

© Волос Л. І.

УДК 616. 831-002+616. 899. 9](09)

Волос Л. І.

ДЕМЕНЦІЯ СУДИННОГО ГЕНЕЗУ: КВАЛІТАТИВНИЙ АНАЛІЗ АНГІОАРХІТЕКТОНІКИ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Львівський національний медичний університет

імені Данила Галицького

У статті представлено морфологічне дослідження тканини головного мозку осіб, які за життя страждали на деменцію судинного генезу. Встановлено основні морфологічні діагностичні критерії судинної деменції, які з урахуванням клінічних ознак можуть бути використані в практиці патологоанатомічних відділень для постановки об'єктивного діагнозу і диференціальної діагностики з нейродистрофічними спонгіформними дементними синдромами.

Ключові слова: судинна деменція, патоморфологічна діагностика.

Дана робота є фрагментом НДР «Спонгіформні енцефалопатії людини: кількісна морфологія і диференціальна діагностика», № державної реєстрації 0101U007996, шифр УН 02.01.24.

Вступ. Збільшення в популяції осіб літнього і похилого віку призводить до зростання значущості вивчення поширеної в даній категорії населення патології – дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ) і одного з її найбільш важких проявів – судинної деменції (СД) [7]. Судинна деменція є однією з найпоширеніших причин слабоумства після хвороби Альцгеймера, і складає близько 15% випадків [4, 8]. Деменції приділяється все більша увага з боку уряду і політиків [11]. Поширеність деменції зростає серед старіючого населення із загрозливою швидкістю. Незважаючи на активне вивчення цієї патології, багато питань дотепер залишаються нев'ясненими [5]. Це відноситься до чинників, що визначають характер перебігу і патогенетичні особливості ДЕ, нейропатологію та цереброваскулярні механізми деменції [10].

Нерідко виникають затруднення при трактуванні результатів нейровізуалізаційних методів дослідження. Існують складності диференціальної діагностики хронічних судинних і дегенеративних захворювань головного мозку, в першу чергу, деменції альцгеймеровського типу (ДАТ), деменції при хворобі Крейтцфельдта-Якоба, що обумовлено нерідкою феноменологічною подібністю цих станів [1]. За даними літератури, судинна деменція є етіопатогенетично, морфологічно і клінічно гетерогенним

станом [2]. Вона характеризується хронічним, глобальним, незворотнім погіршенням пам'яті, виконавчих функцій і особистості [3]. Безпосередньою причиною виникнення когнітивних порушень може слугувати ішемічний або геморагічний інсульт (при цьому має значення як його локалізація, так і об'єм ураження), а також гіпоксично-ішемічні ураження. Важливий чинник – ураження дрібних церебральних артерій, супроводжуване дифузними змінами білої речовини півкуль головного мозку. Усвідомлення важливості уражень дрібних судин головного мозку при старінні може поліпшити діагностичну точність і допомогти визначити нові цілі, які могли б призвести до нових підходів в лікуванні старечого недоумства [6].

Чинниками ризику виникнення судинної деменції є артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ураження магістральних артерій головного мозку, гіперліпідемія, кардіальні порушення. Варто підкреслити, що не у всіх випадках судинної деменції прослідковується зв'язок між перенесеним інсультом і виникненням деменції [9].

На сьогоднішній день відповідно до міжнародних вимог до діагностики нейродистрофічних спонгіформних деменцій «остаточним» визнається тільки діагноз, виставлений на підставі його верифікації даними аутопсії, що включає комплексне гістологічне та імуногістохімічне дослідження головного мозку. Патологоанатомічний діагноз сьогодні – це стандарт точності клінічного діагнозу. Далеко не всі дементні хвороби можуть вивчатися на моделі тварин. Тому вивчення патології головного мозку на аутопсійному матеріалі осіб, які за життя мали клінічні прояви деменції, забезпечить нові знання, які можна застосовувати надалі для постановки ефективного діагнозу дементних хвороб за життя пацієнта.

