

**ПАТОИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ
КОРРЕЛЯЦИИ ПРИ СИРИНГОМИЕЛИИ И ПЕРВЫЙ ОПЫТ
КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
СИРИНГОНЕЙРОТРАНСПЛАНТАЦИИ
(клинико-экспериментальное исследование)**

*М.Д. Благодатский, С.Н. Ларионов, М.А. Валиулин,
А.А. Суфианов, Ю.А. Александров*

(Курс нейрохирургии — зав. М.Д. Благодатский,
Иркутский государственный медицинский институт)

Резюме. Представлены результаты хирургического лечения 72 больных синрингомиелией. Одиннадцать пациентов оперированы с использованием трансплантации эмбриональной нервной ткани. Изучены показатели гуморального иммунитета сыворотки крови, кистозной и цереброспинальной жидкости у 22 больных и патоморфологические изменения в оболочках спинного мозга 28 пациентов, а также представлены результаты иммуноморфологических и гистохимических исследований у 30 кроликов с экспериментальной синрингомиелией. Обсуждаются механизмы патогенеза синрингомиелии, перспективные методы коррекции морфологических и функциональных дефектов нервной ткани.

Лечение синрингомиелии, несмотря на использование различных консервативных и хирургических методов, все еще остается недостаточно эффективным, и в 60—70% случаев заболевание приводит к инвалидизации лиц зрелого возраста [1, 10]. Гидродинамическая теория Гарднера (1957), получившая клиническое и экспериментальное подтверждение в работах других авторов [2, 3, 6, 7, 8], дала новое объяснение патогенетической связи интрамедуллярных полостей с врожденными и приобретенными пороками заднего мозга. Однако она не смогла объяснить многие факты, наблюдаемые в клинике синрингомиелии, и прежде всего иммунные, гормональные и обменные расстройства. Между тем представленные в литературе данные по этим изменениям дают основания считать их важными звеньями патогенеза синрингомиелии [1, 4, 5], которые необходимо учитывать при определении лечебной тактики.

Целью нашего исследования явилось изучение патоморфологических изменений в спинном мозге и его оболочках, сопровождающих ликвородинамические нарушения, а также динамики содержания иммуноглобулинов в спинномозговой и кистозной жидкости в зависимости от стадии и степени активности патологического процесса

Материалы и методы

В основу настоящего сообщения положен личный 13-летний опыт реконструктивных опе-

раций на краниовертебральном переходе и дренирующих операций на кисте у 72 больных синрингомиелией в возрасте от 15 до 52 лет и моделирования синрингомиелии у 30 кроликов. Одиннадцать пациентов оперированы с применением трансплантации кратковременно культивированной эмбриональной ткани спинного мозга в интрамедуллярную полость.

Диагноз основывался на данных клинико-неврологических проявлений заболевания, КТ- и ЯМР-томографии, интраоперационной или чрезкожной пункции кисты и ее контрастирования и во всех случаях верифицирован на операции.

У 22 оперированных больных исследовано содержание иммуноглобулинов А, G и М в пробах сыворотки крови, кистозной и спинномозговой жидкости по методу Манчини [9]. Твердая мозговая и паутинная оболочки, взятые во время операции на краниовертебральном переходе у 28 больных синрингомиелией, исследованы методом светооптической микроскопии. На пленчатых препаратах паутинной оболочки произведено иммуноморфологическое исследование с использованием антител против иммуноглобулинов человека, меченных пероксидазой или коллоидным золотом.

Экспериментальная синрингомиелия индуцирована введением 0,5 мл взвеси стерильного 25%-ного раствора каолина в большую затылочную цистерну мозга кролика. Макро- и микроскопически исследованы головной и спинной мозг, корешки черепных и спинномозговых нервов, мозговые оболочки. Окраска срезов производилась по стандартным методикам; использовались прямой иммунофлуоресцентный и прямой иммунопероксидазный методы с применением сыворотки против иммуноглобулинов кроликов, гистохимические методики.

