

*Каримов Ж.М.*

**МЭЭНИН ГЛИАЛДЫК ШИШИКТЕРИНИН  
ПЕРИФОКАЛДЫК АЙМАГЫНДАГЫ КЛИНИКАЛЫК  
ЖАНА МОРФОЛОГИЯЛЫК ӨЗГӨРҮҮЛӨРҮ**

*Каримов Ж.М.*

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ  
В ЗОНЕ ПЕРИФОКАЛЬНОГО ОТЕКА ГЛИАЛЬНЫХ  
ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

*J.M. Karimov*

**CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHANGES  
IN THE AREA OF PERIFOCAL EDEMA OF GLIAL  
TUMORS OF THE BRAIN**

УДК: 616.831-006.484-005.98-091.8

Биздин макалада мээнин глиалдык шишиктериндеги перифокалдык озгоруулорунун патогенези, МРТ жыйынтыктары, морфологиялык, морфометриялык, биохимиялык жана гистологиялык изилдөөлөрдүн натыйжалары сунушталды. Перифокалдык шишик зонасын изилдөө рентгенологдорду, невропатологдорду, нейрохирургдарды, патологоанатомдорду, патофизиологдорду жана башка тиешелүү адистерди ар дайым кызыктырып келген. Атап айтканда нейрохирургдар учун, мээнин шишиктеринин перифокалдык өзгөрүүлөрүндө нейрохирургиялык кийлигишүүлөрдү оптималдаштыруу жана даарылоонун тактикасын жакшыртуу кызыгууну арттырды. Перифокалдык зонанын морфологиясы кененирээк мээ шишиктерине операция жасалып жатканда, хирургиялык жол менен кеңири изилденген. Клеткалар аралык мейкиндиктеги жана клеткалардагы суунун, липиддердин, натрийдин жана калийдин курамы толук изилденген. Гистологиялык материалдар изилденген. Бул эмгекте калыбына келүүчү жана кайтарылгыс процесстерди жана операция маалындагы коррекциялоону эске алуу менен перифокалдык өзгөрүүлөрдү зоналарга бөлүүнүн толук сүрөттөлүшү келтирилген.

**Негизги сөздөр:** глиалдык шишиктер, перифокалдык зона, нейрохирургия, вазогендик, цитотоксикалык, астроцитома, глиобластома.

В нашем исследовании изучены и представлены результаты МРТ, морфологического, морфометрического, биохимического и гистологического исследования патогенеза перифокального отека при глиальных опухолях головного мозга. Изучения зоны перифокального отека всегда интересовало рентгенологов, неврологов, нейрохирургов, патологоанатомов, патофизиологов и других смежных специалистов. В частности, нейрохирургов интересовала зона перифокального отека с целью оптимизации и тактики лечения при нейрохирургических вмешательствах на очаго-

вых поражениях головного мозга. Более подробно морфология зона перифокального отека исследована интраоперационно при операциях на опухоли головного мозга. Детально исследованы содержания воды, липидов, натрия и калия в межклеточном пространстве и клетках. Гистологические материалы изучены. В данной работе дана более подробная характеристика на выраженные изменения в зоне перифокального отека с делением на зоны, с учетом обратимых и необратимых процессов и его до-, интра-, послеоперационной коррекции.

**Ключевые слова:** глиальные опухоли, перифокальный отек, нейрохирургия, вазогенный, цитотоксический, астроцитомы, глиобластома.

In our study, the results of MRI, morphological, morphometric, biochemical and histological studies of the pathogenesis of perifocal edema in glial brain tumors were studied and presented. The study of the zone of perifocal edema has always been of interest to radiologists, neurologists, neurosurgeons, pathologists, pathophysiologists and other related specialists. In particular, neurosurgeons were interested in the area of perifocal edema in order to optimize and tactics of treatment in neurosurgical interventions on focal lesions of the brain. The morphology of the perifocal edema zone was investigated in more detail intraoperatively during operations on brain tumors. The content of water, lipids, sodium and potassium in the intercellular space and cells has been studied in detail. The histological materials have been studied. This work provides a more detailed description of pronounced changes in the area of perifocal edema with division into zones, taking into account reversible and irreversible processes and its pre-, intra-, postoperative correction.

