

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И АНАЛИЗ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО СОСТАВА БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Ю. М. Забродская, О. Н. Гайкова*, О. А. Ган, А. В. Трофимова, К. В. Гаджиев***

*Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова,
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова*,
Санкт-Петербургская медицинская академия им. И. И. Мечникова**, Санкт-Петербург*

Проведено комплексное патоморфологическое исследование макропрепаратов головного мозга с использованием посмертной магниторезонансной (МР) томографии с прицельным забором образцов из зоны измененного МР-сигнала для гистологического исследования у 11 умерших со злокачественными нейроэктодермальными новообразованиями. Произведена количественная оценка клеток в перифокальной зоне (ПЗ). У 10 нейроонкологических пациентов определено содержание воды методом высушивания, электролитов — методом пламенной фотометрии в ПЗ. Сделано заключение о многокомпонентном реактивно-деструктивном характере изменений в ПЗ, в комплексе представляющем собой элективный (неполный) некроз ткани мозга. Увеличение содержания воды является вторичным процессом с замещением утраченных структур внеклеточной жидкостью. Авторы предлагают охарактеризовать изменения в ПЗ как проявление перитуморозной энцефалопатии, обусловленной развитием элективного некроза, считая использование термина «перитуморозный отек» некорректным.

Ключевые слова: головной мозг, злокачественная опухоль, водно-электролитный состав.

PATHOMORPHOLOGY AND WATER-ELECTROLYTIC CONTENT IN PERITUMORAL BRAIN WHITE MATTER OF MALIGNANT NEUROECTODERMAL TUMORS

Yu. M. Zabrodskaya, O. N. Gaykova, O. A. Gan, A. V. Trophimova, K. V. Gadgiev

We performed complex MRI-pathomorphological study of brains with histological examination of MRI hyperintense lesions. Materials included 11 cadaveric brains with malignant neuroectodermal tumors. We performed cell counting in peritumoral area. In 10 cases we investigated water content using method of drying, and electrolyte content by flame photometry. Peritumoral area has a complex reactive and destructive nature with elective (incomplete) brain tissue necrosis. Water accumulation is a secondary process with substitution of tissue elements by water. Authors propose to characterize peritumoral changes as peritumoral encephalopathy.

Key words: brain, cancer, fluid and electrolyte composition.

Перитуморозная зона (ПЗ) опухолей мозга издавна была предметом пристального внимания разных специалистов. Это связано с определением объема оперативного вмешательства, оценкой радикальности и интерпретацией неврологической симптоматики [4, 5, 10]. При магниторезонансной томографии (МРТ) в веществе головного мозга (ГМ) вокруг злокачественных внутримозговых новообразований обнаруживается область повышенного магниторезонансного (МР) сигнала на T2 ВИ, которую принято рассматривать как проявление вазогенного отека [4, 10, 11, 14]. Выраженность ПЗ определяет тяжесть состояния пациентов и нередко основную клиническую картину опухолевого процесса [5, 13, 14].

К настоящему времени накопилось множество фактов о том, что отек имеет не главенствующее значение в патогенезе тех изменений, которые обнаружены в ПЗ [1, 3, 5, 9, 11, 12]. Вокруг новообразований ГМ различного гистогенеза выявляют инфильтрацию опухолевыми клетками за границами видимого очага, демиелинизацию и некроз белого вещества, реактивные процессы со стороны нейроглии, воспаление, кисты, а также изменения сосудов [1, 5, 8, 9].

Неопределенная трактовка морфологических данных в зоне гиперинтенсивного МР-сигнала, противоречивые данные о водно-электролитном составе ткани ГМ вокруг новообразований не позволяют достоверно охарактеризовать патологические процессы, развивающиеся в этой области, необходимые для выбора нужной тактики фармакологического и хирургического лечения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить характер морфологических изменений и водно-электролитного состава белого вещества вокруг новообразований ГМ в зоне измененного МР-сигнала при злокачественных нейроэктодермальных новообразованиях.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

У 11 умерших в возрасте от 18 до 63 лет с нейроонкологическими заболеваниями проведено комплексное исследование макропрепаратов ГМ с использованием посмертной МРТ [7]. Группу составили 6 наблюдений с глиобластомой, 3 — с анапластической астроцитомой, по 1 наблюдению с анапластическими олигоастроцитомой и нейроцитомой супратенториальной ло-

кализации. Аутопсию производили позднее 24 ч после смерти. ГМ фиксировали в растворе нейтрального формалина нарастающей концентрации от 5 до 10 % в течение месяца. Предварительно в сосуды мозга и в желудочковую систему через отверстие Мажанди вводили 5%-й раствор нейтрального формалина. Через месяц проводили МРТ фиксированного ГМ.

