

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЫ КОРЫ БОЛЬШОГО МОЗГА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

В. В. Семченко, П. Н. Щербаков, С. С. Степанов,
А. Ю. Воинов, А. С. Хижняк

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии Омской государственной медицинской академии,
Омский НИЦ СО РАМН,
отделение нейрохирургии городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1, Омск

The Structural and Functional Characteristics of the Perifocal Area of the Cerebral Cortex in Acute Brain Injury

V. V. Semchenko, P. N. Shcherbakov, S. S. Stepanov, A. Yu. Voinov, A. S. Khizhnyak

Department of Histology, Cytology, and Embryology, Omsk State Medical Academy, Omsk Research Center,
Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences;
Unit of Neurosurgery, City Emergency Care Hospital No. 1. Omsk

В статье показана актуальность проблемы лечения травматических повреждений головного мозга. При этом в посттравматическом периоде особую роль играют осложнения, связанные с развитием повторного сдавления головного мозга. Целью настоящего исследования было выявление закономерностей реорганизации цито- и синаптоархитектоники различных слоев коры большого мозга у пациентов с повторным сдавливанием головного мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы. Изучены биоптаты коры головного мозга, взятые у 6 больных из перифокальной зоны (субдуральная гематома и контузионный очаг с внутримозговой гематомой). Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью пакета прикладных программ «StatSoft Statistica 6.0». На основании полученных данных выдвигаются предложения по необходимости ранней диагностики и проведению комплексного вмешательства, способствующего улучшению конечных результатов лечения.

The paper shows that the treatment of brain traumatic lesions is a topical problem. Moreover, the complications associated with the development of cerebral recompression play a particular role in the posttraumatic period. The purpose of the present study was to reveal the regularities of reorganization of cyto- and synptoarchitectonics of different layers of the cerebral cortex in patients with cerebral recompression in the acute period of brain injury. Cerebral cortical biopsy specimens taken in 6 patients from the perifocal area (subdural hematoma and a contusion focus with intracerebral hematoma) were examined. The results were statistically processed, by using a package of the applied programs «StatSoft Statistica 6.0». Based on the findings, the authors suggest that it is necessary to make an early diagnosis and a complex intervention that promotes the improvement of the ultimate results of treatment.

Травматические повреждения головного мозга — одна из главных причин смертности и инвалидизации населения [3, 4, 10]. Ежегодно в мире от черепно-мозговой травмы (ЧМТ) погибают 1,5 млн человек, а 2,4 млн становятся инвалидами. В России ежегодно ЧМТ получает около 600 000 человек и 8,3% из них погибают. ЧМТ и другие травмы являются причиной почти половины потерь трудового потенциала России, что превышает таковые от болезней сердечно — сосудистой системы в 4,5 раза. Число инвалидов вследствие повреждений мозга к концу XX века достигло в России 2 млн, в США — 3 млн., а в мире — около 150 млн человек [5].

Исход тяжелой ЧМТ зависит от характера первичных и вторичных повреждений головного мозга. При этом в посттравматическом периоде особую роль играют осложнения, связанные с раз-

витием повторного сдавления головного мозга (ПСГМ) [3, 4, 10]. ПСГМ обусловлено в основном развитием отека-набухания головного мозга и рецидивами внутрочерепных гематом [6, 8]. В процессе ПСГМ на фоне низкого саногенетического потенциала поврежденного головного мозга появляются дополнительные патогенные факторы, которые значительно снижают вероятность полноценного восстановления функций мозга [9]. В связи с этим изучение закономерностей структурно-функциональных изменений перифокальной зоны коры большого мозга (ПЗКБМ) при ПСГМ в остром периоде ЧМТ имеет особое значение.

Цель настоящего исследования — выявление закономерностей реорганизации цито- и синаптоархитектоники различных слоев коры большого мозга у пациентов с ПСГМ в остром периоде ЧМТ.

Материал и методы исследования

Изучены биоптаты коры большого мозга, взятые у 6 больных с ПСГМ преимущественно в лобной и теменной долях из перифокальной зоны (субдуральная гематома и контузионный очаг с внутримозговой гематомой).

