

Лебедева Е.Р.<sup>1</sup>, Медведева С.Ю.<sup>2</sup>, Сакович В.П.<sup>1</sup>, Колотвинов В.С.<sup>3</sup>,  
Герасимов М.В.<sup>4</sup>, Лазарев А.Ю.<sup>4</sup>

## Мезенхимальная дистрофия в поверхностной височной артерии и коже у больных с артериальными аневризмами сосудов головного мозга (исследование 50 биоптатов)

1 - Уральская Государственная Медицинская Академия, г. Екатеринбург; 2 - Институт иммунологии и физиологии УРО РАН, лаборатория морфологии, г. Екатеринбург 3 - Служба нейрохирургии и неврологии МАУ ГКБ №40, 4Уральский межобластной нейрохирургический центр имени проф. Д.Г. Шефера, г. Екатеринбург

*Lebedeva E.R., Medvedeva S.Yu., Sakovich V.P., Kolotvinov V.S., Gerasimov M.V., Lazarev A.Yu.*

## Mesenchymal dystrophy in superficial temporal artery and skin in patients with intracranial aneurysms (examinations of 50 operative biopsies)

### Резюме

Рассматривая аневризмы сосудов головного мозга как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани, мы предприняли попытку обнаружить характерные черты ее строения, используя операционные биоптаты кожи височной области и поверхностной височной артерии (ПВА) у 50 пациентов с аневризмами и у 18 больных с черепно-мозговыми травмами. Использовались окраски гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, по Вейгерту на эластические волокна, ШИК-реакцию на гликопротеиды и окраску по Хэйлу. Для оценки толщины слоев сосудистой стенки ПВА произведено ее морфометрическое исследование. При гистологическом исследовании биоптатов выявлены признаки мезенхимальной дистрофии у 98,0% больных в стенке ПВА и у 82,0% больных в коже височной области ( $p=0,0001$ ). Морфометрические исследования ПВА показали достоверные изменения ( $p < 0,01$ ), свидетельствующие о наличии морфологической "слабости" артерий, что проявляется в уменьшении объемной доли меди и увеличении объемной доли внутренней эластической мембраны и эндотелия у больных с интракраниальными аневризмами по сравнению с контрольной группой. Наше исследование подтверждает наличие мезенхимальной дистрофии в стенке ПВА и коже височной области у больных с интракраниальными аневризмами, что является одним из субстратов морфологической "слабости" артерий и может иметь важное значение в развитии аневризм.

**Ключевые слова:** интракраниальные аневризмы, мезенхимальная дистрофия, поверхностная височная артерия, биоптаты

### Summary

The purpose of the study was to determine characteristic histological features of connective tissue in patients with intracranial aneurysms. We performed morphological and morphometrical examinations of operative biopsies of superficial temporal artery and skin in 50 patients with intracranial aneurysms. As a control group we used 18 age-matched patients with cranial traumas. Microscopic examinations revealed the following statistically significant abnormalities in patients with IA: destruction of internal elastic lamina, desquamation of endothelium, structural changes of elastic fibres in media, metochromasia in intima, disarrangement and fragmentation of collagen and elastic fibers in derma and perivascular infiltrates in derma. 98% of the patients with intracranial aneurysms had morphological abnormalities of one type or another in the superficial temporal artery and 82% of the patients had the same manifestations in the skin ( $p=0,0001$ ). All the revealed morphological changes are signs of mesenchymal dystrophy. Morphometrical examinations of the superficial temporal artery wall showed a decrease of the media thickness and an increase of the intima thickness in the patients with intracranial aneurysms compared with controls ( $p<0.01$ ). Our result confirmed the presence of mesenchymal dystrophy in patients with intracranial aneurysms in superficial temporal artery and skin. Mesenchymal dystrophy may represent a morphological basis of "weakness" of arterial wall and play important role in the development of intracranial aneurysms.

