УДК 611.018:616.831.38-008.811.1

Г.В. Гаврилов<sup>1</sup>, А.В. Станишевский<sup>1</sup>, Б.В. Гайдар<sup>1</sup>, Н.М. Парамонова<sup>2</sup>, О.Н. Гайкова<sup>3</sup>, Д.В. Свистов<sup>1</sup>

## Результаты морфологического исследования ткани головного мозга при идиопатической нормотензивной гидроцефалии

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия – хроническое заболевание головного мозга, развивающееся у пожилых людей и приводящее при отсутствии своевременного лечения к тяжёлой инвалидизации. Патогенез и морфогенез идиопатической нормотензивной гидроцефалии выяснен не до конца, несмотря на множество экспериментальных, морфологических и клинических исследований, проведённых с момента первого упоминания заболевания. Особенный интерес представляет выявление патоморфологических особенностей, позволяющих дифференцировать нормотензивную гидроцефалию с другими нейродегенеративными заболеваниями, протекающими со схожей симптоматикой. Приведены результаты собственных наблюдений и исследований микроструктурных изменений, возникающих в веществе головного мозга у пациентов, страдающих идиопатической нормотензивной гидроцефалией. Установлено, что наиболее характерными патоморфологическими изменениями у данной категории больных являются общее разрежение и губчатость паренхимы мозга, расширение периваскулярных пространств, формирование очагов асептического некроза, амилоидная ангиопатия, отложение телец Леви и формирование скоплений глиофиламентов. На ультрамикроструктурном уровне выявляется сближение отёчных отростков нейронов с образованием щелевых контактов. В цитоплазме нейронов определяется повышенная конденсация хроматина, не свойственная данным клеткам в нормальном состоянии. Выявленные патоморфологические изменения позволяют судить об идиопатической нормотензивной гидроцефалии как о специфическом проявлении общего нейродегенеративного процесса, имеющего вместе с тем характерные черты, сказывающиеся, вероятно, на особенностях клинических проявлений заболевания.

**Ключевые слова:** нормотензивная гидроцефалия, патогенез, патоморфология, биопсия, болезнь Альцгеймера, микроскопия, амилоидная ангиопатия, деменция, дегенеративные заболевания, периваскулярные пространства, электронная микроскопия, нейропатология.

Введение. Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия (ИНТГ) – патологическое состояние, характеризующееся избыточным накоплением ликвора в желудочках головного мозга и субарахноидальных пространствах, развивающееся на фоне нормального ликворного давления и приводящее к формированию патоморфологических изменений в перивентрикулярном мозговом веществе, в результате которых формируется специфическая клиническая картина – триада Хаким – Адамса: нарушения походки, когнитивных функций и мочеиспускания.

Идиопатическая нормотензивная гидроцефалия развивается, как правило, у людей старше 65 лет. Встречаемость ИНТГ составляет по разным данным от 0,3 до 3% и увеличивается с возрастом [8]. Клинические проявления ИНТГ значительно снижают качество жизни пациентов и в ряде случаев имеют инвалидизирующий характер. В отличие от большинства других нейродегенеративных и сосудистых заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, лобно-височная деменция, болезнь Бинсвангера, дисциркуляторная энцефалопатия и др., является потенциально обратимой. Так, по данным E. Mori et al. [14],

своевременное выполнение вентрикулоперитонеального шунтирования позволяет добиться регресса когнитивных нарушений у 60–80% пациентов. U. Kehler [12] указывает на то, что выполнение шунтирующей операции позволяет значительно улучшить качество жизни даже у пациентов с исходно присутствующим тяжёлым неврологическим дефицитом, а также целесообразно у лежачих больных.

Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых изучению патогенеза идиопатической нормотензивной гидроцефалии, единые взгляды на механизм формирования патологических проявлений заболевания до настоящего момента не выработаны [2, 13].

**Цель исследования.** Выявить специфические патоморфологические изменения, возникающие на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях у пациентов, страдающих ИНТГ.

**Материалы и методы.** Исследованы биоптаты коры, субкортикального и перивентрикулярного белого вещества у 32 пациентов, страдающих ИНТГ, полу-

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург

ченные при выполнении вентрикулоперитонеального шунтирования. Из них 20 биоптатов исследовано с помощью световой и 12 – электронной микроскопии.