Для морфологических исследований в процессе операции по поводу первичной и вторичной (через 3 и 5 сут, после первой операции) компрессии головного мозга у 6 пациентов с ЧМТ из перифокальной зоны брали кусочки коры большого мозга. Использовали биоптаты ($n=15$) коры большого мозга, взятые при операциях по поводу глиом с легкой степенью гипертензионного синдрома. Для морфологического исследования биоптаты фиксировали в смеси 1% раствора глутарового альдегида и 4% раствора параформальдегида ($pH 7,4$), осмировали в 1% растворе четырехоксида осмия и помещали в смесь эпона с аралдитом. Полутонкие срезы готовили на ультрамикротоме УМТП-4, помещали на предметные стекла и окрашивали 0,1% раствором толудинового синего. Ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме Ultracut-E (фирма Reichert-Jung), помещали на сетки без подложки и контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца. Просмотр и фотографирование ультратонких срезов производили на электронном микроскопе Hitachi-600Н. На полутонких срезах оценивали общее состояние ангио- и цитоархитектоники слоев III и V коры большого мозга, проводили морфометрическое исследование этих слоев (общая численная плотность нейронов в пересчете на $0,001 \text{ мкм}^2$, содержание различных типов реактивно и деструктивно измененных нейронов на каждые 100 клеток). Для каждого срока оценивали по 30 срезов и до 100 полей зрения (статистический анализ при $n=30$). В процессе электронномикроскопического исследования оценивали все структурные компоненты перифокальной зоны коры большого мозга (ПЗКБМ): нейропилль, нейроны, астроглию и микрососуды. В капиллярах определяли состояние содержимого просвета, эндотелия, базальной мембраны, перикитов и периваскулярных астроцитов. Морфометрическое исследование синапсов слоев I и III (на каждый срок по 30 полей зрения) проводили с помощью компьютерной программы Adobe Photoshop 6.0 на микрофотографиях при конечном увеличении в 30 000 раз. Оценивали общую численную плотность (ОЧП) синаптических контактов на 100 мкм^2 нейропилля и относительное содержание терминалей, измененных по светлостимулу деструкции на каждые 100 синапсов.

Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.0 [7] согласно рекомендациям по проведению медико-биологической статистики [2]. Проверку нулевой и альтернативной гипотез осуществляли с использованием непараметрических (ANOVA Краскела–Уоллиса, критерии Вилкоксона и Колмогорова–Смирнова) и параметрических (t -критерий для зависимых выборок — при условии близкого к нормальному распределению и равенства дисперсий) методов анализа, сравнение относительных частот и бинарных признаков (есть-нет) проводили с использованием критерия χ^2 . Результаты представлены в процентах и как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm s$).

Результаты и обсуждение

ПСГМ сопровождается прогрессивным усилением структурных признаков расстройства кровообращения, необратимых повреждений нейронов, синапсов, дендритов и реактивных изменений нейроглии.

Обзорное светооптическое исследование ПЗКБМ показало, что изменения стенки микро-

сосудов и отек астроглии сочетались с периваскулярными кровоизлияниями и плазморрагией. Указанные выше изменения выявлялись на уровне капилляров, артериол, венул. При ПСГМ (через 3 и 5 сут после первой операции) преобладали тяжелые диффузно-очаговые изменения микрососудов, сопровождающиеся гемо- и плазморрагией ($\chi^2=4,54$, $df=1$, $p=0,035$). ПСГМ часто сопровождалось полной окклюзией микрососудов клеточными агрегатами (эритроциты, тромбоциты, слущенный эндотелий, нейтрофилы). Повреждение гематоэнцефалического барьера, как правило, было мультифокальным.

Наиболее часто в ПЗКБМ встречались ультраструктурные признаки отека-набухания эндотелия, нарушения структурной целостности эндотелиальной выстилки, сегрегация участков цитоплазмы в просвет сосуда, тромбообразование на поврежденных участках эндотелиального пласта, разрыхление, разволокнение и набухание базальной мембраны. Изменения эндотелия и базальной мембраны в сочетании с реактивными изменениями периваскулярной астроглии приводили к выраженным нарушениям микроциркуляции (рис. 1).

Ультраструктурные изменения эндотелиальных клеток варьировали от незначительных реактивных и дистрофических до выраженных некробиотических. При незначительных изменениях набухали митохондрии, появлялись вакуоли, распадались полирибосомальные структуры, рибосомы отделялись от мембраны гранулярного ретикула, увеличивалась толщина эндотелиоцитов (набухание), формировались длинные цитоплазматические отростки и варикозные образования люминальной поверхности эндотелия, увеличивалось содержание пиноцитозных везикул, отмечались микроклазматоз эндотелиальных клеток, редукция их межклеточных связей, разрывы щелевидных контактов, увеличение толщины базальной мембраны.

