

ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМой ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

*А.С. Балканов, Л.Е. Гаганов, П.Ю. Поляков, И.А. Качков
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, Россия*

Результаты лечения злокачественной глиомы головного мозга остаются малоутешительными несмотря на то, что при лечении этой патологии используется комбинация лечебных методов, включающая, кроме хирургического и химиотерапевтического, также и лучевую терапию [6]. Рецидив у пациентов с наиболее прогностически неблагоприятной злокачественной глиомой – глиобластомой возникает уже через 8 - 10 месяцев [8, 13]. Традиционно при рецидиве глиобластомы пациенту назначается химиотерапевтическое лечение, но недостаточная эффективность и высокая стоимость химиотерапевтических агентов последнего поколения не решают проблемы низкой продолжительности жизни у таких пациентов [4, 5, 14].

В последнее время появились сообщения о попытках применения у пациентов с рецидивом глиомы повторного облучения [3]. Однако без всестороннего изучения изменений в ткани головного мозга, возникших в разные сроки после его облучения в суммарной дозе 50-60 Гр, подобная практика может быть сопряжена с утяжелением степени уже существующих лучевых повреждений вещества и сосудов мозга.

В эксперименте описаны изменения, возникающие в сосудах мозга облученных животных в зависимости от дозы и интервала времени, прошедшего от начала облучения [12]. Что касается повреждений, вызванных облучением в головном мозге человека, то основное внимание уделяется лишь наиболее тяжелому из них – лучевому некрозу [10].

В своей работе мы попытались оценить степень и характер изменений, вызванных облучением, в мелких сосудах головного мозга, а также установить хронологию их возникновения после радикального курса лучевой терапии у больных со злокачественной глиомой.

Были исследованы фрагменты вещества мозга на границе опухоли и здоровой ткани. У 4 пациентов с рецидивом глиобластомы ткань мозга получена во время повторной операции. Аутопсийный материал получен у пациента, умершего от инфаркта миокарда во время проведения послеоперационного курса лучевой терапии по поводу глиобластомы. На момент смерти суммарная доза облучения в зоне ложа удаленной опухоли равнялась 10 Гр. Возраст больных составил от 32 до 58 лет, средний возраст – 44 года.

В качестве контроля исследован операционный материал, полученный при резекции глиобластомы у пациента, ранее не получавшего облучения головного мозга.

Патоморфологическая оценка состояния сосудов осуществлялась в гистологических срезах, толщиной 5-7 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином, комбинированной окраской на эластические волокна и коллаген по ван-Гизону, окраской на фибрин хромотропом 2В по методу Пикро – Маллори и на гиалин – тионином и флок-сином по методу Маллори [2].

Для оценки целостности эндотелиального слоя проводили его иммуногистохимическое (ИГХ) исследование пероксидазно-антипероксидазным методом с использованием моноклональных антител (АТ) к эндотелиальному антигену CD34 (Novocastra, клон QBEnd/10, RTU). Для ИГХ-исследования материал фиксировали в 10%-ном забуференном формалине. Срезы толщиной 4-5 мкм депарафинировали по стандартной схеме. Инкубация с первичными АТ проводилась после предварительной обработки срезов в микроволновом режиме по методике Гуревич Л.Е. (1999). На следующих этапах применялся КИТ фирмы DAKO (Strept AB Complex/HRP Duet, Mouse/Rabbit); в качестве хромогена применялись диаминобензидин – ДАВ (SIGMA) и АЕС (DAKO), ядра клеток докрашивались гематоксилином Майера.

Морфометрию толщины стенки сосудов, диаметр которых не превышал 100 – 120 мкм, проводили при помощи программы «SigmaScan Pro 5». Измерения проводили по всему периметру сосуда с интервалом между последующими измерениями 20-30 мкм. Итоговый показатель толщины сосудистой стенки является среднеарифметической величиной, полученной при измерении 3-4 сосудов.

Оценка изменений производилась на светооптическом уровне с использованием микроскопа «OLYMPUS». Макро- и микрофотографирование осуществлялось фотоаппаратами «CANON» и «LEICA Wild mps 48». Весь материал, полученный в результате исследований, подвергнут анализу и обработке на персональном компьютере IBM/АТ с помощью компьютерных программ «Microsoft Access» версия 2,0; «Microsoft Excel» версия 7,0; «Microsoft Word» версия 7,0. Обработка фотографий осуществлялась с помощью программы «Adobe» версия 6,0. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием коэффициента Стьюдента (t).

В аутопсийном материале пациента, получившего 10 Гр, обнаружено утолщение стенки всех сосудов (рис. 1), толщина которых в среднем составила $77,04 \pm 26,85$ мкм.

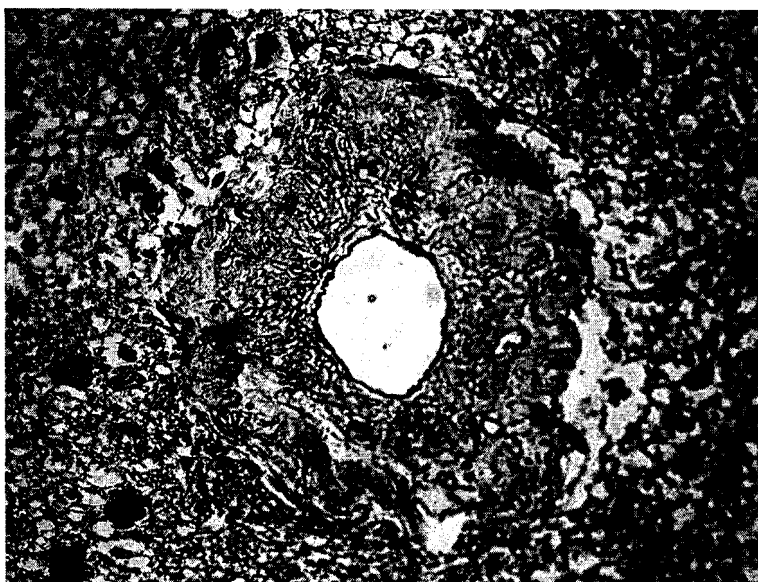


Рис 1. Фрагмент гистологического препарата прилежащей к глиобластоме ткани головного мозга: сосуд мелкого калибра со значительным утолщением стенки (стрелка). Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 400.

В аутопсийном материале пациента, умершего через 3 месяца после завершения лучевой терапии в дозе 60 Гр, толщина сосудистой стенки в среднем составила $36,29 \pm 11,93$ мкм, что достоверно меньше, чем в предыдущем наблюдении ($p < 0,001$). При этом отмечается выраженное внутрисстеночное отложение фибрина.

В операционном материале пациента с рецидивом глиобластомы, получившего лучевое лечение 6 месяцев назад в СОД 60 Гр, толщина сосудистой стенки в среднем составила $25,5 \pm 3,61$ мкм и достоверно не отличалась от результатов измерения сосудов через 3 месяца после облучения. Пропитывание стенок сосудов фибрином по своей интенсивности не изменилось по сравнению с предыдущим исследованием. Там же выявлено очаговое отложение гиалина.

В аналогичном случае через 12 месяцев после облучения толщина сосудистой стенки в среднем составила $27,77 \pm 13,42$ мкм, что достоверно не отличается от предыдущего наблюдения ($p < 0,05$). При этом фиксируются незначительное, очаговое отложение фибрина и гиалина, а также умеренный склероз сосудистой стенки.

Через 18 месяцев после лучевой терапии толщина сосудистой стенки в среднем составила $39,48 \pm 3,52$ мкм, что достоверно выше, чем в двух вышеприведенных наблюдениях ($p < 0,001$). Характерны немногочисленные очаговые отложения фибрина и гиалина. В то же время был отмечен выраженный равномерный склероз сосудистой стенки.

Толщина сосудистой стенки в контроле в среднем составила $28,23 \pm 3,94$ мкм (рис. 2), при этом отмечается диффузное отложение фибрина. Признаков гиалиноза и склероза сосудистой стенки не выявлено.

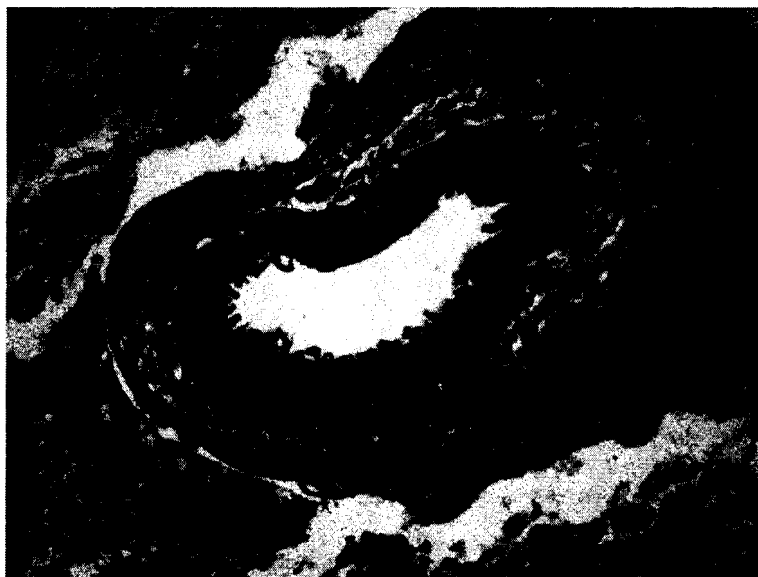


Рис 2. Фрагмент гистологического препарата ткани головного мозга до лучевой терапии (контроль). Представлен сосуд мелкого калибра с периваскулярным ростом глиобластомы. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. 400.

Все исследованные сосуды – с зиянием просвета и сохраненной эндотелиальной выстилкой.

В процессе выполнения облучения пациентам с онкопатологией головного мозга изменения возникают не только в опухоли, но и в окружающих опухоль тканях. Установлено, что изменения в стенке сосудов являются одним из основных элементов повреждения здоровых тканей, а также вероятной причиной самого серьезного осложнения в ходе проведения лучевой терапии – лучевого некроза вещества мозга [7]. В эксперименте установлено, что уже через 1 час после облучения в дозе 2-20 Гр возникает дилатация сосудов головного мозга. Через сутки формируются «набухание» стенки сосуда и периваскулярный отёк, свидетельствующие о нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера. В более поздние сроки в значительной степени редуцируется капиллярная сеть, что приводит к шунтированию крови по крупным сосудам [7].

В нашей работе мы сконцентрировали внимание, во-первых, на изменении толщины стенок сосудов головного мозга, возникающем в ответ на их облучение в ходе проведения пациентам с глиобластомой головного мозга радикального курса лучевой терапии, во-вторых, мы попытались установить хронологию указанного выше лучевого патоморфоза.

Мы установили, что у пациентов с глиобластомой головного мозга уже в самом начале лучевой терапии толщина сосудистой стенки увеличивается практически в 2 раза по сравнению с контролем уже на СОД – 10 Гр. Утолщение сосудистой стенки происходит за счет её пропитывания плазменными белками, что становится возможным при повреждении гематоэнцефалического барьера, основой которого

является нарушение целостности эндотелия. Некоторые авторы считают, что в основе этих нарушений лежит уменьшение количества эндотелиоцитов [11]. Однако мы не зафиксировали таких изменений.

По нашим данным, через 3 месяца после облучения толщина стенки мелких сосудов мозга существенно уменьшается, но остается больше, чем в контроле. Через 6 месяцев толщина стенки сосудов нормализуется и сохраняется в нормальных пределах и через 12 месяцев.

Вышеприведённые данные, по нашему мнению, свидетельствуют о том, что нарушение гематоэнцефалического барьера вследствие облучения, выражающееся в повышении проницаемости эндотелия сосудов, приводит как к плазматическому пропитыванию стенки сосуда мозга, что, собственно, и является причиной увеличения её толщины. Однако через 6 месяцев после облучения показатели толщины сосудистой стенки возвращаются к своим исходным значениям, что, по-видимому, свидетельствует о нормализации состояния гематоэнцефалического барьера.

В тоже время, данные исследования, проведенного через 18 месяцев после облучения, демонстрируют остающееся утолщение сосудистой стенки, что может свидетельствовать о все ещё сохраняющихся нарушениях гематоэнцефалического барьера.