**Key words:** glial tumors, perifocal edema, neurosurgery, vasogenic, cytotoxic, astrocytoma, glioblastoma.

**Актуальность.** Изучения зоны перифокального отека остаётся актуальной задачей у практикующих

специалистов, в частности неврологов и нейрохирургов. Знание зон перифокального отека в частности при объемных образованиях головного мозга, в частности при опухолях головного мозга, особо важно при лечении до и послеоперационном периоде, для оптимального назначения лекарств, снижающих внутричерепное давление, а также немаловажную роль играет для успешности проведения оперативного вмешательства при удалении опухолей головного мозга. Зона перифокального отека особенно при глиальных опухолях головного мозга наиболее выраженная, граница между перифокальным отеком и опухолью нечеткая, что приводит к трудности удаления опухоли [2,3,4]. Наиболее важное значение имеет изучение границ глиальной опухоли и перифокальной зоны для практической нейрохирургии.

Перифокальный отек является обязательным компонентом при очаговых поражениях головного мозга. В основе патогенеза перифокального отека лежит нарушение водно-электролитного баланса в клетках и в межклеточном пространстве, а также нарушается проницаемость стенки сосудов [6,17,19]. Эти патологические процессы ведут к увеличению воды и перераспределению электролитного баланса в клетках и в межклеточном пространстве. Таким образом, в патогенезе перифокального отека присутствуют сосудистые, паренхиматозные, метоболические, гуморальные и химические нарушения, которые ведут к нарушению поддержания водно-электролитического баланса [6,7,8,10,17,18]. Существуют вазогенный и цитотоксический отеки в перифокальной зоне, от локализации и гистологической структуры опухоли зависит преобладание типа отеков [2,3,8,9,12]. После ряда морфологических исследований можно сделать выводы, что несмотря на гистологическую структуру и локализацию опухоли головного мозга перифокальные отеки не бывают только изолированными, почти во всех случаях встречаются как вазогенный так и цитотоксический тип отека, с преобладанием одного из них [15,16]. На сегодняшний день для исследования степени выраженности, величины и зоны распространения перифокального отека прижизненно появилось благодаря появлению МРТ и КТ [1,5,10,13,14]. При вазогенном отеке вследствие повреждение стенок сосуда белки попадают в межклеточное пространство и втягивают за собой молекулы воды, при исследованиях вазогенный отек смотрится в виде расходящихся лучей. При нарушении ионного состава в

клетках и в межклеточном пространстве наблюдается цитотоксический отек в перифокальной зоне, диффузно-гомогенного характера в веществе головного мозга. Третий тип отека, это гидростатический отек, наблюдается при трансэпидермальном проникновении ликвора из-за высокого давления, на МРТ имеет место изменения вокруг желудочков мозга в виде гомогенного характера [6,8,10,14,15].

**Целью исследования** явилось изучение морфологических изменений в зоне перифокального отека при очаговых поражениях головного мозга, в частности опухолевых заболеваниях.

**Материалы и методы исследования:** на базе отделения нейрохирургии Национального госпиталя при МЗ КР исследовали 35 больных с внутримозговыми глиальными опухолями головного мозга. Всем больным кроме стандартных общеклинических исследований, проведены МРТ исследования головного мозга и гистоморфологическое исследование зон перифокального отека. Макроскопический морфометрический анализ МРТ исследования головного мозга осуществлено всем больным на аппарате PHILIPS INGENIA 1.5T (3), с контрастным веществом ОМНИСКАН 15 мл, в режимах T1 AX, T2 AX, FLAIR COR, T2 SAG, FLAIR AX, DWI.