Мета дослідження – установити критерії морфологічної діагностики судинної деменції шляхом виявлення характерних структурних змін в корі великих півкуль головного мозку, гіпокампі і мозочку.

Матеріали і методи. Матеріалом для дослідження було клініко-морфологічне зіставлення даних історії хвороби з вказівкою на наявність

деменції і 52 протоколів розтину. Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

При гістологічному дослідженні аутопсійного матеріалу з застосуванням сучасних методів дослідження діагностована судинна деменція. Як контрольну групу для кількісних морфологічних досліджень нами взяті шматочки тканини з відповідних областей і зон головного мозку у 6 осіб, що загинули в результаті нещасливих випадків і не страждали за життя розладами психіки (дані зібрані шляхом катанезу).

У теперішнє дослідження ми включили тільки варіанти змішаної коркової і підкоркової судинної дисциркуляторної деменції (F01.3 за МКХ-10), виключивши випадки крупновогнищової судинної деменції з гострим початком (F01.0), мультиінфарктну (F01.1) та інші деменції (F01.8).

Середній вік основної і контрольної груп склав $61,4 \pm 3,5$ роки. Шматочки тканини головного мозку були взяті з різних відділів великих півкуль, лімбічної системи, subiculum (стара кора в глибині гіпокампової звивини), гіпокампа і мозочка. Матеріал забирався із симетричних зон. Досліджено наступні поля кори півкуль головного мозку (відповідно до цитоархітектонічної карти полів кори головного мозку за Бродманом): 10 поле – полюс лобової частки, 44 поле і 45 поле – лобова частка (область Брока), 17 поле – потилична частка (зоровий центр), 23/24 поле – лімбічна область, 40 поле – супрамаргінальна звивина, тім'яна частка, 41 поле – область Верніке, скронева область частка, гіпокамп, subiculum – стара кора в глибині гіпокампової звивини, мозочок. Всього 20 зон. Забір матеріалу здійснювали не пізніше 6-8 годин після настання смерті. Шматочки тканини мозку фіксували в розчині IHC Zinc Fixative (PharMingen, USA), заливали в парафін і виготовляли серійні парафінові зрізи товщиною 10-15 мкм. Препарати забарвлювали за стандартними методами: гематоксиліном та еозином, тіоніном за методом Ніссля, ставили ШИК-реакцію, імпрегнували нітратом срібла за методом Більшовського, хлоридом золота за Кахалем. Для підтвердження наявності амیلіодозу судин, тобто амیلіодної ангіопатії і диференціальної діагностики цього процесу з гіалінозом судин застосоване фарбування конго-рот і вивчення препаратів в поляризованому світлі. Гістологічне дослідження здійснювалось за допомогою мікроскопу Hund H500 (Німеччина).

Для проведення аналізу отриманих результатів проведеного дослідження використані статистичні пакети «MedStat» і «MedCalc» (MedCalc Software, 1993-2012).

Результати дослідження та їх обговорення.

При судинній деменції зменшення маси мозку (від 1100 г до 950 г) не залежало від прогредієнтності

захворювання, а знаходилося в прямій залежності від ступеня звуження судин і пошкодження внутрішньоорганного кровообігу. У всіх спостереженнях встановлено зв'язок між ступенем пошкодження структур мозку і ступенем виразності фіброзних та атеросклеротичних змін у стінках судин, відповідних атрофічним змінам областей головного мозку. При судинній деменції домінувала атрофія лобово-тім'яно-скроневої частки, яка сумарно склала 69,2%. Потилична частка виявилася найменш ураженою (9,6%), в ній атрофія зустрічалася практично в 2 рази рідше, ніж в окремо взятій лобовій, тім'яній і скроневої частках. Крім коркових, процес поширювався і на підкоркові структури мозку, найчастіше носив осередковий, асиметричний характер. Ступінь виразності атрофії при цій формі деменції був максимальним. Товщина сірої речовини в зонах кори лобових і скроневої часток на фронтальних розрізах досягала 0,3 см. У низці випадків спостерігається наявність дуже дрібних одиночних або множинних вогнищ розм'якшення, або, як їх результат, виявлялися дрібні гліальні рубці. набряк м'яких мозкових оболонок і речовини головного мозку у всіх випадках супроводжувалися значним розширенням мозкових шлуночків з розвитком вираженої гідроцефалії.