Исследование осуществляли на МР-томографе «Signa Infinity» фирмы General Electric (1,5 Тесла) с использованием головной катушки. Первым этапом получали ориентировочные изображения (программа Localise), затем серию изображений с толщиной среза 2 мм в аксиальной плоскости (в режимах axT2 FSE 2 mm, axIR 1200 2 mm, axT1 SE 2mm). Ориентация срезов осуществлялась относительно линии, соединяющей переднюю и заднюю спайки ГМ. Остальные срезы располагались параллельно данной линии. Затем изготовлялись анатомические горизонтальные срезы толщиной 5 мм параллельно межкомиссуральной плоскости.

Во всех случаях вокруг новообразований регистрировалась зона гиперинтенсивного сигнала на T2 ВИ. На макропрепарате ПЗ была представлена неизменным белым веществом мозга или отмечалась небольшая дряблость и побледнение ткани. После сопоставления МР-срезов с идентичными анатомическими срезами производился прицельный забор образцов в количестве от 3 до 7 в зависимости от распространенности изменений в ПЗ, соответствующей зоне гиперинтенсивного МР-сигнала (рис. 1).

Проводка производилась по стандартной методике с заливкой в парафин. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином, по методам Шпильмеера и Ниссля. При гистологической оценке ПЗ были исключены образцы с признаками опухолевой инвазии. Производился подсчет клеток на единицу площади в 10 полях зрения на увеличениях 100 и 200 в зоне соответствующей измененного МР-сигнала и в фоновом веществе. При количествен-

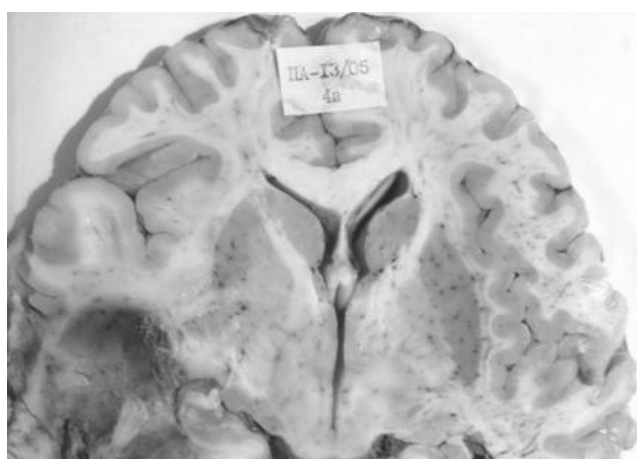
ной оценке использовалась программа обеспечения анализа изображений Image Scope, Color версия Lite S,M.

Содержание воды в тканях определялось методом высушивания [1, 2]. Было взято 2—8 проб белого вещества ГМ в ПЗ опухолей у 10 пациентов, из них 6 — биопсийный материал и 4 — секционный. В 3 из 10 наблюдений имели место глиобластомы, в 6 — анапластические астроцитомы, в 1 — анапластическая эпендимома. На вскрытии кроме этих участков было исследовано вещество мозга на расстоянии от 1 до 4 см от ложа опухоли.

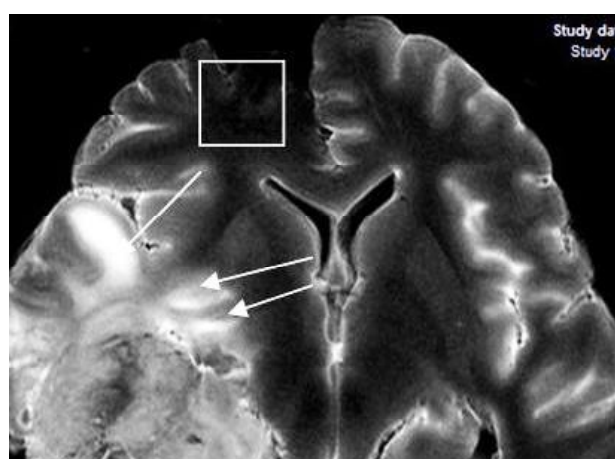
До фиксации ГМ брали пробу массой 100—300 мг, помещали ее на предварительно взвешенную подложку из алюминиевой фольги и взвешивали с точностью до 0,1 мг. Затем пробу высушивали в сушильном шкафу с температурой $(105 \pm 3)^\circ\text{C}$ в течение суток до постоянной массы пробы. После высушивания пробы взвешивались еще раз. Затем от полученных при взвешивании результатов вычитали массу фольги и получали влажную и сухую массы пробы, по разнице влажной и сухой масс определяли абсолютное количество воды. Обезжиривание проб производили петролейным эфиром или гексаном. По разнице между массой сухого и сухого обезжиренного вещества рассчитывали количество жира в пробе. Процентное содержание воды в расчете на массу влажного обезжиренного вещества определялось по формуле:

$$\% \text{ содержание воды} = \frac{\text{абсолютное содержание воды}}{\text{влажная обезжиренная масса}} \times 100 \%,$$

где для получения массы влажного обезжиренного вещества к абсолютному количеству воды прибавляли массу сухого обезжиренного вещества. Определение содержания электролитов в пробах производилось на пламенном фотометре Flaho-4 после их экстракции раствором 0,1N соляной кислоты в течение 3—4 суток при комнатной температуре. Полученный результат по калибровочной кривой пересчитывался в мкмоль элект-



а



б

Рис. 1. Макропрепарат с глиобластомой височной и теменной долей:

а — анатомический препарат. Вещество мозга вокруг опухолевого узла имеет небольшую дряблость; б — посмертная МРТ, T2 ВИ, аксиальная плоскость, ПЗ характеризуется гиперинтенсивным МР-сигналом. Области, где производился забор материала для исследований, отмечены стрелками (ПЗ) и квадратом (фоновое вещество)

ролита в данном растворе. Расчет содержания электролитов производился на массу влажного обезжиренного вещества.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Патоморфологическое исследование. При микроскопическом исследовании обнаружено уменьшение плотности белого вещества, обусловленного разрежением ткани разной степени выраженности, которое сочеталось с процессами демиелинизации и повреждением нервных волокон.

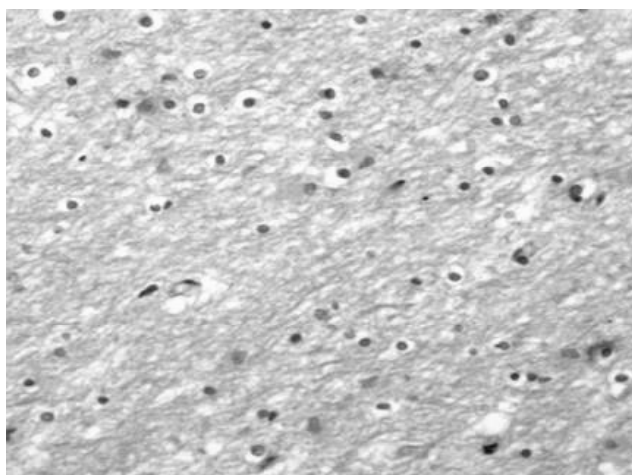
По периферии ПЗ на границе с условно неизменным белым веществом выявлялось умеренное разрежение ткани с образованием сетчатых структур, наличием дренажных форм олигодендроглии. В отличие от плотно упакованных равномерно окрашенных миелиновых волокон фонового белого вещества, в ПЗ волокна извиты, слабо окрашены, имели очаговые утолщения. Ближе к солидной части опухоли отмечалось значительное разрежение ткани с развитием крупнопетлистого спонгиоза вплоть до

микростозной трансформации, которое сопровождалось выраженной демиелинизацией, фрагментацией аксонов с беспорядочным расположением извитых обрывков миелиновых волокон с кольцевидными образованиями (рис. 2).