Морфометрия и гистологические исследования проведены под бинокулярными микроскопами «МИКМЕД-1» и «МБИ-1». Были взяты пробы белого вещества мозга в зоне перифокального отека опухолей, фрагменты ткани перифокальной зоны взяты в области границы с опухолью, где выраженные изменения легко отмывающиеся под влиянием струи жидкости (изотонического раствора хлорида натрия), на расстоянии от опухоли от 1 до 2 см. Фрагменты ткани фиксировались в 10% нейтрального и кислого формалина, а также фиксаторе Буэна. Срезы подготавливались стандартными методами с толщиной 7-9 мкм, окрашивались общеизвестными методами; клетки по Ортегу и Александровской, нейрофибриллы по Бильшовскому, по Нисселя - структуры нервных клеток, по Лизону - миелин и липиды, по Браше - РНК клеток. Содержание воды в тканях определялось методом высушивания [1,2,3]. Больных делили по полу и возрасту, по первичному очагу и клеточному составу опухолей, в основном исследовали глиальных опухолей головного мозга-глиобластому, астроцитом, олигодендроглиом и эпендимом (табл. 1).

Таблица 1

Новообразования (по гистоструктурам и Grade)	Количество- всего 35	Мужчины - всего 20	Женщины - всего 15	Возраст от 21 года до 80 лет	
				М	Ж
Астроцитомы Grade I	11	6	4	21-80	21-80
Олигодендроглиомы Grade II	8	4	3	35-70	30-75
Анапластическая астроцитома Grade III	10	5	6	21-80	25-80
Глиобластома Grade IV	6	5	2	21-65	35-40

**Результаты и обсуждения.** В нашей работе по данным МРТ исследования с контрастированием головного мозга, степень выраженности перифокального отека при опухолевых заболеваниях головного мозга не зависит от размера опухоли. При гигантских и больших размерах доброкачественные опухоли практически не наблюдаются или очень слабо выражены зона перифокального отека (рис. 1), обратная картина наблюдается при злокачественных или метастатических опухолях головного мозга. Даже у маленьких размерах злокачественных опухолей имелись выраженные зоны перифокального отека превышавшие 7-8 раз размеры самой опухоли (рис. 2). Имеется прямая пропорциональность степени выраженности перифокального отека и степени смещение срединных и других анатомических структур головного мозга, чем больше степень перифокального отека, тем больше степень дислокации срединных структур головного мозга, иногда достигающая до 15 мм (рис. 3). Выраженная зона перифокального отека наблюдалась у глиобластомах по Grade IV ( $p < 0.05$ ) (рис. 4), а при астроцитомах и олигодендроглиомах по Grade I-II умеренно-выраженная зона перифокального отека (рис. 5), умеренная зона перифокального отека по Grade III (рис. 6). В злокачественных опухолях выраженность зоны перифокального отека объясняется

тем что, гистобиологические особенности опухолей и их взаимодействие с иммунной системой в зоне перифокального отека. В их зонах перифокального отека наблюдаются вазогенный, так и цитотоксический отеки, преобладая тот или другой, например; при глиобластомах больше цитотоксический отек, а астроцитомах более часто наблюдается вазогенный отек. При метастатических опухолях всегда наблюдается выраженная зона перифокального отека превышающая размеры опухоли на 8-10 раз с выраженной дислокацией структур мозга ( $p < 0.05$ ) (рис. 7). Если учесть размеры смещения срединных структур на уровне шишковидной железы или прозрачной перегородки, то у больших размеров опухоли смещение срединных структур больше, чем у опухолей с большой зоной перифокального отека. Степень выраженности зоны перифокального отека оценена по балльной системе: от одного до пяти, от слабо выраженного до обширной зоны отека. I-слабый отек, II-умеренный отек, III-умеренно-выраженный отек, IV-очень выраженный отек, V-обширно-выраженный отек. МРТ и КТ головного мозга позволяют верифицировать не только характеристику опухолей, но и характеристику и выраженности зоны перифокального отека. Детальное изучение зоны отека это залог успеха до, интра и послеоперационного лечения больных.