При спонгіформній судинній енцефалопатії структурні пошкодження судин при мікроскопічному вивченні є маніфестними. Разом з тим, випадання і нейроцистозні зміни нейронів, спонгіоз, формування бляшок, які обумовлюють основну клінічну симптоматику, достатньо яскраво виражені, що в низці випадків значно затрудняє диференціальну морфологічну діагностику судинної деменції з хворобою Альцгеймера і деменцією з тільцями Lewy. Вогнища нейронального спустошення відзначаються в більшості спостережень переважно в I-III шарах. В IV-VI шарах мають місце значні порушення стріарної і радіарної архітектонічної структури, обумовлені випаданням гангліозних і пірамідних клітин. Ділянки випадання останніх мають невеликі розміри і частіше локалізуються в периваскулярній зоні. Ступінь дифузного розрідження нейронів в одних і тих же частках головного мозку різний і не однотипний. На фоні дифузного розрідження нейронів виявлялися ділянки з різним ступенем деструкції клітин у вигляді набухання, набряку і цитолізу. Однак у більшості спостережень порушення цитоархітектоніки кори головного мозку при судинній деменції носять вогнищевий периваскулярний характер. Частіше за все виявлялися ішемічні, гідропічні зміни, клітини-тіні. Значно рідше виявлялися зморщування, жирова інфільтрація, ущільнення тигроїду Ніссля, високе навантаження цитоплазми нейронів ліпофусцином. Спонгіоз при судинній деменції був досить вираженим практично у всіх вивчених полях, навіть у потиличній частці, де візуально не виявлялась атрофія тканини мозку. Відмітною морфологічною характеристикою спонгіформної судинної деменції є наявність у всіх вивчених нами спостереженнях крупнолакунарного спонгіозу, обмеженого периваскулярною зоною мікроциркуляторного русла. Критично важливим

для виникнення судинної деменції є ураження глибинних відділів лобових часток, базальних гангліїв, гіпокампа.

У низці спостережень, що клінічно супроводжувалися прогресивним перебігом хвороби, який швидко призводив до глобальної деменції, виражена конгофільна ангіопатія поєднувалася з безліччю примітивних бляшок, що виявлялися при фарбуванні толуїдиновим синім (рН-5,3), яке дозволяє візуалізувати накопичення комплексів, що містять несульфатовані глікозаміноглікани.

Конгофільні бляшки не є частою та облігатною ознакою судинної деменції. Разом з тим, необхідно звернути увагу на те, що при судинній деменції частіше зустрічаються дрібні клубкоподібні скупчення аргентофільних волокон, які ймовірно представляють собою один з етапів формування бляшок. Їх деколи позначають «атипові старечі бляшки». Реакція глії заключалася в її вогнищевій гіперплазії, кламатодендрозі, гіперхроматозі і пікнозі ядер більшості астроцитів.

Мозочкова атаксія при судинній деменції не є характерним клінічним симптомом. Разом з тим, в 4 (7,7%) із 52 спостережень при макроскопічному описі мозочка в протоколах розтину звернено увагу на наявність атрофії. При мікроскопічному аналізі нами відзначена значна атрофія звивин і областей мозочка в 7 (13,5%) спостереженнях судинної деменції. В мозочку мікроскопічно у всіх спостереженнях значно виражений периваскулярний набряк з дрібними діapedезними крововиливами, вогнищеве випадання клітин Пуркінє, нерівномірний, слабовиражений дрібнопористий спонгіоз.