**Key words:** intracranial aneurysms, mesenchymal dystrophy, superficial temporal artery, skin, biopsy

## Введение

Понимание природы интракраниальных аневризм (ИА) невозможно без знания морфологии соединительной ткани. Особенности строения артериальной стенки сосудов мозга всегда привлекали внимание исследователей. Использование иммуногистохимических, биохимических методик, достижений генетики позволили некоторым авторам выдвинуть гипотезу о том, что интракраниальные аневризмы могут быть манифестацией дефекта коллагеново-эластической ткани в организме [7, 9, 17]. Установление связи между рядом наследственных заболеваний соединительной ткани и церебральными аневризмами, а также определение особенностей гистологического строения мозговых артерий при такой сочетанной патологии, способствовали лучшему пониманию лежащей в их основе дисплазии соединительной ткани [4, 5, 14, 15, 17, 18]. Под термином «дисплазия соединительной ткани» подразумевается аномалия тканевой структуры, проявляющаяся в снижении содержания отдельных видов коллагена, эластина и других элементов соединительной ткани или нарушении их соотношения. Это ведет к снижению прочности соединительной ткани многих органов и систем.

Проведенные нами исследования позволили определить характерные внешние (фенотипические) и внутренние маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с аневризмами, которые составляют синдром дисплазии соединительной ткани [3]. Рассматривая аневризмы сосудов головного мозга, как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани, мы предприняли попытку обнаружить характерные черты ее строения, используя биоптаты кожи височной области и поверхностной височной артерии (ПВА) у больных с ИА.

## Материалы и методы

Биоптаты кожи височной области размером 2-3 мм были взяты в процессе операции (при выполнении операционного доступа) у 50 больных с аневризмами (27 – мужчины, 23 – женщины). Возраст больных варьировал от 22 до 62 лет (средний возраст — 41,8 лет). У 15 человек аневризмы были множественными. Для сравнения результатов морфологического исследования использовалась контрольная группа из 18 больных с черепно-мозговыми травмами (12 – мужчины, 6 – женщины). Их возраст варьировал от 22 до 73 лет (средний возраст — 46,6 лет).

Операционные биоптаты ПВА и кожи височной области фиксировались в 10% нейтральном формалине, после соответствующей проводки по спиртам, заливались в парафиновые блоки. Срезы толщиной 3-5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, по Ван Гизону. Наряду с общепринятыми гистологическими окрасками применяли окраску по Вейгерту на эластические волокна, использовали ШИК-реакцию на гликопротеиды и окраску по Хэйлу. Кроме того, для оценки толщины слоев сосудистой стенки ПВА произведено ее морфометрическое исследование. Морфометрическое исследование срезов ПВА проводилось методом точечного счета с помощью окулярной стереометрической сетки Г.Г.Авдандилова [1]. Измерения осуществлялись при 10 случайных наложениях сетки на стенку артерии. По числу точек, совпавших с тест-точками судили об объемах полей меди, внутренней эластической мембраны и эндотелия стенки артерии.

## Результаты и обсуждение

При гистологическом исследовании биоптатов ПВА у 98,0% больных с ИА выявлены признаки мезенхимальной дистрофии, это встречалось в 2,2 раза чаще, чем в контроле (44,4%,  $p < 0,0001$ ). Характерными признаками мезенхимальной дистрофии у больных с ИА были (см. табл.1): десквамация эндотелия, набухание клеток эндотелия, пролиферация интимы, интерстициальный отек меди, фрагментация и деструкция внутренней эластической мембраны, структурные изменения в эластических и коллагеновых волокнах в интиме и меди, метахромазия и накопление ШИК- позитивного материала в субэндотелии, интиме и меди (рис.1, 2). Изменения в коллагеновых волокнах характеризовались их набуханием, плазматическим пропитыванием, фрагментацией, реже пролиферацией. В эластических волокнах наблюдалась их фрагментация, набухание, истончение, снижение общего количества (гипоэластоз), реже – увеличение (гиперэластоз) и пролиферация.

При гистологическом исследовании кожи височной области признаки мезенхимальной дистрофии обнаружены у 82,0% больных с ИА и у 27,8% пациентов контроля ( $p = 0,0001$ ). Все выявленные признаки мезенхимальной дистрофии представлены в таблице 2. Одной из отличительных особенностей кожи у больных с ИА было наличие лимфоплазмозитарных инфильтратов. Эти инфильтраты наиболее часто локализовались периваскулярно, в собственно дерме, реже – вокруг волосной сум-

Таблица 1. Маркеры мезенхимальной дистрофии в стенке ПВА у больных с аневризмами в сравнении с контролем