Умеренные повреждения микрососудов проявлялись набуханием ядра, эухроматизацией конденсированного хроматина, усилением складчатости кариолеммы, появлением в прилегающей к ней цитоплазме полисом, слабо выраженным набуханием митохондрий, канальцев зернистой эндоплазматической сети и элементов пластического комплекса, увеличением количества митохондрий и пиноцитозных пузырьков, образованием на поверхности цитоплазматических выростов, увеличением плотности и объема лизосом, количества липидных капель. Измененные эндотелиоциты мозговых гемокapилляров в ПЗКБМ были либо гипер-, либо гипохромными.

В незначительной части капилляров (5–10%) имела место чрезмерная вакуолизация цитоплазмы эндотелиоцитов, которая приводила к деформации

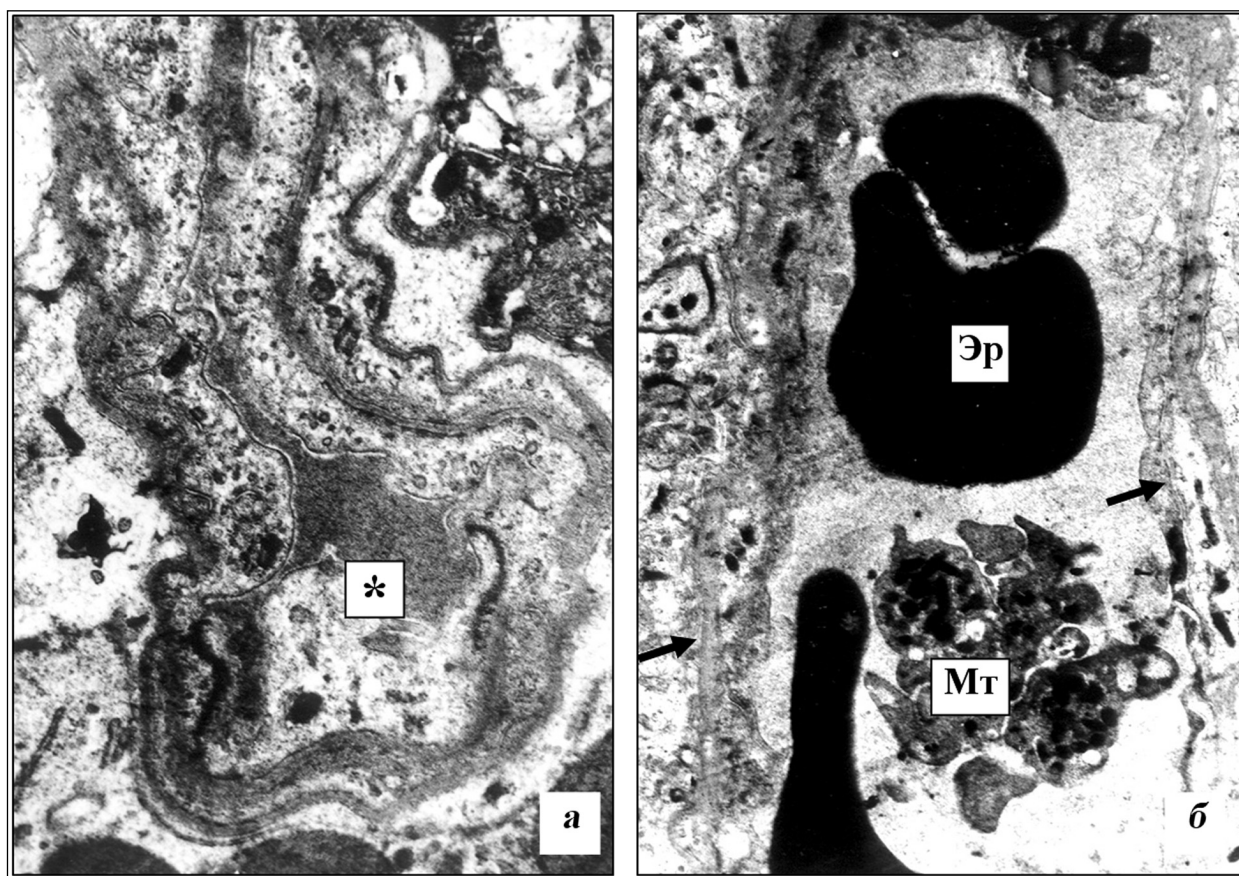


Рис. 1. Капилляры перифокальной зоны коры большого мозга (слой V) при повторном сдавлении.

