Шаврін, Т.В. Шулятникова

З метою уточнення морфогенезу перифокальних критичних зон інфаркту мозку на 60 випадках смерті від півкульного інфаркту виконали комп'ютерно-морфометричне дослідження параметрів набряку нервової тканини. Встановили, що критичні зони інфаркту при прогресуючому та стабілізованому клінічному перебігу, так само як території контрлатеральної півкулі, характеризуються вірогідним переважанням вазогенного компонента набряку над цитотоксичним, що може вказувати на провідну роль генералізованого, здебільшого вазогенного, набряку нервової тканини в механізмах танатогенезу при цій патології. Критичні зони при прогресуючому варіанті перебігу відрізняються стабільно високими показниками обох компонентів набряку на відміну від стабілізованого інфаркту. Морфометричні дані показують особливості їхнього морфогенезу при різних варіантах клінічного перебігу інсульту, а отже їхнє використання може бути доцільним у диференціальній патологоанатомічній діагностиці прогресуючого та стабілізованого інфаркту мозку.

Ключові слова: *мозку головного інфаркт, мозку головного набряк, комп'ютерна морфометрія.***Патологія.** – 2015. – №2 (34). – С. 97–100

Computer-morphometric analysis of nerve tissue edematous changes in progressive and stable cerebral infarction

V.A. Shavrin, T.V. Shulyatnikova

Aim. To clarify the morphogenesis of perifocal critical zones of cerebral infarction we investigated 60 cases of patient's death from hemispheric cerebral infarction and conducted computer-morphometric study of the nervous tissue edema parameters.

Methods and results. It was defined that critical zones of infarctions both with progressive and stable clinical course as well as areas of the contralateral hemisphere tissue are characterized by significant prevalence of vasogenic edema component above the cytotoxic one which can indicate a predominant role of generalized, mostly vasogenic, nervous tissue edema in the mechanisms of tanatogenesis in this pathology. Critical zones in progressive flow variant differ by stable and high rate of both components of edema, unlike critical zones of stabilized variant of cerebral infarction.

Conclusion. The computer-morphometric data correspond pathohistologic features of critical zones, reflect peculiarities of its morphogenesis at different variants of clinical course of ischemic stroke. Consequently they can be used for differential retrospective pathomorphologic diagnostics of progressive and stable variants of cerebral infarction.

Key words: *Cerebral Infarction, Brain Edema, Computer Morphometry.***Pathologia.** 2015; №2 (34): 97–100

Генерализация отека нервной ткани в процессе развития полушарного ишемического инфаркта мозга – один из решающих факторов танатогенеза, поскольку ведет к дислокации больших полушарий мозга, компрессии стволовых структур в шейной дуральной воронке и повреждению жизненно важных центров продолговатого мозга. Известно, что механизм развития отека мозга включает цитотоксический и вазогенный компоненты [1,2], которые морфологически реализуются формированием перичеллюлярных и периваскулярных

отечных пространств, видимых при микроскопии в виде мелких участков порозности вокруг указанных тканевых структур. Механизм развития и прогрессирования тканевого отека тесно связан с состоянием астроцитарной глии, которая принимает активное участие в регуляции водно-осмотического баланса в нервной ткани [3]. Явления клазматодендроза и зернистого распада астроглиальных элементов гематоэнцефалического барьера являются ярким патоморфологическим проявлением декомпенсации тканевого отека.

Территории перифокальных «критических зон» инфаркта, за счет которых идет постепенное расширение ядра энцефалолитических изменений, характеризуются развитием обоих механизмов развития отека.

Патогистологический анализ ткани критических зон и отдаленных территорий при прогрессирующем и стабилизированном вариантах клинического течения ишемических инфарктов мозга показал качественные особенности отечных изменений мозговой ткани, которые нуждались в более подробном изучении и морфометрическом анализе. Отдельные результаты комплексного исследования патоморфологии критических зон мы опубликовали в предыдущих работах, а также частично отражены в публикациях других авторов [4–6]. Эти публикации не включали количественный анализ показателей перипеллюлярного, периваскулярного отеков головного мозга на территории перифокальных критических зон и на территориях, непосредственно не участвующих в расширении зоны полного некроза мозговой ткани, которые необходимы для более точной ретроспективной патоморфологической диагностики стабилизированного и прогрессирующего инфаркта, а также для уточнения особенностей, роли генерализованного отека нервной ткани в танатогенезе.

Цель работы

В секционном материале умерших людей методами компьютерной морфометрии и статистического анализа оценить показатели цитотоксического и вазогенного отеков нервной ткани на территории критических зон и ткани противоположного полушария при клинически прогрессирующем и стабилизированном течении инфаркта мозга.