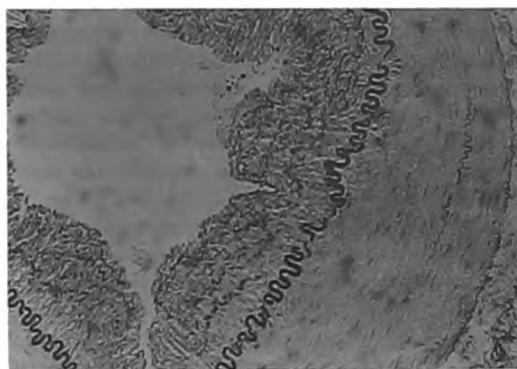
Признаки мезенхимальной дистрофии	Больные с ИА (n=50)	Контроль (n=18)	P
Отсутствие любых признаков дистрофии	1 (2,0%)	10 (55,5%)	0,0000
Наличие тех или иных признаков дистрофии	49 (98,0%)	8 (44,4%)	0,0000
Деструкция внутренней эластической мембраны	13 (26,0%)	0	0,019
Структурные изменения в эластических волокнах в меди	18 (36,0%)	1 (5,5%)	0,016
Метахромазия в интиме	11 (22,0%)	0	0,033
Накопление ШИК-позитивного материала в субэндотелии	20 (40,0%)	1 (5,5%)	0,0085

**Таблица 2. Признаки мезенхимальной дистрофии в коже височной области у больных с аневризмами в сравнении с контролем**

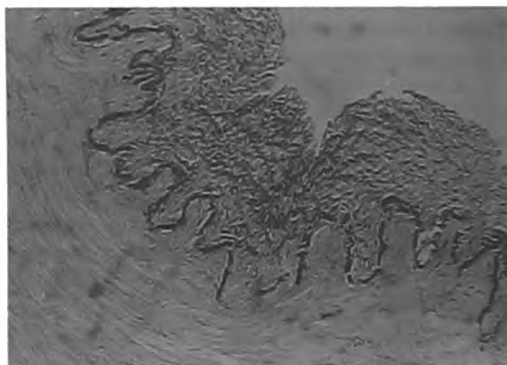
Признаки мезенхимальной дистрофии	Больные с аневризмами (n=50)	Контроль (n=18)	P
Отсутствие любых признаков мезенхимальной дистрофии	9 (18,0%)	13 (72,2%)	0,0001
Наличие тех или иных признаков мезенхимальной дистрофии	41(82,0%)	5 (27,7%)	0,0001
Лимфоплазмощитарные инфильтраты :			
Периваскулярно	19 (38,0%)	2 (11,1%)	0,038
В собственно дерме	16 (32,0%)	0	0,0078
Изменения в эластических волокнах в сосочковом слое дермы	12 (24,0%)	0	0,025
Изменения в коллагеновых волокнах в собственно дерме	12 (24,0%)	0	0,025

ки и салных желез и в сосочковом слое дермы (рис. 3). У многих больных наблюдался интерстициальный отек в дерме. Кроме того, в коже у больных с аневризмами, как и в ПВА, были выявлены различные структурные из-

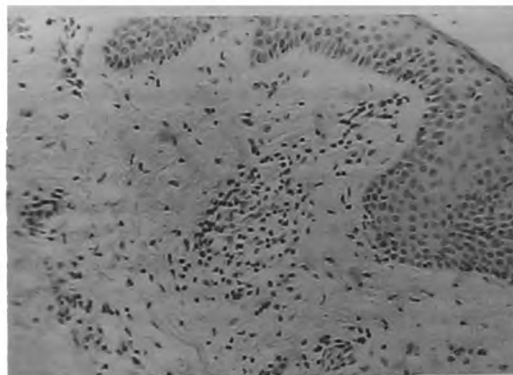
менения в коллагеновых и эластических волокнах, которые локализовались чаще всего в собственно дерме (рис. 4). Изменения в этих волокнах в коже были сходными с ПВА, однако они были более выраженными. Так, в коже



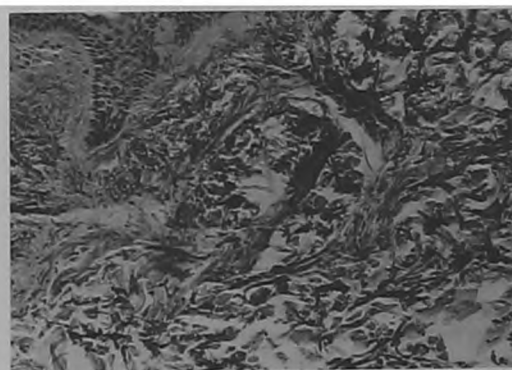
**Рис. 1.** Биоптат ПВА больного М., 39 лет. Диагноз: «Множественные аневризмы». Проплиферация интимы, очаговая фрагментация внутренней эластической мембраны. Окраска по Вейгерту. Ув. x 100.



**Рис. 2.** Биоптат ПВА больного Н., 47 лет. Диагноз: «Аневризма передней мозговой-передней соединительной артерии. Субарахноидальное кровоизлияние». Деструкция внутренней эластической мембраны. Окраска по Вейгерту. Ув. x 100.



**Рис. 3.** Биоптат кожи височной области больного Ж., 50 лет. Диагноз: «Аневризма передней мозговой-передней соединительной артерии. Субарахноидальное кровоизлияние». Периваскулярные лимфоплазмощитарные инфильтраты в дерме. Окраска гематоксилин и эозин. Ув. x 100.



**Рис. 4.** Биоптат кожи височной области больного У., 49 лет. Диагноз: «Аневризма передней мозговой-передней соединительной артерии. Субарахноидальное кровоизлияние». Умеренно выраженный интерстициальный отек в сосочковом слое дермы и в дерме, набухание коллагеновых волокон. Окраска по Вейгерту. Ув. x 100.

Таблица 3. Соотношение объемных долей слоев сосудистой стенки ПВА у больных с интракраниальными аневризмами и в контрольной группе ( $M \pm m$ )

Группа больных	Эндотелий	Внутренняя эластическая мембрана	Медиа
Больные с аневризмами	49,4 ± 5,1	13,49 ± 0,4	37,1 ± 5,2
Контрольная группа	21,35 ± 6,4	10,6 ± 1,0	68,1 ± 7,2
P	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01

чаще, чем в ПВА наблюдалась деструкция и разрушение эластических волокон, а иногда их полное исчезновение в отдельных слоях; в коллагеновых волокнах было более выражено набухание и их фрагментация. Склеротические изменения в коже не были характерны для больных с ИА, они встречались у них также часто, как и в контроле. Фиброз сосочкового слоя дермы наблюдался значительно чаще в контрольной группе. Метахромазия в собственной дерме была также отличительной особенностью у больных с ИА. Различий в накоплении ШИК-позитивного материала в различных участках кожи не выявлено между сравниваемыми группами.

С целью оценки толщины слоев сосудистой стенки ПВА произведены ее морфометрические исследования у 9 больных с аневризмами и у 5 пациентов контрольной группы (см. табл. 3). Проведенные морфометрические исследования ПВА показали достоверные изменения ( $p < 0,01$ ), свидетельствующие об уменьшении объемной доли меди и увеличении объемной доли внутренней эластической мембраны и эндотелия у больных с интракраниальными аневризмами по сравнению с контрольной группой.

Результаты проведенного исследования показали наличие мезенхимальной дистрофии у больных с интракраниальными аневризмами, при этом наибольшие нарушения структуры соединительной ткани отмечены в сосудистой стенке, а не в коже. Так, все за исключением одного больного с ИА имели признаки мезенхимальной дистрофии при исследовании биоптатов ПВА. Кожа у девяти больных с аневризмами имела нормальное гистологическое строение. Большая выраженность мезенхимальной дистрофии в артериальной стенке возможно способствует тому, что мозговые сосуды выступают как *locus minoris resistentia*.

Необходимо также обратить внимание на наличие у больных с аневризмами морфологических подтверждений «слабости» артерий мозга. Во-первых, это – деградация внутренней эластической мембраны, ее фрагментация и деструкция. Поскольку внешняя эластическая мембрана в мозговых артериях отсутствует, внутренняя мембрана служит одним из опорных факторов, препятствующих их растяжению и нарушения в ней снижают протекторные функции артериальной стенки, способствуя образованию выпячивания [18]. L.N.Sekhar и R.C.Heros (1981) полагают, что изменения во внутренней эластической мембране у больных с аневризмами могут быть обусловлены атеросклерозом [17]. Однако наше исследование показало, что у пациентов с множественными анев-

ризмами такие нарушения выражены в большей степени, чем у больных с единичными аневризмами, а у некоторых молодых людей больше, чем у пожилых. Это позволяет предположить, что у больных с аневризмами существует какой-то другой дефект. Поскольку в состав мембраны входят эластические волокна, можно считать, что этот дефект связан с их нарушениями. В этой связи интересно отметить, что у больных с аневризмами как в коже, так и в ПВА, преобладали изменения не в коллагеновых, а в эластических волокнах. Ранее считалось, что дефицит коллагена 3 типа имеет важное значение в развитии аневризм [11, 12, 13]. В настоящее время появилось немало работ, показывающих нарушения в эластине как предрасполагающем факторе развития аневризм [6, 8, 10]. Исследование E.S.Connolly (1997) показали, что деградация эластина у пациентов с аневризмами может быть связана с высоким уровнем эластазы в плазме [8]. Эластин имеет важное значение в обеспечении сопротивления артерий нагрузке. В мозговых артериях он входит в состав интимы, внутренней эластической мембраны, в небольших количествах содержится в меди. С возрастом концентрация эластина в тканях снижается [2]. Однако у больных с аневризмами эти изменения не связаны с возрастом, поскольку средний возраст больных контрольной группы приблизительно соответствовал среднему возрасту контроля. Поэтому наши исследования подтверждают наличие деградации эластических волокон как характерную особенность мезенхимальной дистрофии у больных с ИА и морфологический субстрат «слабости» или дисплазии соединительной ткани.

Следующим подтверждением снижения прочности мозговых артерий у больных с аневризмами служит достоверное уменьшение объемной доли меди у больных с аневризмами по сравнению с контрольной группой по данным морфометрического исследования. Это может быть обусловлено дистрофическими изменениями в медиальной оболочке сосуда.

Хотелось бы обратить внимание еще на одну обнаруженную особенность. У 38% больных с аневризмами в коже были найдены периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты. Эти больные не страдали воспалительными заболеваниями кожи. Большинство их — лица молодого возраста. Мы считаем, что причиной появления таких инфильтратов может быть васкулит. Вовлечение артерий кожи подтверждает системность поражения.

Сопоставляя результаты нашего исследования с результатами исследований других авторов [5, 8], мы обнаружили, что фрагментация и деструкция внутренней эла-

стической мембраны и пролиферация интимы были общими у больных с аневризмами. У некоторых больных с ИА изменения соединительной ткани имели сходство с синдромом Элерса-Данло IV типа, но они были выражены в значительно меньшей степени. Атрофия мышечного слоя, характерная для СЭД отсутствовала. Эти данные соответствуют данным Л.В.Шишкиной и соавторов [ 5 ].

Итак, данные гистологического исследования кожи височной области и ПВА, а также результаты морфометрии свидетельствуют о наличии у больных с аневризмами различной степени выраженности мезенхимальной дистрофии. Правомочно ли судить по этим изменениям о состоянии соединительной ткани во всем организме и в церебральных сосудах, в частности? Соединительная ткань представляет собой комплекс различных белков (коллаген, эластин, фибронектин, фибриллин и др.), которые имеются во всех структурах организма, но их соотношение разное. В связи с этим их нарушения должны носить системный характер. Сходство в строении ПВА и артерий виллизиева круга (они все относятся к мышечно-эластическому типу) позволяет судить по изменениям в

структуре стенки ПВА о подобных нарушениях в церебральных артериях.

## Выводы

Проведенное исследование подтверждает наличие мезенхимальной дистрофии в стенке поверхностной височной артерии и коже у больных с артериальными аневризмами головного мозга, что является одним из субстратов морфологической "слабости" стенки артерий и может иметь важное значение в развитии аневризм. ■

*Лебедева Е.Р., ГОУ ВПО УГМА, г. Екатеринбург;  
Медведева С.Ю., лаборатория морфологии института иммунологии и физиологии УРО РАН, г. Екатеринбург;  
Сакович В.П., ГОУ ВПО УГМА, г. Екатеринбург; Колотвинов В.С., Служба нейрохирургии и неврологии МАУ ГKB №40, г. Екатеринбург; Герасимов М.В., Уральский межобластной нейрохирургический центр имени проф. Д.Г. Шефера, г. Екатеринбург; Лазарев А.Ю., Уральский межобластной нейрохирургический центр имени проф. Д.Г. Шефера, г. Екатеринбург*