Результаты исследования

Экспериментальные данные. Морфологические исследования в различные сроки после введения каолина в затылочную цистерну мозга выявили следующую динамику изменений. Через 1 месяц эксперимента на поперечных срезах спинного мозга выявлено значительное расширение центрального канала спинного мозга — гидромиелия. С увеличением длительности эксперимента в спинном мозге

выявлялось расширение центрального канала и дополнительные полости в сером веществе, которые прослеживались от уровня задвижки до терминальной нити. Чаще полости обнаруживались в задних рогах, иногда они были множественными, часть их сообщалась с центральным каналом спинного мозга через разрывы эпэндимы. У подопытных животных выявлены многочисленные клеточные инфильтраты активированной микроглии в спинном мозге и его оболочках, нейронофагия, сочетающиеся с очагом миелолизисом. Край вновь образующихся полостей был представлен спонгиозной отечной тканью. К 5—6 месяцам край полости уплотнялся, ограничивался разрастающимися клетками глии.

При исследовании материала по методу Марки выявлено, что через 4—6 месяцев эксперимента обнаруживаются дегенеративные изменения в миелиновых нервных волокнах, преимущественно во входной зоне задних корешков, соответственно проводникам болевой и температурной чувствительности афферентных нейронов I (A), II (C), V (A) и X (A) слоев, а также асимметрично и сегментарно в пирамидных трактах и бульбоспинальных путях вентральной локализации.

При иммуноморфологическом исследовании обнаружено, что в нервной ткани по краю формирующейся полости, а также на мягкой мозговой оболочке происходит фиксация антител против иммуноглобулинов кролика, меченых пероксидазой и ФИТЦ. Более того, при увеличении срока эксперимента до 4 месяцев маркер выявлялся во входной зоне задних корешков, в продолговатом мозге с концентрацией в участках дегенерации миелиновых волокон.

У всех подопытных животных обнаружено значительное расширение желудочковой системы.

Клинические данные. Результаты хирургического лечения больных синрингомиелией оценивали с использованием следующих унифицированных критериев: степень спинальных нарушений (мышечная сила, пирамидная недостаточность, амиотрофия), зона диссоциированных расстройств чувствительности, характер стволовых и мозжечково-бульбарных расстройств, выраженность болевого синдрома. После проведенных реконструктивных операций на краниовертебральном переходе состояние улучшилось у 35 больных, стабилизация заболевания достигнута у 20 и ухудшение констатировано у 4 пациентов. В раннем послеоперационном периоде умерло 2 пациента, у которых шейногрудная форма синрингомиелии сочеталась с синрингобульбией. Причинами летальных исходов послужили в одном случае кровоизлияние в ствол мозга, в другом обструктивная бронхопневмония. Наблюдение за больными в течение 5 лет и более показало, что полученный эффект у большинства больных стойкий, однако у 5 больных констатировано ухудшение в течении заболевания, что послужило основанием к повторным операциям у трех.

Результаты хирургического лечения 11 больных с применением трансплантации эмбриональной нервной ткани в интрамедуллярную полость (синрингонеуротрансплантация) прослежены в течение 2—3 лет. Улучшение состояния с регрессом неврологической симптоматики достигнуто у 8 пациентов, стабилизация процесса у 2, ухудшение у 1 больного.

Исследованные показатели гуморального иммунитета демонстрировали значительное увеличение уровня иммуноглобулинов в кистозной жидкости по сравнению с ликвором у 16 из 22 больных. Результаты исследования иммуноглобулинов сыворотки крови, кистозной и спинномозговой жидкости представлены в таблице 1.