а — выраженное сужение просвета капилляра (*), ув. 13600; *б* — агглютинация эритроцитов (Эр), образование микротромбов (Мт), реактивные гиперхромные изменения эндотелия стенки капилляра, умеренное набухание и расслоение базальной мембраны (стрелка), ув. 12500.

клеток, а локальные скопления вакуолей или крупные вакуоли выбухали в просвет сосудов и отделялись от клетки, заполняя просвет капилляров.

Незначительные и умеренные ультраструктурные изменения капилляров в большей степени были характерны для пациентов без проявлений ПСГМ.

Некробиотические процессы в капиллярах проявлялись увеличением числа эндотелиальных клеток с резко выраженными явлениями деструкции в ядре (пикноз, рексис, лизис) и цитоплазме (цитоллиз, гомогенизация, сморщивание). Подобные деструктивные изменения эндотелиоцитов сопровождалось их отторжением в просвет капилляров. При этом ультраструктурные изменения базальной мембраны были резко выражены, проявлялись неравномерностью ее толщины, появлением очагов очень низкой электронной плотности в расширенных участках и расщеплением.

Некробиотически измененные капилляры чаще встречались на фоне ПСГМ через 5 суток после первой операции ($X^2=4,17$, $df=1$, $p=0,04$).

Как правило, подобные структурные изменения эндотелиоцитов и базальной мембраны сочетались с выраженным периваскулярным отеком и сдавлением микрососуда. Сосудистые ножки ас-

роцитов набухали, в их цитоплазме выявлялись вакуоли и вакуолеподобные полости неправильной конфигурации, что свидетельствовало о деструкции цитоплазматических органелл. При ПСГМ перикапиллярные астроциты чаще ($X^2=5,25$, $df=1$, $p=0,03$) превращались в дренажные формы с признаками нарушения обмена белков и липидов. Все это в совокупности приводило к необратимой дисфункции гематоэнцефалического барьера.

Таким образом, при ПСГМ ультраструктурные признаки повреждения микрососудов были более выражены. В результате усиливалась гипоперфузия перифокальной зоны мозга. Степень повреждения микрососудов положительно коррелировала с продолжительностью периода от первой до повторной операции (Спирмен, $R=0,53$, $p=0,03$).

Микроциркуляторные изменения в ПЗКБМ при ПСГМ сопровождалось прогрессивным усилением дистрофических и некробиотических процессов в нейронах и синапсах, что проявлялось диффузно-очаговым уменьшением численной плотности нейронов и синапсов. Степень выраженности дистрофических и некробиотических изменений зависела от длительности вторичной компрессии. ПСГМ приводило к появлению мел-

ких и крупных периваскулярных некротических очагов выпадения нейронов.

Максимальное количество необратимо измененных нейронов (гидропическая дистрофия с выраженной вакуолизацией цитоплазмы, распад ядра и ядрышка, клетки-тени, гиперхромные сморщенные клетки с вакуолизацией и без таковой, нейронофагия) и низкая ОЧП синапсов выявлялись через 5 сут после появления первых признаков ПСГМ (см. рис. 2). В биоптатах, взятых из ПЗКБМ в более раннем периоде, преобладали обратимые дистрофические изменения нейронов (острое набухание нейронов, гидропическая дистрофия нервных клеток с умеренной вакуолизацией цитоплазмы, очаговый и тотальный хроматолит, гиперхроматоз и гомогенизация цитоплазмы), а общая численная плотность синапсов статистически значимо не изменялась (рис. 3). При развитии ПСГМ типичным было высокое содержание гиперхромных сморщенных нейронов (см. рис. 2), которые характеризовались значительным уменьшением объема (дегидратация) и деформацией перикариона (угловатое тело, штопорообразный начальный сегмент апикального дендрита) и тотальным гомогенным интенсивным окрашиванием тела и отростков.

Достоверное снижение ОЧП нейронов происходило только через 5 суток после первичной компрессии (ПК) мозга. В слое III численная плотность нейронов снижалась на 17,7% ($p < 0,05$), а в слое V — на 10,8% ($p < 0,05$). Уменьшение общей численной плотности нейронов при ПСГМ сопровождалось увеличением плотности клеток глии. Максимальная пролиферация глиальных клеток (на 33,2%, $p < 0,01$, t -критерий для зависимых выборок) отмечалась у пациентов, повторно прооперированных через 5 сут после первого оперативного вмешательства.