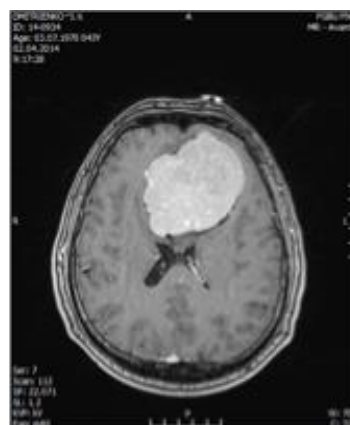


Рис. 1.

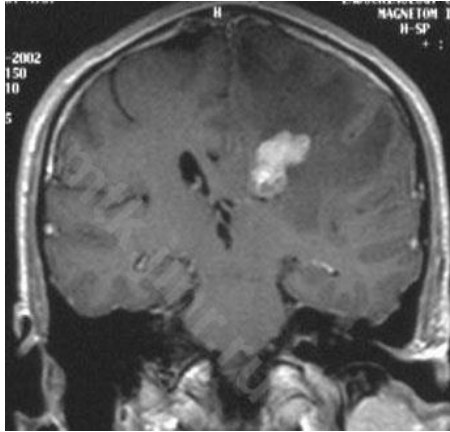


Рис. 2.

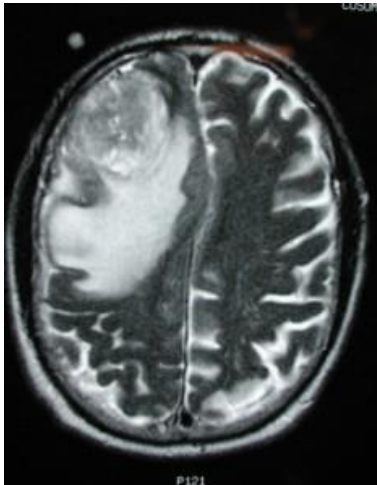
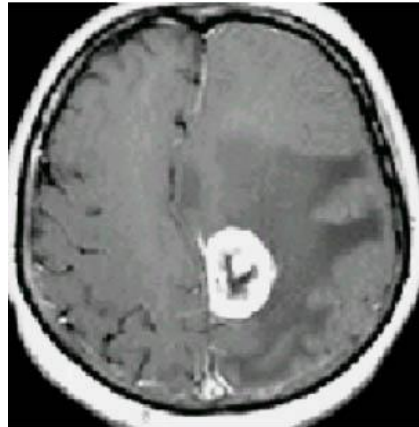


Рис. 3.

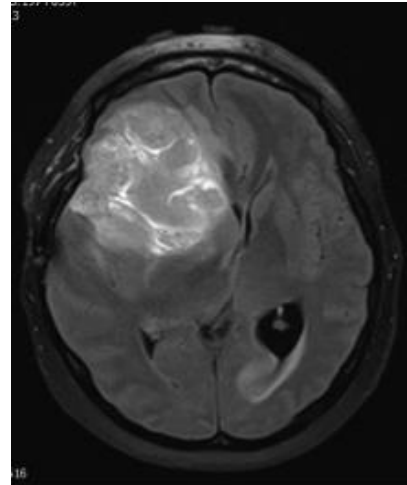


Рис. 4.

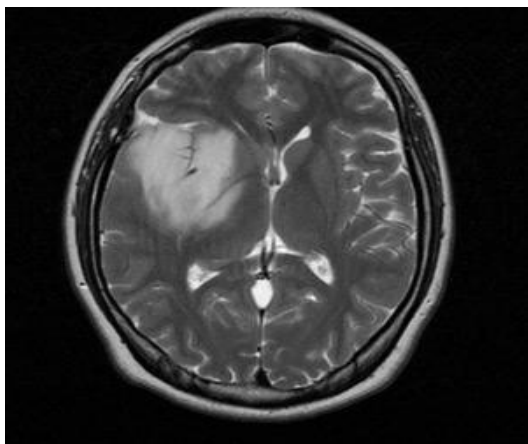


Рис. 5.