Хронология лучевых изменений, возникающих в стенках сосудов головного мозга при лучевой терапии, позволяет уточнить сроки их возникновения. Нами установлено, что отложение фибрина может иметь место и в сосудах головного мозга пациентов с глиобластомой, не получавших лучевую терапию. Это может быть следствием нарушения гематоэнцефалического барьера в результате секреции опухолью эндотелиального фактора роста [9]. Эти же причины могут обуславливать и формирование периваскулярного отёка. Через 3, 6 месяцев после завершения облучения тотальное пропитывание стенки сосудов фибрином наблюдается во всех исследованных сосудах. Через 12 месяцев пропитывание фибрином становится менее интенсивным. Лишь через 18 месяцев после облучения в стенке сосудов обнаруживаются только очаговые отложения фибрина, что свидетельствует о прекращении плазматического пропитывания. Отсутствие фибрина через 18 месяцев, по-видимому, обусловлено склерозом сосудов.

Образование гиалина в стенках сосудов нами обнаружено только через 6 месяцев после завершения облучения. По истечении 12 месяцев этот процесс продолжает иметь место. В эти же сроки, то есть на фоне продолжающегося гиалиноза сосудов, нами обнаружены признаки склероза сосудистой стенки.

Через 18 месяцев реакция на гиалин слабоположительная только в единичных сосудах, что свидетельствует о завершении в эти сроки процесса гиалиноза сосудистой стенки. Наблюдается тотальный склероз стенок сосудов.

Таким образом, нам, на клиническом материале, удалось не только количественно оценить степень нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера в ответ на облучение, выражающееся в увеличении показателей, характеризующих толщину стенок сосудов головного мозга, но и уточнить хронологию последовательно возникающих в них повреждений, начинающихся с отложения фибрина и заканчивающихся склерозом стенок сосудов.

Полученные нами данные должны обязательно учитываться при проведении лучевой терапии пациентам с опухолями головного мозга, в процессе амбулаторного наблюдения за ними, а также при решении вопроса о тактике лечения рецидивов у этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич Л.Е., Исаков В.А. // Арх. пат. – 1999. – № 2. – С. 48-50.
2. Меркулов Г.А. Курс патологической техники. – Л., 1961. – 339 с.
3. Arcicasa M., Roncadin M., Bidoli T. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1999. – V. 43, № 4. – P. 789-793.
4. Brada M., Hoang-Xuan K., Rampling R. et al. // Ann. Oncol. – 2001. – V. 12, № 2. – P. 149-50.
5. Brandes A.A., Pasetto L.M., Monfardini S. // Anticancer Res. – 2000. – V. 20, № 3B. – P. 1913-1920.
6. DeAngelis L.M. // N. Engl. J. Med. – 2001. – V. 344, № 2. – P. 114-123.
7. Dimitrievich G.S., Fischer-Droga K., Griem M.L. // Radiol. reserch. – 1984. – V. 99, № 3. – P. 511-535.
8. Gil-Salu J.L., Roman P., Benitas E. et al. // Neurocirurgia (Astur). – 2004. – V. 15, № 2. – P. 144-150.
9. Kalkanis S.N., Carroll R.S., Zhang J., Zamani A.A. // J. Neurosurg. – 1996. – V. 85, № 6. – P. 1095-1101.
10. Kumar A.J., Leeds N.E., Fuller G.N. et al. // Radiology. – 2000. – V. 217, № 2. – P. 377 – 384.
11. Li Y., Chen P., Haimovitz-Friedman A. et al. // Cancer Res. – 2003. – V. 63. – P. 5950-5956.
12. Munter M.W., Karger K.P., Reith W. et al. // Radiology. – 1999. – V. 212, № 2. – P. 475-482.
13. Nelson D.F., Urtasun R.C., Saunders W.M. et al. // CA. – 1993. – V. 4, № 5. – P. 46-55.
14. Yung W.K., Albright R.E., Olson J. et al. // Br. J. Cancer. – 2000. – V. 83, № 5. – P. 588-593.

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКА «ОКАЦИН» (ЛОМЕФЛОКСАЦИН) ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ИНФЕКЦИЙ

П.А. Бездетко, Е.В. Власко

*Харьковский государственный медицинский университет,
г. Харьков, Украина*

В современной офтальмологической практике одним из распространенных заболеваний является катаракта. При проведении операции по поводу катаракты, будь то простая экстракапсулярная экстракция, факоэмульсификация или лазерная экстракция катарак-