ОЧП синапсов в ПЗКБМ при развитии ПСГМ прогрессивно снижалась, а содержание деструктивно измененных синапсов возрастало (см. рис. 3). Основным типом повреждения межнейронных синапсов был светлый тип деструкции терминалей. В качестве компенсаторных механизмов следует отметить преимущественное сохранение крупных синаптических контактов и их пластическую реорганизацию. Между слоями I и III статистически значимых различий по изученным показателям не выявлено ($p > 0,05$, ANOVA Краскела—Уоллиса).

Таким образом, выявленные реактивные, дистрофические и некробиотические изменения капилляров, нейронов и синапсов ПЗКБМ при первичной и вторичной компрессии мозга отражают типичные проявления нарастания ишемического повреждения в динамике [1, 8]. Установлено, что ПСГМ усиливает патологические изменения ПЗКБМ, вызванные ПК, а степень вы-

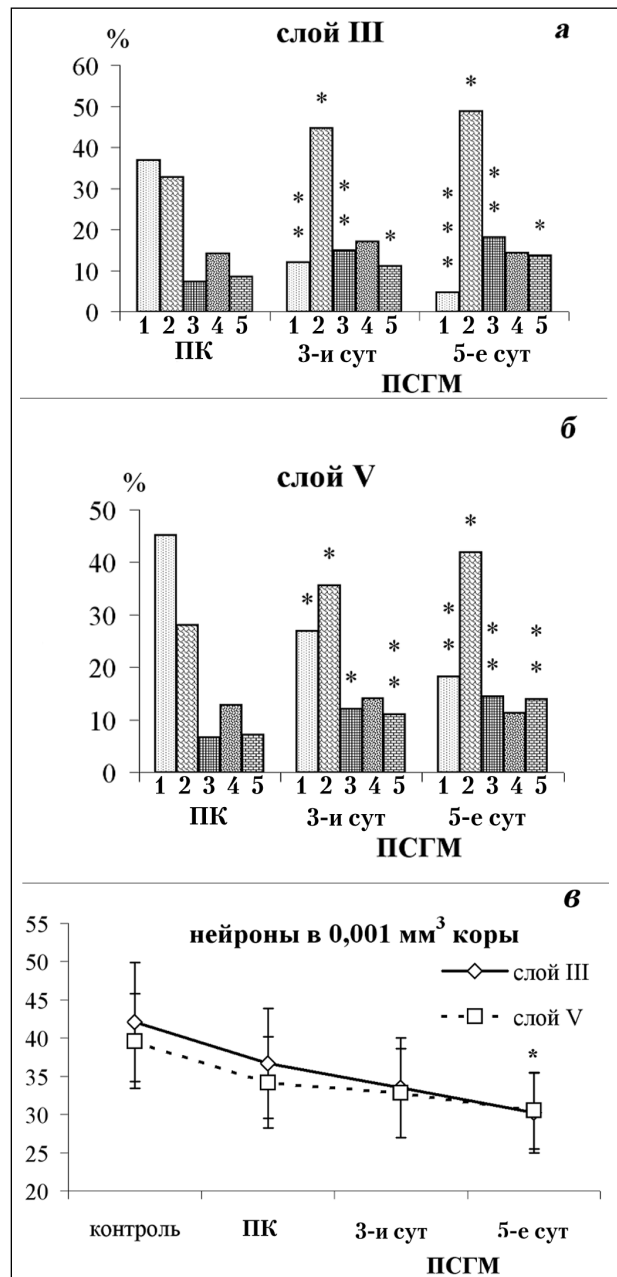


Рис. 2. Содержание реактивно измененных нейронов (а, б) и общая численная плотность нейронов (в) в слоях III и V коры большого мозга перифокальной зоны у пациентов с посттравматической первичной (ПК) и повторной компрессией головного мозга (ПСГМ).

а, б — использован критерий χ^2 ($df=1$);

в — использован t -критерий для зависимых выборок.

1 — нормохромные, 2 — гиперхромные несморщенные, 3 — гиперхромные сморщенные, 4 — гипохромные, 5 — клетки-тени. Здесь и на рис. 3: достоверность различий с ПК: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

раженности этих изменений зависит от продолжительности ПСГМ и максимально проявляется у пациентов, повторно прооперированных через 5 сут после первой операции. Следовательно, для максимального сохранения нейронных сетей перифокальной зоны необходимы ранняя диагностика и адекватное комплексное вмешательство в

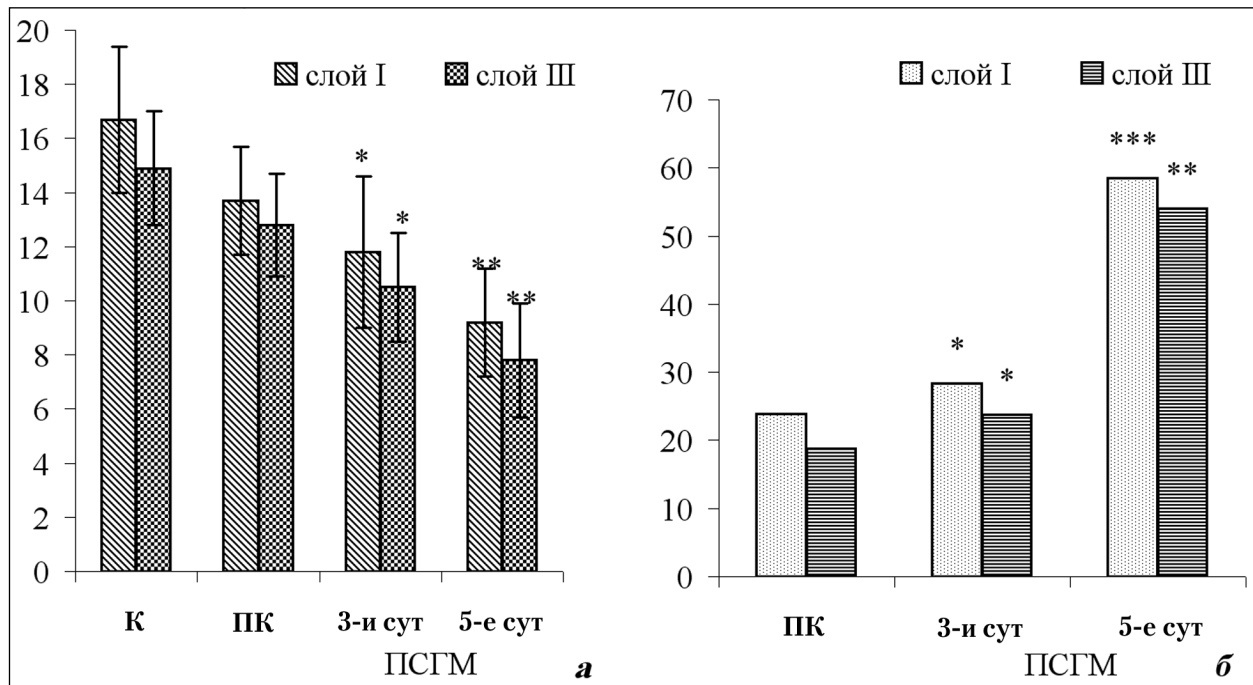


Рис. 3. Общая численная плотность синапсов (ОЧП) (на 100 мкм² нейропиля) (а) и содержание деструктивно измененных синапсов (б) в слое I и III коры большого мозга перифокальной зоны у пациентов с посттравматической (ПК) и ПСГМ. а — использован *t*-критерий для зависимых выборок; б — критерий χ^2 ($df=1$). К — контроль.

процесс развития ПСГМ, направленное на общее усиление механизмов саногенеза организма и уст-

ранение интрацеребральных механизмов вторичного повреждения нейронов мозга.

Литература

1. Гемостаз и сосудистый эндотелий при черепно-мозговой травме. // Семченко В. В., Воинов А. Ю., Голецова З. Ш. и др. — Омск, Надым, 2003.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. — М., 1998.
3. Коновалов А. Н., Лихтерман Л. Б., Потапов А. А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. — Москва, 1998.
4. Лебедев В. В., Крылов В. В. Неотложная нейрохирургия: Руководство для врачей. — М., 2000.
5. Лихтерман Л. Б. // Медицинская газета. — 2000. — № 16.
6. Педаченко Е. Г., Федирко В. О. Дифференцированное лечение при очаговых травматических внутричерепных повреждениях. — Киев, 1997.
7. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М., 2002.
8. Семченко В. В., Степанов С. С., Алексеева Г. В. Постаноксическая энцефалопатия. — Омск, 1999.
9. Фраерман А. П., Хитрин Л. Х., Кравец Л. Я. Диагностика и хирургия травматического сдавления головного мозга. — Н.Новгород, 1994.
10. Черепно-мозговая травма: прогноз течения и исходов. // Лихтерман Л. Б., Корниенко В. Н., Потапов А. А. и др. — М., 1993. — 209 с.

Поступила 15.09.04