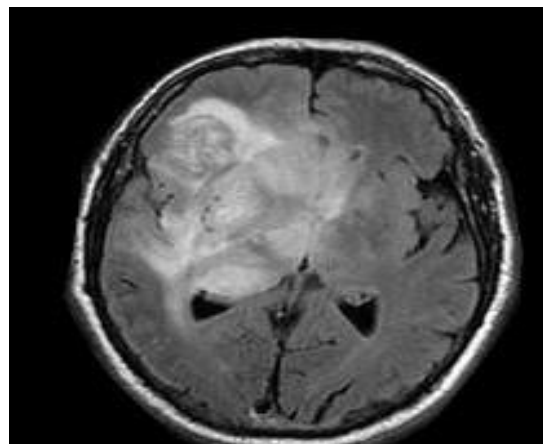


Рис. 6.

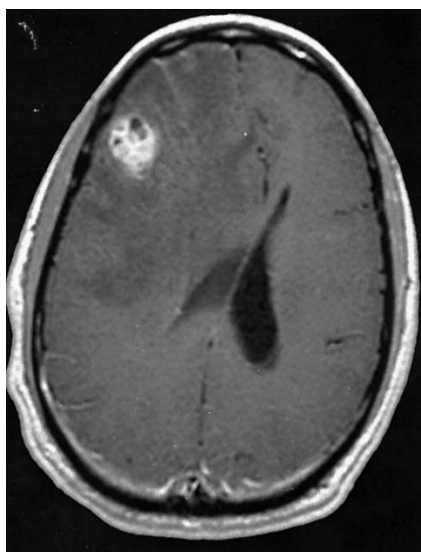


Рис. 7.

Визуально морфологически ткань мозга в зоне перифокального отёка; ткань беловато-желтого, местами желто-зеленоватого цвета, консистенция дрябло-слизистая, зона мало сосудистая - артерии узкие, вены стазируются, при механическом воздействии ткань легко распадается, легко отмывается под струей жидкости. В зоне перифокального отёка при гистологическом исследовании наблюдались нарушения цитоархитектоники корковой зоны, в виде истончения толщины, демиелинизации, гиперплазии и десквамации сосудов коры. Клеточные элементы плохо

дифференцировались, имелись форменные изменения глиальных клеток, в виде гиперплазии и гипертрофии астроцитов, вакуолизацией цитоплазмы олигодендроцитов.

При морфометрии зона перифокального отёка средний показатель клеточности 4-4.5 раз снижена чем нормальным показателем клеточности белого вещества, в зоне перифокального отёка  $200-250 \pm 10.8$  кл/мм<sup>2</sup> по сравнению  $900-950 \pm 17.8$  кл/мм<sup>2</sup>. Обнаружены множественные мелкие пустоты располагаясь диффузно или скоплениями образуя пористую структуру (табл. 2).

Таблица 2

Зоны Морфология	Зона апоптоза	Зона перифокального воспаление и глиоза	Зона реактивных изменений
Макроскопические изменения	Бледно-желтая, дряблая, размягченная, ширина до 0,5 см.	Бледная, деструктивная, размягченная, бессосудистая, ширина до 1 см.	Незначительно побледневшая, других изменений нет.
Разрежение белого вещества	Изменения, выраженные в виде микрокисты, пустот, спонгиоз.	Умеренная в виде сетчатых разрежений.	Незначительное.
Гистологические изменения	Аксонопатия, миелопатия, глиоцитопения	Демиелинизация, глиоз, ангиопатия, конволюты, факультативные изменения	Отечность и набухание аксонов, умеренно-выраженная демиелинизация.
Наличие воды	$+4,0 \pm 0,5\%$	$+2,8 \pm 0,4\%$	$+1,8 \pm 0,4\%$
Наличие липидов	Выраженное снижение липидов $>60\%$	Выраженное снижение липидов $>50\%$	Выраженное снижение липидов $>30\%$
МРТ картина	Гиперинтенсивный сигнал	Гиперинтенсивные сигналы	Гипер-, изо-, гипointенсивные сигналы.