## Литература:

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство для врачей. М.: Медицина; 1990.
2. Годлевская М.А., Пуриных И.Ж. Возрастные изменения механических свойств мозговых артерий. *Вопр. Нейрохирургии* 1976; 1: 30-36.
3. Лебедева Е.Р., Сакович В.П., Медведева С.Ю. Оценка системной дисплазии соединительной ткани у больных с интракраниальными аневризмами. *Нейрохирургия* 2002; 1: 19-23.
4. Медведев Ю.А., Берснев В.П., Забродская Ю.М. О сегментарном строении артериального круга большого мозга, сочленениях в нем и ранее неизвестной болезни этих сочленений. *Нейрохирургия* 1998; 2: 9-17.
5. Шишкина Л.В., Лазарев В.А., Мещерякова А.В., Принцева О.Ю. Патология соединительной ткани у больных с аневризмами головного мозга (синдром Элерса-Данло). *Арх. патол.* 1993; 4: 16-20.
6. Baker C.J., Fiore A., Connolly E.S.Jr., Baker K.Z., Solomon R.A. Serum elastase and alpha-1-antitrypsin levels in patients with ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 1995; 37: 56 - 62.
7. Berg H.W.M., Bijlsma J.B., Pires J.A.V., Ludwig J.W., Heiden C.H., Tulleken C.A.F., Willems J. Familial association of intracranial aneurysms and multiple congenital anomalies. *Arch. Neurol.* 1986; 43: 30 - 33.
8. Connolly E.S., Fiore A.J., Winfree C.J., Prestigiacomo C.J., Goldman J.E., Solomon R.A. Elastin degradation in the superficial temporal arteries of patients with intracranial aneurysms reflects changes in plasma elastase. *Neurosurgery* 1997; 40: 903 - 909.
9. Grond-Ginsbach C, Schnippering H, Hausser I, Weber R, Werner I, Steiner HH, Luttgen N, Busse O, Grau A, Brandt T. Ultrastructural connective tissue aberrations in patients with intracranial aneurysms. *Stroke* 2002; 33: 2192-2196.
10. Miskolczi L., Guterman L.R., Flaherty J.D., Hopkins L.N. Saccular aneurysm induction by elastase digestion on the arterial wall: a new animal model // *Neurosurgery* 1998; 43: 595 - 601.
11. Neil-Dwyer G., Bartlett J.R., Nicholls A.C., Narcisi P., Pope F.M. Collagen deficiency and ruptured cerebral aneurysms. *J. Neurosurg.* 1983; 59: 16 - 20.
12. Ostergaard J.R., Oxlund H. Collagen type III deficiency in patients with rupture of intracranial saccular aneurysms. *J. Neurosurg.* 1987; 67: 690 - 696.
13. Pope F.M., Narcisi P., Neil-Dwyer G. et al. Some patients with cerebral aneurysms are deficient in type III collagen. *Lancet* 1981; 8227: 973 - 975.
14. Ruigrok Y.M., Rinkel G.J., van't Slot R., Wolfs M., Tang S., Wijmenga C. Evidence in favor of the contribution of genes involved in the maintenance of the extracellular matrix of the arterial wall to the development of intracranial aneurysms. *Hum Mol Genet.* 2006; 15: 3361-3368.
15. Schievink W.I., Michels V.V., Piepgras D.G. Neurovascular manifestation of heritable connective tissue disorders. A review. *Stroke* 1994; 25: 889 - 903.
16. Schievink W.I., Parisi J.E., Piepgras D.G., Michels V.V. Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study. *Neurosurgery* 1997; 41: 866 - 871.
17. Sekhar L.N., Heros R.C. Origin, growth and rupture of saccular aneurysms: a review. *Neurosurgery* 1981; 8: 248 - 260.
18. Zhang B, Fugleholm K, Day L.B., Ye S, Weller R.O., Day I.N. Molecular pathogenesis of subarachnoid haemorrhage. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003; 35: 1341-1360.