Материал и методы исследования

Изучен головной мозг 60 умерших больных от полушарного ишемического инфаркта мозга на территории кровоснабжения одной из средних мозговых артерий с локализацией очага в коре, подлежащем белом веществе и подкорковых ядрах теменно-височной области. В 30 случаях смерть пациентов наступила в условиях постоянно прогрессирующего неврологического дефицита (прогрессирующий инсульт), в остальных 30 – на фоне временно стабилизированной неврологической симптоматики (стабилизированный инсульт). Материал брался по стандартной разработанной авторами схеме: для компьютерно-морфометрического исследования отбирали кусочки ткани размером 1,5x1,5 см на расстоянии 2 и 5 см от края полного некроза ткани (ядра инфаркта) в направлении к лобной доле, а также по 2 кусочка 1,5x1,5 см из той же области, но контрлатерального полушария. Материал фиксировали в 10% забуференном формалине и проводили по стандартной методике с заливкой в парафин, окраской срезов гематоксилином и эозином. Каждый срез изучали в 10 стандартных полях зрения микроскопа Axioplan 2 («Carl Zeiss», ФРГ) при увеличении x200. Для морфометрического вычисления площади перинейрональных, периваскулярных отечных пространств (AREA, мкм²) использовали микроскоп

Axioplan 2 и компьютерную систему цифрового анализа KS 200. Во время математического анализа морфометрических данных использовали статистический пакет «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., лицензия № AXXR712D833214FAN5). Вычисляли среднюю арифметическую величину (M), среднее квадратическое отклонение (σ), стандартную ошибку средней арифметической (m) и 95% доверительный интервал среднего значения. Достоверность отличий сравниваемых величин вычисляли с помощью критерия Стьюдента. За достоверную минимальную вероятность отличий принималась $p < 0,05$. Коэффициент вариации (Cv) оценивали по шкале: разнообразие признака слабое: (Cv) = 1–10 %; разнообразие признака среднее: (Cv) = 10–20 %; разнообразие признака высокое: (Cv) = > 20 %.

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов исследования показал: во всех изученных наблюдениях полушарный инфаркт мозга сопровождался развитием разной степени выраженного отека-набухания головного мозга, который макроскопически проявлялся повышенной влажностью, дряблостью нервной ткани, утолщением коркового вещества и чаще всего, но не обязательно, сопровождался признаками субтенториального и затылочного вклинений вещества мозга в дуральные складки с повреждением створчатых структур.

Компьютерно-морфометрическое исследование показало, что средние значения площади периваскулярных и перипеллюлярных отечных пространств в критической зоне инфаркта с прогрессирующей неврологической симптоматикой значительно отличались от показателей в группе со стабилизированным неврологическим дефицитом. Показатели вазогенного и цитотоксического отека на территории критических зон в целом значительно превышают таковые в противоположном полушарии для обеих групп (табл. 1).

Статистическая обработка данных указывает, что выраженность цитотоксического и вазогенного отеков при прогрессирующем инфаркте в пределах его критических зон значительно превышает таковую при стабилизированном его течении. В свою очередь, степень выраженности периваскулярного отека в обеих группах оказалась несколько выше степени перипеллюлярного. Говоря о математической однородности полученных результатов, следует подчеркнуть высокую степень разнообразия показателей обоих компонентов отека в группе со стабилизированным неврологическим дефицитом в отличие от более постоянных средних значений во второй группе.

В течение первых часов развития ишемического инфаркта, когда территории «критических зон» допустимо отождествлять по распространенности и патофизиологическим характеристикам с «ишемической полутенью», диагностируемой во время комплексной диффузионно-взвешенной и перфузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии, в условиях резко нарушенного жидкостного баланса (обычно при

Морфометрические показатели периецеллюлярного и периваскулярного отеков на территории «критических зон» и в противоположном полушарии при прогрессирующем и стабилизированном инфаркте мозга

Показатели	Область нервной ткани		Достоверность отличий
	Критическая зона	Противоположное полушарие	
Группа прогрессирующих инфарктов (30 наблюдений)			
Периваскулярный отек (мкм ²)	148±1,02	97±0,41	p<0,05
Коэффициент вариации (Cv)	6%	4%	–
Периецеллюлярный отек (мкм ²)	129±0,4	63±0,22	p<0,05
Коэффициент вариации (Cv)	8%	5%	–
Группа стабилизированных инфарктов (30 наблюдений)			
Периваскулярный отек (мкм ²)	95±0,21	41±0,17	p<0,05
Коэффициент вариации (Cv)	24%	11%	–
Периецеллюлярный отек (мкм ²)	75±0,95	32±0,82	p<0,05
Коэффициент вариации (Cv)	30%	26%	–
Достоверность отличий площади между группами	p<0,05	p<0,05	–