В зоне перифокального отёка в белом веществе на расстоянии от опухоли до 1,0 см содержания воды увеличена почти на  $+4,0 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ), а на расстоянии до 2,0 см содержание воды на  $+2,8 \pm 0,4$  ( $p < 0,05$ ).

Наблюдается увеличение концентрации натрия в веществе головного мозга на расстояние до 0,8 - 1,0 см.  $57,0 \pm 3,2$  ( $p < 0,001$ ), на 1.8-2.0 см  $42,0 \pm 2,5$  ( $p < 0,05$ ). Наблюдались увеличения калиевых показателей на расстоянии до 0.8-1.0 см.  $49,0 \pm 4,8$  ( $p < 0,05$ ), а на расстоянии 2.0 см  $45,9 \pm 4,1$  ( $p < 0,05$ ). Наблюдается снижения липидов в белом веществе на расстоянии от опухоли 1,0 см до  $0.51 \pm 0.07$ г ( $p < 0,001$ ), на

расстоянии 2,0 см  $0,77 \pm 0,09$  ( $p < 0,001$ ), в норме  $1,24 \pm 0,14$ г, эти показатели указывают на процесс демиелинизации и повреждения миелиновых волокон. Такая картина наблюдалась на расстоянии от опухоли 1,0 см в белом веществе, а на расстоянии 2,0 см показатель на  $0,78 \pm 0,09$  ( $p < 0,001$ ), постепенная нормализация уровня липидов наблюдалась на расстоянии 3,5-4,0 см от расстояния опухоли в белом веществе головного мозга. В зоне перифокального отека на расстоянии от опухоли до 1,5-2,0 см имелся участок апоптоза в виде клеточной гибели, демиелинизация и деструкция нервных волокон (табл. 3).

Таблица 3

Зоны исследования ПЗ	Вода, %	Натрий, ммоль/кг	Калий, ммоль/кг	Липиды (г)
Белое вещество у очага (до 1 см)	$+4,2 \pm 0,6$	$57,2 \pm 2,6$	$48,9 \pm 4,5$	$0,55 \pm 0,06$
Белое вещество на расстоянии 1-2 см	$+3,2 \pm 0,5$	$42,1 \pm 3,0$	$47,9 \pm 4,6$	$0,80 \pm 0,08$

По данным наших и других исследований имеются выраженные изменения со стороны сосудов в зоне перифокального отёка с образованием так называемых конвюлют- многооскольчатых образований.

Капиллярные конвюлюты с пролиферацией эндотелий, которые в свою очередь действуют как фагоцитарный фильтр для продуктов участка апоптоза и демиелинизации, обмена и распада опухоли. Такие изменения указывают, что зона перифокального отёка, это зона не только поврежденная опухолью, которая оказывает агрессивную механическую и токсическую повреждения окружающих тканей мозга, но и приспособительная реакция в виде увеличения воды, изменения оболочек нервных волокон, усиления клеточных защитных реакций - фагоцитоз, наблюдались сосудистые конвюлюты, эти процессы указывают на дренажную функцию зоны перифокального отека, в которой происходит удаление продукта распада опухолевых тканей.

#### Выводы:

1. С учетом МРТ, топографических, морфологических, морфометрических, гистологических, биохимических данных, а также непропорциональности размера опухоли и степени выраженности зоны перифокального отёка, сложность дифференцировки типа отёка (вазогенный или цитотоксический), можно сказать о неоднозначности течения перифокального отёка.

2. Выраженные изменения в зоне перифокального отёка, приводящие к гибели клеток, демиелинизации нервных волокон, гипергидратации, делипидизации, ангиопатии, множественные мелкие кисты и спонгиоз, необратимые процессы указывают на деление зоны перифокального отёка для оптимизации их удаления и профилактики послеоперационных симптомов раздражения и выпадения.