Висновки. Основними макроскопічними ознаками судинної деменції є переважна атрофія лобово-тім'яно-скроневої часток, яка сумарно складала 69,2%.

Випадання і нейродистрофічні зміни нейронів, гліоз, спонгіоз, формування бляшок, які обумовлюють основну клінічну симптоматику, достатньо яскраво виражені, що в низці випадків значно затруднює диференціальну морфологічну діагностику судинної деменції з хворобою Альцгеймера, деменцією з Lewy тільцями.

При судинній деменції спонгіоз лакунарний і топографічно обмежений периваскулярною зоною мікрогемодиркуляторного русла, що є структурним відображенням поліпатогенетичних механізмів його виникнення.

При судинній деменції гіперплазія астроцитів не супроводжується їхньою гіпертрофією і носить вогнищевий характер.

Нейрональні бляшки при судинній енцефалопатії конго- і ШИК-позитивні, володіють у поляризованому світлі яскравим подвійним променезаломленням і дихроїзмом, локалізуються переважно в нейропілю коркових і підкоркових структур мозку та в мозочку. При судинній деменції основним компонентом амیلондних бляшок є глікозаміноглікани і глікопротеїди, що служить одним з об'єктивних диференціальних морфологічних маркерів цього захворювання від інших нейродистрофічних хвороб.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується проведення морфометричних досліджень цитоангіоархітектоніки головного мозку при деменції судинного генезу.

Список літератури

1. Волос Л. І. Диференціальна морфологічна діагностика хвороби Крейтцфельда-Якоба, Альцгеймера та судинної деменції / Л. І. Волос // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 629-632.
2. Braekhus A. Vascular dementia: an ill-defined term / A. Braekhus, K. Engedal // Tidsskr. Nor. Laegeforen. – 2004. – Vol. 124, № 8. – P. 1097-1099.
3. Butler R. Dementia / R. Butler, R. Radhakrishnan // BMJ Clin. Evid. – 2012, Sep 10. – pii: 1001.
4. Cunningham E. L. Dementia / E. L. Cunningham, B. McGuinness, B. Herron, A. P. Passmore // Ulster Med J. – 2015. – Vol. 84 (2). – P. 79-87.
5. Flanagan M. Clinical-pathologic correlations in vascular cognitive impairment and dementia / M. Flanagan, E. B. Larson, C. S. Latimer [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2015, Aug 28. – pii: S0925-4439(15)00256-2.
6. Gold G. Vascular dementia: big effects of small lesions / G. Gold, E. Kövari // Rev. Med. Suisse. – 2011. – Vol. 7 (316) № 2190. – P. 219-223.
7. Knopman D. S. Vascular dementia in a population-based autopsy study / D. S. Knopman, J. E. Parisi, B. F. Boeve [et al.] // Arch. Neurol. – 2003. – Vol. 60, № 4. – P. 569-575.
8. O'Brien J. T. Vascular dementia / J. T. O'Brien, A. Thomas // Lancet. – 2015. – Vol. 386 (10004). – С. 1698-1706.
9. Pantoni L. Pathological lesions in vascular dementia / L. Pantoni, V. Palumbo, C. Sarti // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 977. – P. 279-291.
10. Raz L. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia / L. Raz, J. Knoefel, K. Bhaskar // J. Cereb. Blood Flow. Metab. – 2015. – doi: 10.1038/jcbfm.2015.164. Review.
11. Wu Y. T. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making / Y. T. Wu, L. Fratiglioni, F. E. Matthews [et al.] // Lancet Neurol. – 2015, Aug 20. – pii: S1474-4422(15)00092-7.

УДК 616. 831-002+616. 899. 9](09)

ДЕМЕНЦИЯ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА: КВАЛИТАТИВНЫЙ АНАЛИЗ АНГИОАРХИТЕКТониКИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Волос Л. И.