Первым этапом при выполнении ликворошунтирующей операции при помощи системы интраоперационной навигации выполняли биопсию ткани головного мозга в трех областях (кортикальной, субкортикальной и перивентрикулярной) строго в проекции трека вентрикулярного катетера.

Далее взятый для гистологического исследования материал в виде столбцов ткани (кусочков толщиной 0,7 мм) обезжиривали в спиртах возрастающей концентрации, обрабатывали хлороформом в аппарате «Tissue-Tek VIP 6 (Sakura)» и заливали в парафин по стандартной методике. Затем изготовляли гистологические срезы толщиной 5–7 микрон. Все микропрепараты окрашивали в аппарате «Tissue-Tek Prisma (Sakura)» гематоксилином и эозином, дополнительно также использовали окраски по методам Ван-Гизона, Шпильмейера и Ниссля. Для микроскопической оценки использовали световой микроскоп «Leica DM 1000» (Германия).

Кроме того, часть материала была подготовлена к ультраструктурному исследованию с использованием трансмиссионной электронной микроскопии. Биоптаты фиксировали 2,5% раствором глутаральдегида в течение 2,5 ч при температуре 4°С. Постфиксацию проводили в 1% растворе тетраоксида осмия. Затем кусочки ткани были дегидратированы в растворах этилового спирта возрастающей концентрации и ацетоне, после чего заключены в смесь аралдитов. После полимеризации блоков из них изготавливали ультратонкие срезы на ультрамикротоме «Leica EM UC6», которые были окрашены по Рейнольдсу в растворах уранилацетата и цитрата свинца для усиления контраста. Исследование материала и фотосъемку проводили с помощью просвечивающего электронного микроскопа «JEM-100 CX» (Япония).

Результаты и их обсуждение. При световой микроскопии большинство нейронов были изменены, единичные нейроны имели правильную форму, но тёмное ядро, ядрышко не определялось. Часто встречались «клетки-тени», иногда с явлениями нейронофагии. Имели место очаги нейронального опустошения. Наиболее характерными являлись темные сморщенные нейроны с темным ядром неправильной формы.

Наиболее выраженные изменения в веществе головного мозга у пациентов, страдающих ИНТГ, были связаны с общим разрежением нейропиля, утолщением и склерозированием стенок артериол, набуханием эндотелия, образованием конвалютов. Периваскулярные пространства часто были расширены, иногда значительно, с образованием криблюр (рис. 1).

В подкорковом белом веществе имели место мелкие очаги элективного некроза ткани мозга и образование мелких полостей неправильной формы с неровными контурами. Количество миелинизированных аксонов было уменьшено во всех случаях, иногда значительно, волокна были неравномерными по

толщине и не образовывали характерной для белого вещества плотной сети (рис. 2).

Плотность белого вещества в перивентрикулярной зоне была неравномерной и значимо уменьшалась в участках, прилежащих к желудочку. Состояние глии и сосудов аналогично изменениям в субкортикальном белом веществе. Белое вещество, прилежащее к желудочку, представлено множественными полостями с неровными контурами разных размеров и формы. Миелиновые волокна в этой зоне были единичными, неровными, истонченными (рис. 3).

Изменения морфологии клеток головного мозга и межклеточного вещества при идиопатической нормотензивной гидроцефалии выявлялись и на ультрамикроструктурном уровне. При электронной микроскопии ткани перивентрикулярной области пациентов, страдающих ИНТГ, определялась общая пастозность ткани. Губчатость паренхимы была обусловлена множеством расширенных оптически пустых дендритов и аксонов, диффузно расположенных среди нейропиля по всей перивентрикулярной зоне. Максимальное их скопление локализовано вокруг сосудов. Отечные отростки, сливаясь по 2-4 в единые конгломераты, имели между собой щелевые контакты (gap junctions). Образованные спонтанно в результате критического сближения мембран, увеличенных в объеме соседних отростков, щелевые контакты могут выполнять роль электрических синапсов.

Синапсы, образованные с участием большинства пар нервных окончаний, имели морфологические признаки нарушения проводимости нервных импульсов. Синаптические везикулы в большом количестве скапливались в аксонных терминалях, агглютинировали (рис. 4).

Нередко в перинуклеарных «карманах» и в более объемных, оптически «пустых» областях, прилегающих к ядру, наблюдались скопления вещества, напоминающего ядерный хроматин. Кариоплазма при этом имела повышенную конденсацию хроматина, не свойственную данным клеткам в нормальном состоянии.

Основная масса нейро- и глиоцитов перивентрикулярной зоны, в том числе элементы гематоэнцефалического барьера, были повреждены и/или гиперхромны с необратимыми дегенеративными изменениями (рис. 5). В цитоплазме многих клеток обнаружены тельца Леви.

В перивентрикулярной зоне лобных долей головного мозга при НТГ обнаружены амилоидные бляшки. Как правило, в исследуемых биоптатах крупные амилоидные бляшки были окружены разнонаправленными волокнами глиофиламентов и небольшими по размеру фрагментами остаточных мембран (рис. 6). В перивентрикулярной зоне выявлен фиброз клеточных элементов и межклеточного пространства нейропиля. В цитоплазме тел фиброзных астроцитов и олигодендроцитов обнаружены глиофиламенты в виде тонких нитей или плотных сконцентрированных пучков вокруг ядер.

Расширение периваскулярных пространств вокруг мелкокалиберных артериол укладывается в концеп-

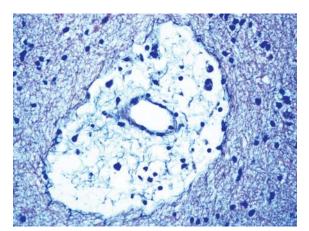
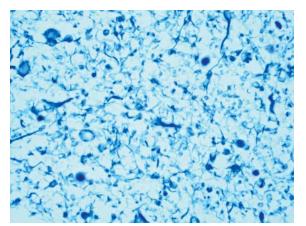


Рис. 1. Кора. Крупная криблюра, в просвете небольшое количество рыхло расположенных коллагеновых волокон и свободно лежащие макрофаги и лимфоциты. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×400



*Рис. 2.* Белое вещество. Нейропиль разрежен, количество миелиновых волокон значительно уменьшено. Окраска по методу Шпильмеера, ув. ×400

цию нарушений функционирования глиолимфатической системы, возникающих у пациентов, страдающих ИНТГ [1]. Само по себе расширение периартериальных пространств может приводить к снижению темпов

обменных процессов между ликвором и тканевой жидкостью, затруднять клиренс продуктов обмена из межклеточного пространства. Теоретические представления о нарушениях механизмов очищения микроокружения нервных клеток от токсинов и «шлаков» нашло подтверждение в экспериментальных работах с интратекальным введением парамагнитного контрастного вещества. Так, в работе G. Ringstad et al. [17] отмечено значительное снижение клиренса гадобутрола из субарахноидальных пространств у пациентов с нормотензивной гидроцефалией.

Общее обеднение паренхимы мозга нейронами и формирование постапоптотических полостей, а также разрежение нервных волокон в подкорковом белом веществе свидетельствуют о выраженной дистрофии, развивающейся при ИНТГ. Литературные данные свидетельствуют о двух наиболее вероятных механизмах развития подобных патологических изменений в ткани головного мозга: ишемические изменения в клетках на фоне общего снижения мозгового кровотока [15] и вторичная атрофия нейронов, возникающая вследствие механического повреждения проводящих путей при расширении боковых желудочков [4]. Гипотеза о ключевой роли снижения общего мозгового кровотока в патогенезе ИНТГ не вполне согласуется с клиническими находками. Так, по данным G.A. Bateman et аl. [3], у 14-16% пациентов, страдающих ИНТГ, показатели мозгового кровотока находятся в пределах нормальных значений. В значительном количестве исследований с построением диффузионно-тензорных изображений при ИНТГ выявлено увеличение коэффициента фракционной анизотропии, что косвенно свидетельствует о повреждении проводящих путей [7, 16]. Вместе с тем отмечено, что после проведения ликворошунтирующей операции или тап-теста регрессу неврологической симптоматики соответствует нормализация коэффициента фракционной анизотропии [9-11].

Нарастание выраженности патологических изменений в перивентрикулярной области соответствует патофизиологическим концепциям, постулирующим прямое воздействие пульсовых волн внутричерепного

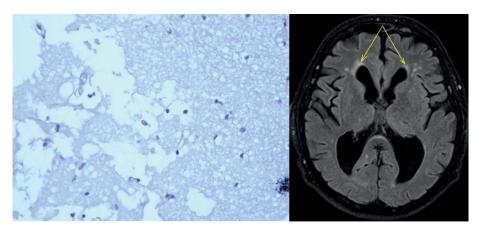


Рис. 3. Перивентрикулярная зона, белое вещество, прилежащее к желудочку представлено множественными полостями разных размеров и формы с неровными контурами. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×400

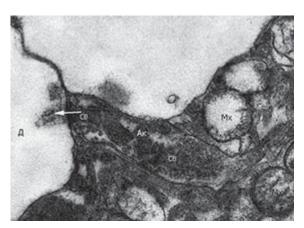
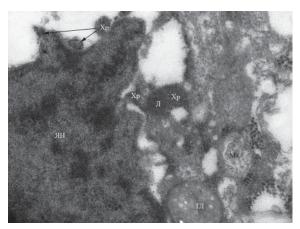


Рис. 4. Тонкий аксональный отросток полностью заполнен агглютинировавшими свободными везикулами (СВ), ув.  $\times 20500$ . Д — дендрит; Мх — митохондрия; Ак — аксон



*Puc. 5.* Часть гиперхромного нейрона: у ядерных пор скопления хроматина (Xр), в цитоплазме небольшое тельце Леви (TЛ) и лизосома (Л), ув.  $\times 26500$ . ЯН — ядро нейрона

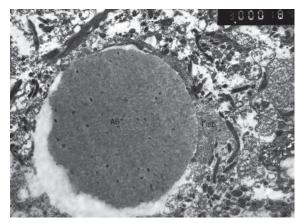


Рис. 6. Амилоидная бляшка (АБ), окруженная большими пучками разнонаправленных глиофиламентов (Гл $\Phi$ л), ув.  $\times 3000$ 

давления на стенки боковых желудочков в качестве главного фактора развития гидроцефалии. Наши наблюдения согласуются с экспериментальными данными, свидетельствующими о повреждении эпендимы при нормотензивной гидроцефалии [6] и существовании прямого трансэпендимарного тока ликвора в условиях «пульсационного стресса» [17].

Изучение ультрамикроструктурных изменений в клетках головного мозга позволяет понять механизмы формирования неврологической симптоматики при ИНТГ. Так, формирование патологических щелевых контактов между нейронами, агглютинация синаптических везикул в терминалях аксонов, формирование контактов между нейронами и астроцитами и другими глиальными клетками, очевидно, приводит к нарушению механизмов возбуждения нейронов и проведения нервных импульсов.

Конденсация хроматина в ядрах нейронов, формирование телец Леви и амилоидных бляшек в цитоплазме клеток и межклеточном веществе не только перивентрикулярной, но и других областей говорит о существовании общего дегенеративного процесса, сопряжённого с ИНТГ. Это обстоятельство согласуется с исследованиями D. Cabral et al. [5], установившими на основании результатов аутопсий высокую частоту коморбидности ИНТГ с болезнью Альцгеймера.

## Выводы

- 1. Выявленные патоморфологические изменения в коре и белом веществе головного мозга у пациентов, страдающих ИНТГ, соответствуют существующим на сегодняшний день патофизиологическим концепциям.
- 2. К наиболее характерным микроскопическим изменениям вещества головного мозга при ИНТГ относятся амилоидная ангиопатия, пористость и вакуолизация паренхимы, снижение количества миелиновых волокон.
- 3. На ультрамикроскопическом уровне при ИНТГ выявляется нарушение синаптической передачи, формирование патологических щелевых контактов между отёчными отростками нейронов, образование амилоидных бляшек, телец Леви и разрастаний глиофиламентов.
- 4. Изучение микро- и ультрамикроструктурных изменений даёт ключ к лучшему пониманию механизмов формирования ИНТГ.

## Литература

- Asgari, M. Does glymphatic solute transport need paravascular bulk flow? / M. Asgari [et al.] // Fluids and Barriers of the CNS. – 2017. – Vol. 14. – P. 17–23.
- Asgari, S. Latency relationships between cerebral blood flow velocity and intracranial pressure / S. Asgari [et al.] // Acta Neurochir. – 2012. – Vol. 114. – P. 5–9.
- Bateman, G.A. The venous manifestations of pulse wave encephalopathy: windkessel dysfunction in normal aging and senile dementia / G.A. Bateman [et al.] // Neuroradiology. – 2008. – Vol. 50. – P. 491–497.
- 4. Bradley, W.G. Cerebrospinal fluid dynamics and shunt responsiveness in patients with normal-pressure

- hydrocephalus / W.G. Bradley [et al.] // Mayo Clin. Proc. 2002. Vol. 77. P. 507–508.
- 5. Cabral, D. Frequency of Alzheimer's disease pathology at autopsy in patients with clinical normal pressure hydrocephalus / D. Cabral [et al.] // Alzheimers Dement. 2011. Vol. 7. P. 509–513.
- Di Rocco, C. Communicating hydrocephalus induced by mechanically increased amplitude of the intraventricular cerebrospinal fluid pressure: Experimental studies / C. Di Rocco [et al.] // Exp. Neurol. – 1978. – Vol. 59. – P. 40–52.
- Hattingen, E. Diffusion tensor imaging in patients with adult chronic idiopathic hydrocephalus / E. Hattingen [et al.] // Neurosurgery. – 2010. – Vol. 66. – P. 917–924.
- 8. Jaraj, D. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus / D. Jaraj [et al.] // Neurology. 2014. Vol. 82. P. 1449–1454.
- Kamiya, K. Diffusion imaging of reversible and irreversible microstructural changes within the corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus / K. Kamiya [et al.] // Neuroimage. Clin. – 2017. – Vol. 14. – P. 663–671.
- Kang, K. Diffusion tensor imaging of idiopathic normalpressure hydrocephalus and the cerebrospinal fluid tap test / K. Kang [et al.] // J. Neurol. Sci. – 2016. – Vol. 364. – P. 90–96.
- Kanno, S. A change in brain white matter after shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a

- tract-based spatial statistics study / S. Kanno [et al.] // Fluids Barriers CNS. 2017. Vol. 14. P. 32–36.
- 12. Kehler, U. Normal pressure hydrocephalus: is it worthwhile to treat bedridden patients? / U. Kehler [et al.] // Fluids and Barriers of the CNS. 2017. Vol. 14. P. 17–22.
- Khani, M. Anthropomorphic Model of Intrathecal Cerebrospinal Fluid Dynamics Within the Spinal Subarachnoid Space: Spinal Cord Nerve Roots Increase Steady-Streaming / M. Khani [et al.] // J. Biomech. Eng. – 2018. – Vol. 140. – P. 39–44.
- 14. Mori, E. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. Neurol / E. Mori [et al.] // Med. Chir. (Tokyo). – 2012. – Vol. 52. – P. 775–809.
- Owler, B.K. Changes in cerebral blood flow during cerebrospinal fluid pressure manipulation in patients with normal pressure hydrocephalus: a methodological study/B.K. Owler [et al.]//J. Cereb. Blood. Flow. Metab. – 2004. – Vol. 24. – P. 579–587.
- Radovnický, T. Fractional anisotropy in patients with disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus / T. Radovnický [et al.] // Acta Neurochir. (Wien). – 2016. – Vol. 158. – P. 1495–1500.
- 17. Ringstad, G. Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI / G. Ringstad [et al.] // JCI Insight. 2018. Vol. 3. P. 1–16.

G.V. Gavrilov, A.V. Stanishevskiy, B.V. Gaydar, N.M. Paramonova, O.N. Gaykova, D.V. Svistov

## Results of the morphological research of brain tissue in idiopathic normal pressure hydrocephalus

Abstract. Idiopathic normal pressure hydrocephalus is a chronic brain disease of elderly, which leads to severe disability in case of inadequate treatment. Despite a number of experimental, morphological and clinical trials, the pathogenesis of the normal pressure hydrocephalus remains unclear. Microstructural changes in brain tissue due to normal pressure hydrocephalus described. Most often pathological features of idiopathic normal pressure hydrocephalus are: exhaustion of brain tissue, enlargement of perivascular spaces, aseptic necrosis, and amyloid and Lewy body's formation presented. Investigated changes in brain tissue of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus transform our views on its mechanisms. It becomes clear that idiopathic normal pressure hydrocephalus is a part of a common neurodegenerative process that has exclusive features in any case.

**Key words:** normal pressure hydrocephalus, pathogenesis, pathomorphology, brain biopsy, Alzheimer disease, microscopy, amyloid angiopathy, dementia, degenerative diseases, perivascular spaces, electron microscopy, neuropathology.

Контактный телефон: +7-911-154-79-94; e-mail: vmeda-nio@mil.ru