Таблица 1
Содержание иммуноглобулинов сыворотки крови, спинномозговой и кистозной жидкости больных синрингомиелией

Материал	Ig A	Ig G	Ig M
Сыворотка крови	1,34±0,15	8,95 ± 0,7	0,6±0,29
Спинномозговая жидкость	0,51±0,12	2,45±0,28	0,29±0,1
Кистозная жидкость	0,57±0,15	3,95±0,25	0,54±0,11

Анализ полученных результатов показывает, что при небольшой длительности заболевания у больных в возрасте до 35 лет содержание Ig G в сыворотке крови (9,98±0,78) было выше (0,01<P<0,1), чем у пациентов более старшего возраста (6,21±0,63). Кроме того, на ранних стадиях заболевания (до 5 лет) в спинномозговой жидкости в 7 случаях обнаружен Ig M при увеличении уровня Ig G в кистозной жидкости по сравнению с ликвором. Сравнительный анализ уровня иммуноглобулинов в кистозной и спинномозговой жидкостях этих больных показывает, что содержание Ig G в жидкости кисты значительно выше, чем в ликворе (0,001<P<0,01). В меньшем числе случаев это отмечено в отношении Ig M. Иммуноглобулины A менее подвержены изменениям в течение заболевания, тем не менее при длительности заболевания более 10 лет отмечена тенденция увеличения их в жидкости кисты.

Исследование операционного материала — твердой и паутинной мозговых оболочек — показало, что патоморфологические изменения неоднородны. На ранних стадиях заболевания в оболочках выявляются очаговые клеточные инфильтраты с преобладанием лимфоцитов и наличием отдельных плазматических клеток при слабо выраженных фибропластических процессах. С увеличением длительности заболевания начинают преобладать склеротические изменения. С помощью прямого иммунопероксидазного метода на препаратах паутинной оболочки этих больных удалось обнаружить антитела против иммуноглобулина G человека в ликвороносных пространствах. Элементы мозаичности морфологических изменений, наблюдаемые при изучении биопсийного мате-

риала оболочек спинного мозга оперированных больных не противоречат тому, чтобы заключить об их сходстве с экспериментальными данными.

Обсуждение полученных результатов

Полученные результаты клинического и экспериментального исследования свидетельствуют, что патологический процесс, возникающий в спинном мозге и его оболочках, в том и другом случаях является результатом сложных механизмов кистообразования вследствие врожденных или приобретенных нарушений ликвородинамики на уровне выходных отверстий IV желудочка при аномалиях заднего мозга, опухолях, травмах и хроническом пахименингите в области краниовертебрального сочленения. Морфология интрамедуллярного полостеобразования многокомпонентна и включает дегенеративно-дистрофические, реактивно-воспалительные и иммунные нарушения, отражающие соответствующие патофизиологические звенья патогенеза синингомиелии. Результаты иммуногистохимических исследований свидетельствуют, что интрамедуллярные полости в своем формировании проходят четко разграниченные стадии гидромиелии и синингомиелии, отражающие и совпадающие с разными этапами заболевания. Эти состояния отличаются не только морфологически, но и механизмами патогенеза. В формировании кисты, лишенной эпендимной выстилки, важное место занимают иммунные расстройства. Это принципиальное положение, подтвержденное иммуноромфологическими исследованиями и изменениями гуморального иммунитета в клинике и эксперименте существенно дополняет гидродинамическую концепцию патогенеза синингомиелии [2, 3].

Выявленные нарушения гуморального иммунитета требуют дифференцированного подхода при определении тактики лечения больных синингомиелией на различных этапах заболевания, нового взгляда на традиционные и широко применяемые лечебные комплексы. В частности, объяснение клинического эффекта рентгенотерапии мы видим в ее иммуносупрессивном воздействии на систему иммунного ответа.

С учетом вышеизложенного можно выделить две принципиально различные формы синингомиелии: 1) сообщающаяся — синингомиелия, сочетающаяся с пороками краниовертебрального перехода, и 2) несообщающаяся — первичная спинальная синингомиелия. В зависимости от отношения полости к центральному каналу спинного мозга можно выделить облигатную форму — гидромиелию, предшествующая сообщающейся синингомиелией. То есть для синингомиелии, сочетающейся с аномалиями заднего мозга облигатными формами являются врожденные и приобретенные пороки краниовертебрального перехода, сочетающиеся с гидромиелией. Раннее выявление этих пороков и определение прогрессирования гидромиелии является одним из важных критериев

для определения показаний выполнения реконструктивных операций на краниовертебральном переходе как эффективного и наиболее радикального средства предупреждения возникновения синингомиелии.

У больных синингомиелией, сочетающейся с пороками краниовертебрального перехода, реконструктивные операции позволяют устранить наружную компрессию ствола мозга и верхних шейных сегментов спинного мозга миндалинами мозжечка, восстановить нормальную ликвороциркуляцию через выходные отверстия IV желудочка. Кроме того, костно-дуральная декомпрессия, дополненная тампонадой входа в центральный канал на уровне задвижки, устраняет воздействие пульсовой волны на интрамедуллярную полость и позволяет разорвать порочный круг механизмов, формирующих интрамедуллярную полость.

И все же лечение больных синингомиелией остается сложной проблемой, многие разделы которой остаются нерешенными до сих пор. В 30—40% случаев, несмотря на проведение хирургического лечения и коллапс интрамедуллярной полости, подтвержденный данными КТ, ЯМР или нейросонографии, заболевание продолжает прогрессировать. Объяснение этому факту мы видим в морфологическом дефекте нервной ткани и необратимых структурных изменениях спинного мозга. Наиболее перспективным методом коррекции морфологических и функциональных дефектов при синингомиелии является, по нашему мнению, трансплантация эмбриональной нервной ткани спинного мозга в интрамедуллярную полость — сининго-нейротрансплантация.

Таким образом, патоморфология полостеобразования многокомпонентна и включает реактивно-воспалительные, дегенеративно-дистрофические и иммунные нарушения, представляющие звенья сложного патогенеза синингомиелии. Показатели гуморального иммунитета цереброспинальной и кистозной жидкости отражают активность и глубину процесса полостеобразования и могут быть использованы для оценки динамики заболевания и эффективности проводимого лечения. Результаты первого клинического опыта по использованию сининго-нейротрансплантации в комплексе хирургического лечения синингомиелии позволяют считать предложенный метод перспективным направлением современной восстановительной нейрохирургии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова Н.А., Валикова Н.В., Кучаева Г.А. Синингомиелия. — М., 1989.
2. Благодатский М.Д., Ларионов С.Н., Манохин П.А., Солодун Ю.В. // Арх. патологии. — 1990. — № 12. — С. 46—50.
3. Благодатский М.Д., Ларионов С.Н., Шантуров В.А. // Вопр. нейрохирургии. — 1993. — № 2. — С. 8—10.
4. Заруди Ж.Х. Поглощительная функция системы мононуклеарных фагоцитов у больных синингомиелией: Автореф. дис...канд.мед.наук. — Казань, 1984.
5. Магжанов Р. В. Характеристика функционального состава белка и активности некоторых ферментов цереброспинальной жидкости и сыворотки крови у больных синингомиелией: Автореф. дис...канд.мед.наук. — Уфа, 1973.
6. Batzdorf U. Syringomyelia: Current Concepts in Diagnosis and treatment. — Williams & Wilkins, 1991.

7. Hankinson J. // Modern Trends Neurol. — 1970. — Vol. 5. — P. 127—151. 8. Gardner M.J., Abdullah A.F., McCormack L.J. // Ibid. — 1957. — Vol. 14. — P. 591—607. 9. Mancini G., Nash D.R., Heremans J.F. // Immunochimistry. — 1970. — Vol. 7. — P. 261—264. 10. Schliep G. Syringomyelia and syringobulbia // Handbook of clinical Neurology, 1978. — P. 255—327.

SUMMARY

The paper presents the outcome of surgical treatment of 72 patients with progressive syringomyelia-Eleven

patients were operated using transplantation of embryonal nervous tissue into the intramedullary cavity.