изначально обширных инфарктах либо быстро прогрессирующем варианте течения) ткань перифокальной области инфаркта характеризуется наличием высоких уровней свободной воды [7]. Диффузионно-взвешенное магнитно-резонансное картирование в таких случаях определяет снижение коэффициента диффузии (ADC, от англ. *apparent diffusion coefficient*) молекул воды в ткани данной зоны. Это в большинстве случаев имеет неблагоприятный прогноз ввиду статистически подтвержденной во многих исследованиях необратимости повреждения такой ткани и примыкания ее к зоне полного некроза [8]. Следует считать, что объем экстрацеллюлярной жидкости, выявляемый с помощью диффузионно-взвешенного режима МРТ, по своей величине соответствует такому, который определяется светооптически в виде выраженной порозности нервной ткани и указывает на декомпенсацию отечных изменений на ее территории. Указанные особенности тесно коррелируют с компьютерно-морфометрическими результатами нашего исследования и полностью подтверждают их значение.

При исследовании параметров отека нервной ткани в контрлатеральном полушарии оказалось, что в целом изменения соответствуют тенденциям, которые наблюдаются на территориях критических зон – для них также характерны более высокие показатели обоих компонентов отека при прогрессировании инфаркта и высокая вариабельность показателей при стабилизированном течении. Данные особенности могут указывать на первоопределяющую роль генерализованного (в большей степени вазогенного) отека нервной ткани в механиз-

мах танатогенеза при данной патологии, что согласуется с данными, полученными другими исследователями [9,10], и вероятное присутствие других дополнительных условий для наступления летального исхода при стабилизированном течении инфаркта.

Учитывая статистическую достоверность выявленных особенностей, они могут быть использованы в патологоанатомической практике в качестве критериев ретроспективной дифференциальной диагностики прогрессирующего и стабилизированного инфаркта мозга.

Выводы

1. Перифокальные критические зоны ишемического инфаркта мозга как с клинически прогрессирующей, так и с временно стабилизированной неврологической симптоматикой характеризуются достоверным преобладанием вазогенного компонента отека над цитотоксическим.

2. Критические зоны инфаркта мозга с прогрессирующей неврологической симптоматикой отличаются относительно более стабильными и высокими показателями обоих компонентов отека по сравнению с группой стабилизированного неврологического дефицита и территориями ткани контрлатерального полушария.

3. Учитывая соответствие морфометрических данных патогистологическим характеристикам критических зон, а также то, что они отражают особенности их морфогенеза, уточняют танатогенез при разных вариантах клинического течения инсульта, их использование является целесообразным в разработке критериев дифференциальной ретроспективной патологоанатомической диагностики прогрессирующего и стабилизированного инфаркта мозга.

Список литературы

1. Michinaga Sh. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs / Sh. Michinaga, Yu. Koyama // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16. – P. 9949–9975.
2. Simard M. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications / M. Simard, Th. Kent, M. Chen et al. // *Lancet Neurol.* – 2007. – Vol. 6. – №3. – P. 258–268.
3. Thrane A.S. Drowning stars: Reassessing the role of astrocytes in brain edema / A.S. Thrane, V. Rangroo Thrane, M. Nedergaard // *Trends Neurosci.* – 2014. – Vol. 37. – Issue 11. – P. 620–628.
4. Михаенкова Н.В. Морфологические показатели перифокальной зоны инфаркта в верхней височной извилине коры большого мозга человека / Н.В. Михаенкова, Р.М. Худерков, Т.С. Гулевская // *Материалы III Междунар. конф.*