3. Степень выраженности перифокального отёка не зависит от размеров опухоли, а имеет прямую пропорциональность от гистоструктуры опухоли, чем злокачественная опухоль, тем высокая степень выраженности зоны перифокального отёка оказывающая «масс-эффект» с дислокацией срединных структур головного мозга.

4. Следует отметить, что с наличием дренажной формы олигодендроглии сосудистые капиллярные конвюлюты в зоне перифокального отёка осуществляются дренажные функции с элиминацией продуктов распада опухоли и клеток зоны перифокального отёка.

#### Литература:

1. Коновалов А.Н., Корниенко В.И., Пронин И.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии. - М.: Видар, 1997. - 472 с.

2. Сировский Э.Б., Амчславский В.Г., Усатова И.Я. Отёк мозга как причина критических состояний нейрохирургических больных. // *Анестезиология и реаниматология*. - 1990. - №6. - С. 22-26.
3. Ромаданов А.П., Сергиенко Т.М. Отёк и набухание мозга как нейрохирургическая проблема. // *Журнал Вопросы нейрохирургии им. Бурденко*. - 1987. - №4. - С.3-9.
4. Квитницкий-Рыжов Ю.Н., Степанов Л.В. Современное состояние проблемы лечения отёка и набухания головного мозга. // *Журнал Вопросы нейрохирургии им. Бурденко*. - 1989. - №4. - С. 40-47.
5. Корниенко В.И., Пронин И.Н. Магнитно-резонансная томография с препаратом Магневист при опухолях головного и спинного мозга // *Вестник Рентгенологии и радиологии*. - 1997. - №2. - С. 17-21.
6. Гайкова О.Н. Диагностика нарушений водно-электролитного обмена на секционном материале: автореф. дисс. ... к. м. н. - М., 1985. - 16 с.
7. Гайкова О.Н., Ган О.А. Диагностика нарушений водно-электролитного обмена на секционном материале: пособие для врачей. - СПб., 1997. - 9 с.
8. 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.
9. Тимофеев И.В. Терминальные состояния (клиниколабораторные, патофизиологические и патологоанатомические аспекты). - СПб., 1997. - 221 с.
10. Chan P.H., Fishmann R.A. Brain edema: induction in cortical slices by polyunsaturated fatty acids // *Science*. - 1978. - V.201, №5607. - P. 358-360.
11. Klatzo I. Neuropathological aspects of brain edema. / *J.Neuropathol. Exp. Neurol.* - 1967. - Vol. 26. - P. 1.
12. Priden F.R., Tsayumu M., Reulen H.J. Measurement of vasogenic brain edema clearance into ventricular CSF // *Surg. Forum*. - 1979. - V.30, №5. - P. 446-453.
13. Bravit-Zawadsky M. Nuclear magnetic resonance imaging of central nervous system tumors // *NMK, CT and Interventional Radiology* / Ed. By A.A.Moss, E.I.King, C.B.Higgins. - San Francisco, 1984. - Д. 269-274.
14. Bravit-Zawadsky M., Badami I.P., Mills C.M. Primary intracranial tumor imaging: a comparison of magnetic resonance and CT. / *Radiology*. - 1984. - V. 150, '3. - Д.436-440.
15. Ernest F., Kelly P.J., Sheithauer B.W. et al. Cerebral astrocytomas: histopathologic correlation of MRI and CT contrast enhancement with stereotaxic biopsy // *Radiology*. - 1988. - V. - 166. - P.823-827.
16. Iwama T., Yamada H., Sakai N. et al. Correlation between magnetic resonance imaging and histopathology of intracranial glioma // *Neurol. Res.* - 1991. - V. 13, '1. - P.49-54.
17. Reulen H.J., Graham R., Spatz M. et al. Role pressure gradients and bulk in dynamics of vasogenic brain edema // *J. Neurosurgery*. - 1977. -V.46. - P. 24-35.