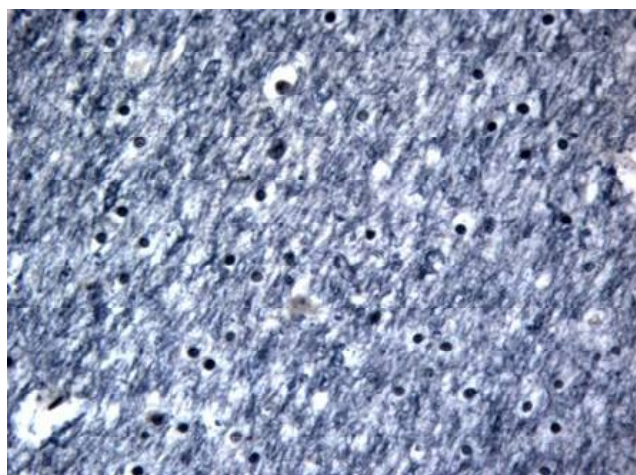
Данные изменения в ПЗ сочетались со значительным уменьшением общего количества клеток, относительно других участков ГМ. В фоновом белом веществе среднее количество клеток составило $(95,6 \pm 1,8) \times 10^3/\text{м}^2$, в ПЗ средний показатель клеточности был снижен практически в 4 раза $(22,9 \pm 1,1) \times 10^3/\text{м}^2$ ($p < 0,00001$).

Водно-электролитный состав. По данным Гайковой О. Н. (1985), процентное содержание воды в обезжиренном белом веществе ГМ в норме составляет $(82,7 \pm 0,9) \%$, липидов — $(1,24 \pm 0,14)$ г на 1 г сухого остатка, натрия содержится $(31,6 \pm 2,9)$ мкмоль/кг, калия — $(41,8 \pm 2,7)$ мкмоль/кг.

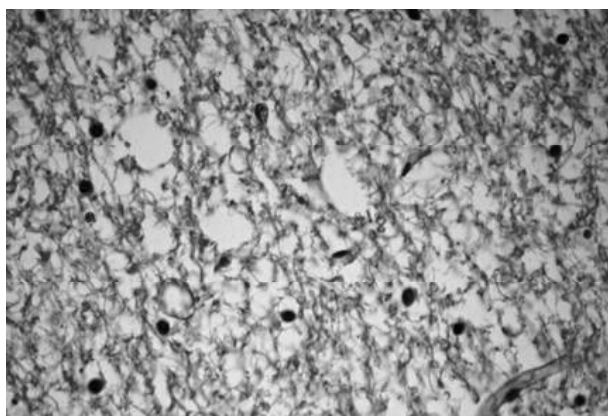
В разных участках ПЗ при расчете на массу обезжиренного вещества выявлено увеличение содержания воды в среднем на 3,6 %, сопровождающееся увеличением концентрации натрия, характерным для внеклеточного отека, а также снижение содержания липидов (табл.).



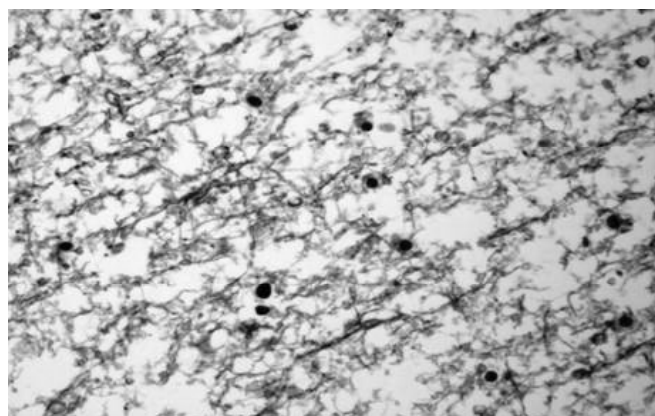
а



б



в



г

Рис. 2. Белое вещество вокруг злокачественных нейроэктодермальных опухолей: а, б — вне ПЗ отсутствуют разрежение и демиелинизация волокон; в, г — в ПЗ спонгиоз белого вещества, обрывки демиелинизированных нервных волокон, уменьшение количества клеток. а, в, — окраска гематоксилином и эозином; б, г, — окраска по Шпильмееру. Ув. 400

Изменение содержания воды, липидов и электролитов (натрия и калия) в ПЗ новообразований ГМ по отношению к норме в расчете на обезжиренную массу влажного вещества

Зоны исследования ПЗ	Вода, %	Натрий, ммоль/кг	Калий, ммоль/кг	К
Белое вещество у очага (до 1 см)	+3,5 ± 0,5*	54,6 ± 2,8**	47,0 ± 4,8*	0,57 ± 0,07**
Белое вещество на расстоянии 1—2 см	+1,7 ± 0,4*	39,0 ± 2,4*	45,9 ± 4,1*	0,98 ± 0,09*

Примечание. К — коэффициент отношения липидов к массе сухого обезжиренного вещества.

* $p < 0,05$ (p — по отношению к норме);

** $p < 0,001$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По характеру МР-сигнала, регистрируемого вокруг новообразований ГМ, изменения в ПЗ до сих пор связывают с наличием перитуморозного отека, то есть с увеличением объема и плотности ткани [11]. При объективном исследовании содержания воды методом высушивания нами обнаружено, что в белом веществе ПЗ повышение содержания воды в расчете на массу обезжиренного вещества является незначительным (+3,6 %) [6].

Разряжение тканей вокруг опухоли, внешне напоминающие отечные, обусловлены потерей 54 % липидов за счет демиелинизации и гибели элементов нервной ткани, сопровождающееся глиоцитопенией и замещением утраченных структур внеклеточной жидкостью. Наши данные подтверждают предположение о вторичном заместительном характере скопления жидкости в ПЗ, являющимся завершающим этапом тех реактивных и деструктивных процессов, которые обнаружены при микроскопическом исследовании [3, 5]. Важно подчеркнуть, что в этом случае объем ткани мозга не увеличивается, отсутствует зависимость объема ПЗ и проявлений внутричерепной гипертензии [5].

Таким образом, изменения в белом веществе ПЗ злокачественных новообразований мозга имеют сложный многокомпонентный реактивно-деструктивный характер, они представлены повреждением аксонов, демиелинизацией, гибелью глиальных элементов, разрежением нейропиля. Комплекс этих изменений характеризует перитуморозную лейкоэнцефалопатию, в основе которой лежит элективный (неполный) некроз ткани мозга (гибель и резорбция ча-

сти элементов ткани при сохранности других). Увеличение содержания воды является вторичным процессом, замещающим утраченные ткани. Поэтому термин «перитуморозный отек» является некорректным и должен быть заменен на термин «перитуморозная лейкоэнцефалопатия».

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайкова О. Н. Диагностика нарушений водно-электролитного обмена на секционном материале: автореф. дис. ... к. м. н. — М., 1985. — 16 с.
2. Гайкова О. Н., Ган О. А. Диагностика нарушений водно-электролитного обмена на секционном материале: пособие для врачей. — СПб., 1997. — 9 с.
3. Гайкова О. Н., Саматов Н. Х. Новые данные о содержании воды и электролитов в мозговой ткани, прилежащей к опухоли (к проблеме так называемого перитуморозного отека) / Артериальные аневризмы головного мозга. — Л., 1983. — С. 41—143.
4. Пронин Н. И., Галанов А. В., Петрайкин А. В., Радионых П. В. // Вопр. нейрохирургии. — 1996. — № 1. — С. 10—11.
5. Разуменко В. Д., Усатов С. А. // Украинський нейрохірургічний журнал. — 2001. — № 4. — С. 92 — 98.
6. Тимофеев И. В. Терминальные состояния (клинико-лабораторные, патофизиологические и патологоанатомические аспекты). — СПб., 1997 — 221 с.
7. Трофимова Т. Н., Медведев Ю. А., Ананьева Н. И. и др. // Арх. патол. — 2008. — № 3. — С. 28 — 34.
8. Engelhorn T., Savaskan N. E., Schwarz M. A., et al. // Cancer. Sci. — 2009. — Vol. 100, № 10. — P. 1856—1862.
9. Go K. G., Krikke A. P., Kamman R. L., Heesters M. A. // Acta Neurochir. Suppl. (Wien). — 1997. — Vol. 70. — P. 173—175.
10. Kaal E. C., Vecht C. // J.Curr.Opin. Oncol. — 2004. — Vol. 16, № . — P. 593—600.
11. Machein M. R., Plate K. H. // J. Neuro-Oncol. — 2000. — Vol. 50. — P. 109—120.
12. Papadopoulos M. C, Saadoun S., Binder D. K., et al. // Neuroscience. — 2004. — Vol. 129. — P. 1011—1020.
13. Savaskan N. E., Heckel A., Hahnen E., et al. // Nat. Med. — 2008. — Vol. 14. — P. 629—632.
14. Wick W., Kuker W. // Onkologie. — 2004. — Vol. 27. — P. 261—266.

Контактная информация

Забродская Юлия Михайловна — к. м. н., руководитель патологоанатомической лаборатории Российского НИИ нейрохирургии им. А. Л. Поленова, ст. преподаватель кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, e-mail: zabrjulia@rambler.ru