- «Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины» (г. Ростов-на-Дону, 1–4 окт. 2009 г.). – Ростов н/Д. : Изд-во СКНЦ ВШ ЮФУ, 2009. – С. 143–144.
5. Шаврин В.А. Ультраструктурные особенности синапсов в критических зонах инфаркта головного мозга в эксперименте / В.А. Шаврин, Т.В. Шулятникова // Патология. – 2011. – Т. 8. – №3. – С. 90–93.
 6. Шулятникова Т.В. Морфометрические показатели острого набухания и уплотнения нейронов в критической зоне ишемического инфаркта мозга / Т.В. Шулятникова, В.А. Шаврин // Патология. – 2012. – Т. 3(26). – С. 93–95.
 7. Roldan-Valadez E. Current concepts on magnetic resonance imaging (MRI) perfusion-diffusion assessment in acute ischaemic stroke: a review & an update for the clinicians / E. Roldan-Valadez, M. Lopez-Mejia // Indian J Med Res. – 2014. – 140. – P. 717–728.
 8. Moritani T. Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain / T. Moritani, S. Ekholm, Per-Lennart Westesson. – Springer Science & Business Media, 2009. – 402 p.
 9. Дядык Е.А. Роль генерализованного отека мозга в танатогенезе при ишемическом инфаркте мозга (компьютерно-морфометрическое исследование) / Е.А. Дядык, Ю.Ф. Полковников // Патология. – 2012. – Т. 3(26). – С. 91–92.
 10. Brain edema predicts outcome after nonlacunar ischemic stroke / T.K. Battey, M. Karki, A.B. Singhal et al. // Stroke. – 2014. – Vol. 45. – №12. – P. 3643–3648.
- References**
1. Michinaga, Sh., & Koyama, Yu. (2015) Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. *Int. J. Mol. Sci.*, 16, 9949–9975. doi:10.3390/ijms16059949.
 2. Simard, M., Simard, M., Kent, Th., Chen, M., Tarasov, K. V., & Gerzanich, V. (2007). Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neuro.* 6(3), 258–268. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70055-8.
 3. Thrane, A. S., Rangroo Thrane, V., & Nedergaard, M. (2014). Drowning stars: Reassessing the role of astrocytes in brain edema. *Trends Neurosci.*, 37(11), 620–628. doi: 10.1016/j.tins.2014.08.010.
 4. Mikhaenkova, N. V., Hudoerkov, R. M., & Gulevskaia, T. S. (2009) Morphologicheskie pokazateli perifokal'nykh zon infarkta v verkhnej visochnoj izviline kory bol'shogo mozga cheloveka [Morphological indicators of perifocal infarct zone in the superior temporal gyrus of the cerebral cortex of man]. *Aktual'nye problemy biologii, nanotekhnologii i mediciny* Proceedings of the 3rd International Conference, (p. 143–144). Rostov-na-Donu. [in Russian].
 5. Shavrin, V. A., & Shulyatnikova, T. V. (2011). Ul'trastrukturnye osobennosti sinapsov v kriticheskikh zonakh infarkta golovno-go mozga v e'ksperimente [The ultrastructural features of the synapses in the critical zones of cerebral infarction in the experiment]. *Patologiya*, 8(3), 90–93. [in Ukrainian].
 6. Shulyatnikova, T. V., & Shavrin, V. A. (2012). Morfometricheskije pokazateli ostrogo nabukhaniya i uplotneniya neyronov v kriticheskoy zone ishemicheskogo infarkta mozga [The morphometric parameters of acute swelling and sealing of neurons in the critical zone of ischemic brain infarction]. *Patologiya*, 3(26), 93–95. [in Ukrainian].
 7. Roldan-Valadez, E., & Lopez-Mejia, M. (2014). Current concepts on magnetic resonance imaging (MRI) perfusion-diffusion assessment in acute ischaemic stroke: a review & an update for the clinicians. *Indian J Med Res*, 140, 717–728.
 8. Moritani, T., Ekholm, S., Westesson, Per-Lennart (2009). *Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain*. Springer Science & Business Media.
 9. Dyadyk, E. A., & Polkovnikov, Yu. F. (2012). Rol' generalizovannogo oteka mozga v tanatogeneze pri ishemicheskom infarkte mozga (komp'yuterno-morfometricheskoe issledovanie) [The role of generalized cerebral edema in tanatogenesis in ischemic cerebral infarction (computer-morphometric study)]. *Patologiya*, 3(26), 91–92. [in Ukrainian].
 10. Battey, T. K., Karki, M., Singhal, A. B., Wu, O., Sadaghiani, S., Campbell, B. C., et al. (2014). Brain edema predicts outcome after nonlacunar ischemic stroke. *Stroke*, 45(12), 3643–3648. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006884.

Сведения об авторах:

Шаврин В.А., д. мед. н., профессор каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет.

Шулятникова Т.В., к. мед. н., ассистент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: t_shulyatnikova@mail.ru.

Відомості про авторів:

Шаврін В.О., д. мед. н., професор каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет.

Шулятнікова Т.В., к. мед. н., асистент каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет, E-mail: t_shulyatnikova@mail.ru.

Information about authors:

Shavrin V.A., M.D., D.M., Professor of the Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University.

Shulyatnikova T.V., M.D., Ph.D., Zaporizhzhia State Medical University, associate professor of the Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, E-mail: t_shulyatnikova@mail.ru.

Надійшла в редакцію 06.05.2015 р.