The results of humoral immunity investigation in 22 patients with syringomyelia, as well results of immunomorphological and histochemical observation in thirty rabbits with experimental syringomyelia are presented. Mechanisms on pathomorphology of syringomyelia and perspective methods of correction of morphological and functional defects of nervous tissue are discussed.

С КУПЕРТ А.Ф., СОЛОДУН Ю.В., 1994

УДК 618.143—002.443

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ПСЕВДОЭРОЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

А.Ф. Куперт, Ю.В. Солодун

(Иркутский государственный медицинский институт)

Резюме. В публикации представлены клинические данные, на основании которых можно предположить о дисгормональной природе псевдоэрозий шейки матки. Одновременно изучены местные реактивные проявления как свидетельство «контроля» за тканевой ситуацией. С помощью оценки митотической активности эпителия продемонстрирована связь процессов пролиферации с повышением митотической активности призматического эпителия в случаях прогрессирующего эндоцервикоза. На основании полученных данных сделано предположение о дисгормональной природе образования псевдоэрозий шейки матки и необходимости включения в комплексную терапию псевдоэрозий гормономоделирующую терапию.

Проблема лечения железистых псевдоэрозий (эндоцервикозов) в гинекологической практике до сих пор остается актуальной ввиду высокой частоты осложнений и рецидивов заболевания даже после, казалось бы, радикальных методов лечения и вызывает необходимость более глубокого осмысления теоретических аспектов и практического применения накопленных в этой области знаний. Вместе с тем, возможность их лечения остается неисчерпаемой, как неисчерпаем весь спектр проявлений, сопровождающих процессы железистой псевдоэрозии в наиболее уязвимой зоне на влажной порции шейки матки. В этой связи более глубокое изучение морфологических проявлений с позиции современного понимания тканевой защиты, компенсаторно-приспособительных механизмов, гормонального воздействия открывают новые представления и создают предпосылки для пересмотра некоторых подходов к традиционным методам лечения. В настоящее время вновь поднят вопрос о гистобластической потенции цилиндрического эпителия шейки матки, исходя из новых данных о роли белковых факторов клеточного матрикса [4]. Дискутируется

проблема возникновения злокачественных внутрижелезистых и шейечных интраэпителиальных новообразований на фоне диспластических проявлений со стороны активного эпителия при пролиферативных, регенераторных процессах, сопровождающих заживление эрозий [3].

В предыдущих исследованиях нами обсуждался аспект иммуноморфологических проявлений при различных вариантах и выраженности регенераторных процессов при заживлении эрозий на этапах санации [1]. В частности, было показано, что эндоцервикоз стационарного, и особенно пролиферирующего, типа сопровождается местной иммунной реакцией, преимущественно по Т-зависимому типу [2]. Хорошо известно, что тканевое окружение эктопированных желез при эндоцервикозах представлено гистиоцитами и полинуклеарами и клеточный пейзаж этого микроокружения связан со степенью диспластических проявлений в эктоцервиксе. Другая точка зрения адресуется в сторону воздействия половых гормонов, из которых более активная роль принадлежит экстрогенам. Патологам хорошо известно, что при определенных условиях слизистая шейки и тела матки может быть покрыта плоским эпителием. Генез его рассматривается по-разному, но почти все авторы ссылаются на провоцирующий фактор-эндоцервикозы, которые не без основания относят к онкопотенцирующим состояниям. Это подтверждено работами Cige F. (1989), который, используя цитраферную съемку, показал, что клеточная пролиферация и формирующиеся дисплазии в шейечном эпителии могут быть довольно объективно оценены с помощью теста-митотической активности, этому способствует оценка содержания ДНК в ядерных структурах [5]. В частности, накопление ДНК отражает высокую потенцию митотической активности и предопределяет развитие метапластических процессов, что подтверждается цитометрическими методами.