Резюме. В работе представлено морфологическое исследование ткани головного мозга лиц, при жизни страдавших сосудистой деменцией. Установлены основные морфологические диагностические критерии сосудистой деменции, которые с учетом клинических признаков могут быть использованы в практике патологоанатомических отделений для постановки объективного диагноза и дифференциальной диагностики с нейродистрофическими спонгиформными дементными синдромами.

Ключевые слова: сосудистая деменция, патоморфологическая диагностика.

UDC 616. 831-002+616. 899. 9](09)

Vascular Dementia: Qualitative Analysis of the Angioarchitectonics of the Cerebral Cortex

Volos L. I.

Abstract. Dementia is a clinical diagnosis requiring new functional dependence on the basis of progressive cognitive decline. The most common causes of cognitive impairment and dementia are Alzheimer's disease (AD) and vascular brain injury (VBI), either independently, in combination, or in conjunction with other neurodegenerative disorders.

The aim of the present study was to investigate the criteria for morphological diagnosis of vascular dementia by identifying specific structural changes in the cerebral cortex of the brain, the hippocampus and cerebellum.

Method: We studied case histories of 52 patients with dementia (diagnosis based on DSM-III-R criteria; mean age of 61,4±3,5 years. Autopsy included macroscopic and microscopic study of brain. Investigated fields of the cerebral cortex Brodmann: 10 area – frontopolar prefrontal cortex, 44 and 45 areas – the frontal lobe (Broca's area), 17 area – occipital lobe (visual center), 23/24 area – limbic region, 40 area – supramarginal gyrus, parietal lobe, 41 area – Wernicke's area, temporal lobe, hippocampus, subiculum – old cortex deep hippocampal gyrus, cerebellum. In all 20 zones. As a control group for quantitative morphological studies we have taken pieces of tissue from the respective regions and areas of the brain in six persons killed in accidents and not suffered for the mental life (data collected through case history). Collecting the material carried within 6-8 hours after death. We used modern methods. Histological sections stained by standard methods: hematoxylin and eosin, *Nissl staining*, *Bilshovsky*, *Cajal's*, PAS-reaction. To confirm the presence of vascular amyloidosis, amyloid angiopathy and differential diagnosis of hyalinosis of vessels we used *Congo red*. We are used Congo red to make a diagnosis of amyloid and state the common opinion that in polarized light, Congo red-stained amyloid shows apple-green birefringence, sometimes called apple-green dichroism. Histological examination was performed with a microscope Hund H500 (Germany).

Results: The main signs of macroscopic vascular dementia is overwhelming atrophy fronto-parietal-temporal lobes, which in total amounted to 69.2%. Loss and neurodegenerative changes of neurons, gliosis, spongiosis, forming plaques in brain, the main cause clinical symptoms. In many cases very difficult to morphological differential diagnosis of vascular dementia from Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies. In vascular dementia, lacunar spongiosis and limited perivascular zones microvessels, is a structural basis of the pathogenic mechanisms of its occurrence. In vascular dementia hyperplasia of astrocytes not accompanied by their hypertrophy and is a focal character.

Neuronal plaques in the vascular encephalopathy Congo- and PAS-positive, have in polarized light bright birefringence and dichroism, localized mainly in neuropile cortical and subcortical structures of the brain and cerebellum. In vascular dementia, a major component of amyloid plaques are glycosaminoglycans and glycoproteins, which serves one objective differential morphological markers of the disease to other neural degenerative diseases.

Conclusions: However, the basic morphological diagnostic criteria of vascular dementia are established which in view of clinical indications can be used in practice department of pathology for statement of the objective diagnosis and differential diagnostics with others neurodegenerative dementive syndromes.

Keywords: vascular dementia, pathomorphological diagnostics.

Стаття надійшла 01.12.2015 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування