

Слука Борис Александрович, Стринкевич Андрей Леонидович
**МОРФОЛОГИЯ НЕЙРОНОВ ВЕРХНИХ ГРУДНЫХ СИМПАТИЧЕСКИХ
ГАНГЛИЕВ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ РЕЙНО**

Изменение вегетативного тонуса, имеющее место при болезни Рейно, приводит к изменению структуры нейронов в симпатических ганглиях. Изучены характер и особенности нейронных перестроек при данном заболевании. Установлено, что преобладающим типом дегенеративных изменений нейронов является их сморщивание. Доказана прогрессирующая дегенерация и последующая гибель нервных клеток при нарастании тяжести заболевания. Отмечается уменьшение гемодинамического эффекта симпатэктомии при выраженных дегенеративных изменениях в симпатических ганглиях пациентов с болезнью Рейно. Ключевые слова: болезнь Рейно, симпатические ганглии, дегенерация нейронов, терапевтический эффект симпатэктомии.

B.A.Sluka, A.L.Strinkevich

Morphology of Upper Chest Sympathetic Ganglion Neurons in Patients with Raynaud Disease

Belarusian State Medical University

The infringement vegetative tone at Raynaud's disease damages frame of neurones in sympathetic ganglions. We have studied character and distinctive features of neuronic infringements at the given disease. The reduction of the sizes of neurones there is a prevailing type of degenerative infringements. Intensifying the degenerative and subsequent destruction of neurones is proved at grew progressively worse of disease. Hemodynamic effect of sympathectomy at Raynaud's disease is minimal at the expressed degeneration of neurones in sympathetic ganglions. Key words: Raynaud's disease, sympathetic ganglions, degeneration of neurones, therapeutic effect of sympathectomy.

Симпатические ганглии представляют собой периферические центры интеграции афферентных и эфферентных вегетативных сигналов [2, 4]. Изменение характера импульсов, проходящих через ганглий, отражается на функциональной активности нейронов, а при длительном воздействии вызывает различимые даже на светооптическом уровне изменения гистоархитектоники клеток [9].

Качественные и количественные параметры морфологических изменений в ганглиях определяются характером основного заболевания [8]. Так, при крупозной пневмонии в верхних грудных симпатических ганглиях наблюдаются преимущественно изменения по типу "первичного раздражения" и "ретроградной дегенерации" (набухание тела нейрона, хроматолиз, сдвиг ядра на периферию, распад нейрофибрилл). При гипертонической болезни преобладают изменения по типу сморщивания (уменьшение размера нервных клеток, угловатая форма, интенсивное прокрашивание базофильного вещества, уменьшение размеров и гиперхроматоз ядер) [3, 5, 8].

Вегетативная дисрегуляция, являющаяся основным фактором этиопатогенеза болезни Рейно, равно как и имеющая место при данном заболевании ишемия дистальных отделов конечностей, безусловно, оказывают существенное влияние

на структуру симпатических нейронов. Данные о морфологических перестройках в симпатических ганглиях при болезни Рейно приводились в литературе и ранее [1]. Однако характер нарушений, степень поражения ганглиев, динамика изменений в зависимости от тяжести заболевания, морфометрические параметры измененных и неизмененных нейроцитов, а также влияние поврежденных структур на эффективность лечения болезни Рейно остаются нераскрытыми.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены основные качественные и количественные параметры симпатических нейронов II - IV грудных симпатических ганглиев у 33-х пациентов с болезнью Рейно (средний возраст - $26,7 \pm 1,8$ года). Участок симпатического ствола иссекали во время видеоторакоскопической верхней грудной симпатэктомии, фиксировали в 10% растворе формалина, парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином и по Нисслю. Структуру симпатических ганглиев изучали на светооптическом уровне при различных увеличениях.

Качественную оценку изменений проводили, классифицируя нейроны ганглиев на три популяции в зависимости от выраженности и обратимости изменений их структуры: неизмененные, реактивно и компенсаторно измененные, дегенерирующие [7]. Диагностические признаки, выявляемые на светооптическом уровне и позволяющие классифицировать исследуемые клетки, представлены в таблице 1. Используя анализатор изображения "Биоскан", регистрировали следующие количественные параметры: плотность нейронов на срезе ганглия, процентное распределение нейронов по 3-м субпопуляциям и расчет их количества на 1 мм^2 , полученные при морфометрии нейронов данные, обработанные методами вариационной статистики с помощью программы "Morpholog".

Диагностические критерии качественных изменений нейронов (световая микроскопия)

Норма	Компенсаторные изменения	Дегенеративные изменения
<i>Форма и контуры клеток</i>		
Круглая или овальная форма. Четкие ровные контуры. Перикарион нейрона полностью заполняет глиальную капсулу. Реакция нейроглии не выражена.	Овальная форма с незначительным просветлением между телом нейрона и его капсулой. Четкие контуры нейрона с незначительными неровностями. Умеренная степень набухания нейрона, полностью заполняющего капсулу. Выраженная реакция нейроглии.	Деформация нейрона. Резкая неровность, неясность и размытость контуров нейронов. Сморщивание нейрона с образованием значительных пустот между перикарионом и его капсулой; распад нейрона.
<i>Структура цитоплазмы</i>		
Мелкозернистый характер цитоплазмы, ее равномерное прокрашивание.	Центральный хроматоз. Умеренный диффузный хроматоз при набухании нейрона, слабое прокрашивание цитоплазмы. Мелкие единичные вакуоли по периферии нейрона.	Тотальный хроматоз, выраженное просветление цитоплазмы. Гиперхроматоз цитоплазмы. Вакуолизация цитоплазмы.
<i>Структура ядра</i>		
Центральное или несколько экцентричное положение ядра. Круглая форма, четкие контуры ядра. Четкая визуализация ядрышек.	Сдвиг ядра на периферию, увеличение базофилии кариолеммы. Ядро правильной округлой или овальной формы, без тяжелых изменений. Увеличение количества ядрышек со сдвигом их на периферию ядра, возможное их отсутствие.	Периферическое положение ядра. Гиперхроматоз ядра; деформация, пикноз, лизис или распад ядра, тени ядра. Ядрышки не визуализируются.

Для морфометрического исследования из трех удаленных ганглиев выбирали тот, в котором изменения структуры нейронов были наиболее выражены. С целью изучения масштабов поражения ганглиев симпатической цепочки у 18 пациентов этой же группы дополнительно была исследована структура ганглиев с наименее выраженными изменениями.

Взаимосвязь между структурой симпатических нейронов и клиникой болезни Рейно оценивали, сопоставляя изменения в ганглиях при различных стадиях заболевания и различном гемодинамическом эффекте симпатэктомии. При этом стадию заболевания устанавливали на основании клинических признаков (II-я стадия – цианоз, похолодание, гипергидроз и отек кистей, боль и парестезии в них при отогревании; III-я стадия - наличие у пациента трофических изменений на коже кистей: язвы, трещины, некроз), а гемодинамический эффект симпатэктомии оценивали по динамике реографического индекса (ДРИ) после оперативного вмешательства.

В качестве контроля исследовались симпатические ганглии, взятые на трупном материале не позднее 12-ти часов после наступления смерти. Критерием для отбора материала являлось отсутствие у трупа трофических изменений на верхних конечностях (оценивалось визуально), а так же отсутствие (по

результатам вскрытия) хронических заболеваний органов грудной полости. Фиксация материала и приготовление срезов осуществлялось по стандартной методике [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Проведенные исследования показывают, что структура симпатических ганглиев пациентов с болезнью Рейно значительно отличается от нормы. Если общее количество нейроцитов на 1 мм² среза ганглия в основной и контрольной группах практически идентично (310,0±9,2 у пациентов с болезнью Рейно и 319,5±21,6 в контроле, P>0,05), то в распределении клеток по субпопуляциям имеются существенные различия (Рис. 1). Так, количество неизмененных нейронов при болезни Рейно в сравнении с показателями контрольной группы существенно ниже (27,5±3,5 при болезни Рейно и 200,9±16,5 в контроле), а дегенерирующих – выше (226,1±10,7 и 59,6±17,1 соответственно) (в обоих случаях P<0,05).

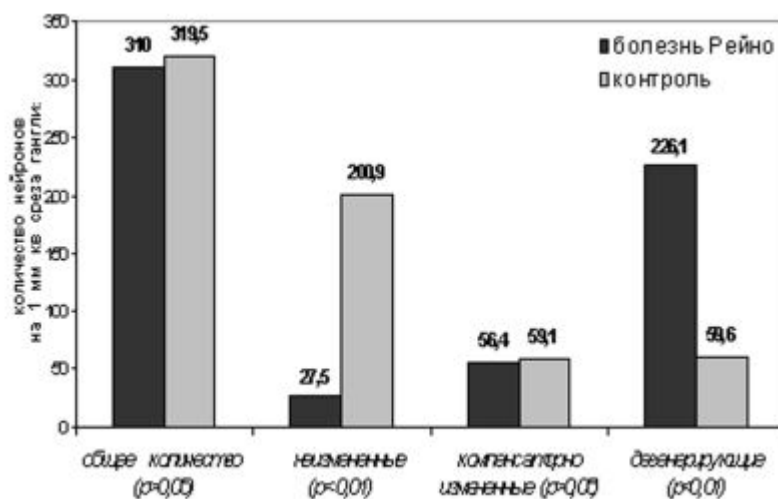


Рис.1 Нейронный состав симпатических ганглиев при болезни Рейно и в контроле

Качественный анализ клеточного состава симпатических ганглиев показывает, что преобладающим типом дегенеративных изменений является сморщивание нейронов (77,9±1,5% от количества дегенерирующих клеток; 56,9±2,4% от общего количества клеток), характеризующихся уменьшением размеров и деформацией контуров, интенсивным прокрашиванием цитоплазмы, деформацией и гиперхроматозом ядер (Рис. 2, а). Значительно реже встречались выраженная вакуолизация цитоплазмы, распад нейронов (Рис. 2, б). Компенсаторные изменения чаще проявляются увеличением клеточных размеров (набуханием) (Рис. 2, в). Неизмененные же нейроны пациентов с болезнью Рейно имеют типичное строение (Рис. 2, г).

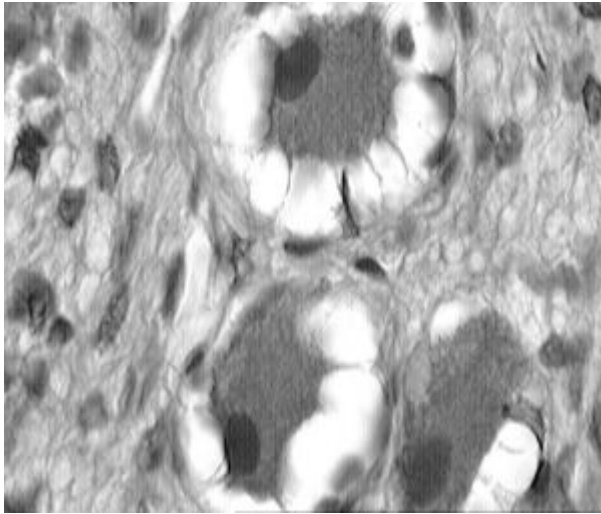
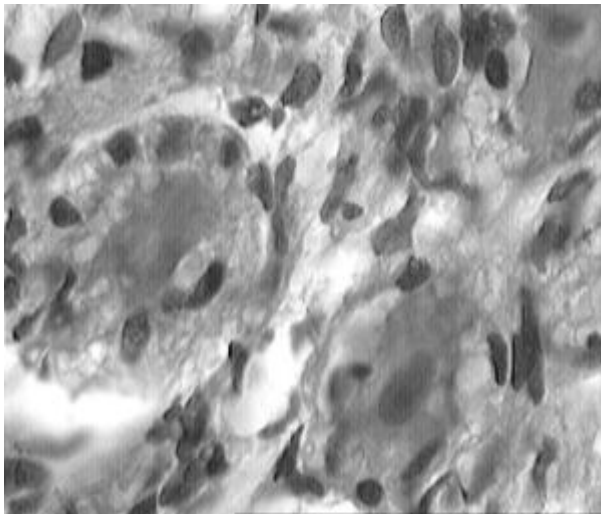
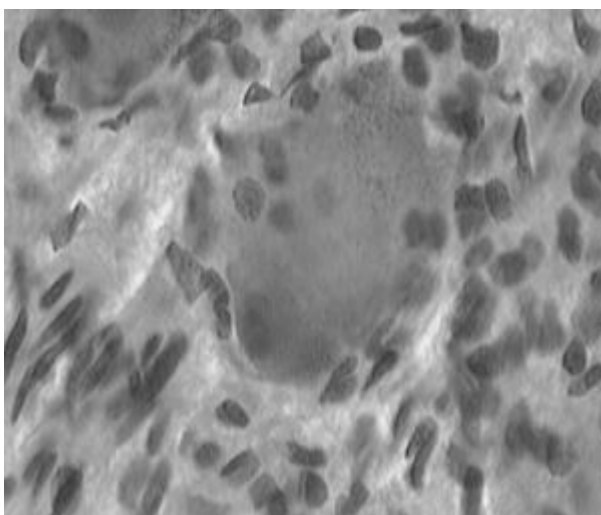


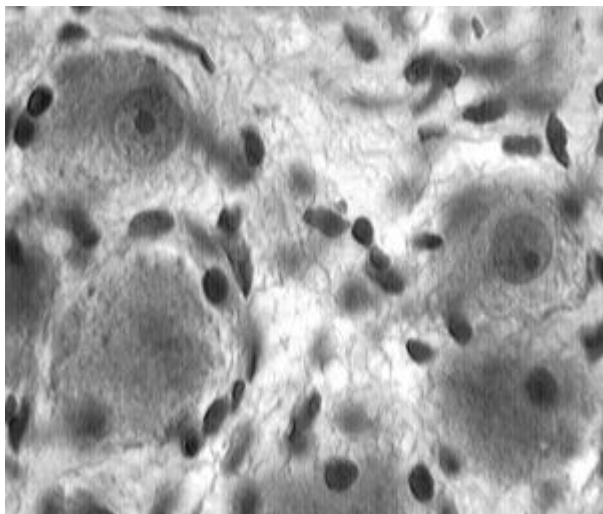
Рис.2. Основные типы структурных изменений нейронов в симпатических ганглиях пациентов болезнью Рейно
а) дегенерация нейронов по типу сморщивания



б) дегенерация нейронов с их вакуолизацией и распадом



в) компенсаторные изменения в нейроне (набухание)



г) неизменные нейроны

Существенно различались и основные морфометрические параметры симпатических нейронов при различной степени нарушения их структуры (таблица 2). Так, с нарастанием тяжести изменений уменьшается площадь ядра (с $78,6 \pm 1,6$ мкм² у неизмененных нейронов до $75,1 \pm 1,7$ мкм² у компенсаторно измененных и $49,5 \pm 0,95$ мкм² у дегенерирующих ($P < 0,01$)), ядро становится более удлинненным (фактор формы снижается с $0,95 \pm 0,002$ у нормальных нейронов до $0,92 \pm 0,003$ у компенсаторно измененных и $0,89 \pm 0,005$ у дегенерирующих ($P < 0,01$)). Ядерно-цитоплазматическое соотношение изменяется с $0,19 \pm 0,004$ у неизмененных клеток до $0,12 \pm 0,003$ у компенсаторно измененных (увеличение объема цитоплазмы при незначительном снижении площади ядра) и $0,15 \pm 0,003$ у дегенерирующих (резкое уменьшение размеров цитоплазмы (сморщивание) ($P < 0,01$)). Аналогичная динамика показателей сохраняется и в контрольной группе, однако в данном материале все показатели несколько выше (в среднем на $11,9 \pm 3,5\%$) ($P < 0,01$).

Морфометрические параметры симпатических нейронов у пациентов с болезнью Рейно и в контрольной группе

Субпопуляции нейронов		Болезнь Рейно			Контроль		
		Площадь ядра (мм ²)	Фактор Формы ядра	Ядерно-цитоплазматическое отношение	Площадь ядра (мм ²)	Фактор Формы ядра	Ядерно-цитоплазматическое отношение
Неизменные (1)	Величина показателя	78,6±1,6	0,95±0,002	0,19±0,004	101,0±7,3	0,96±0,005	0,21±0,005
	Достоверность	-	-	-	P_{Р-К}<0.05	P_{Р-К}>0.05	P_{Р-К}<0.01
Компенсаторно измененные (2)	Величина Показателя	75,1±1,7	0,92±0,003	0,12±0,003	92,0±6,7	0,95±0,008	0,13±0,001
	Достоверность	P₁₋₂>0.05	P₁₋₂<0.01	P₁₋₂<0.01	P_{Р-К}<0.05	P_{Р-К}<0.05	P_{Р-К}<0.01
Дегенерирующие (3)	Величина Показателя	49,5±0,95	0,89±0,005	0,15±0,003	52,2±1,7	0,93±0,005	0,19±0,007
	Достоверность	P₁₋₃<0.01 P₂₋₃<0.01	P₁₋₃<0.01 P₂₋₃<0.01	P₁₋₃<0.01 P₂₋₃<0.01	P_{Р-К}>0.05	P_{Р-К}<0.01	P_{Р-К}<0.01

Примечание: **P_{Р-К}** - достоверность различия соответствующих морфометрических параметров пациентов с болезнью Рейно и контрольной группы; **P₁₋₂** - достоверность различия морфометрических параметров неизменных и компенсаторно измененных нейронов; **P₁₋₃** - достоверность различия морфометрических параметров неизменных и дегенерирующих нейронов; **P₂₋₃** - достоверность различия морфометрических параметров компенсаторно измененных и дегенерирующих нейронов.

Изучение смежных ганглиев симпатической цепочки на уровне Th2-Th4 выявляет существенные различия в выраженности изменений (таблица 3). Так, в смежных ганглиях независимо от выраженности изменений плотность нейронов практически идентична (310,0±9,2 и 325,9±9,9 соответственно, $P>0,05$). Однако при большем объеме поражения количество неизменных и компенсаторно измененных нейронов на единицу площади достоверно ниже (на 1 мм² неизменных нейронов 27,5±3,5 при большей степени поражения ганглия и 86,5±11,7 при меньшей ($P<0,01$), компенсаторно измененных - 56,4±5,2 и 97,8±10,4 соответственно ($P<0,01$)), а дегенерирующих - достоверно выше (226,1±10,7 и 141,7±14,8 соответственно при большей и меньшей степени поражения ганглия ($P<0,01$)). При меньшей степени поражения ганглия достоверно ниже и количество сморщенных нейронов (82,8±12,1 клетки при меньшей и 177,6±10,1 при большей степени поражения ($P<0,01$)). У некоторых пациентов гистологическая картина смежных ганглиев диаметрально противоположна: в одном ганглии наблюдается практически полная дегенерация нервных клеток (97%), тогда как в соседнем количество неизменных нейронов соответствует показателям нормы (65%). Однако, несмотря на достоверные различия, очевидно, что даже в ганглиях с минимальной степенью изменений гистологическая структура далека от нормальной.

Таблица 3

**Количество нейронов на единицу площади (1 мм²)
в смежных ганглиях с наибольшей
и наименьшей степенью изменений структуры**

Субпопуляции нейронов	Контроль	Максимальная степень изменений	Минимальная степень изменений	Достоверность
Общее количество нейронов	319,5±21,6	310,0±9,2	325,9±9,9	P>0,05
Неизмененные	200,9±16,5	27,5±3,5	86,5±11,7	P<0,01
Компенсаторно измененные	59,1±12,3	56,4±5,2	97,8±10,4	P<0,01
Дегенерирующие	59,6±17,1	226,1±10,7	141,7±14,8	P<0,01

Изучение взаимосвязи между изменением структуры симпатических нейронов и различными клиническими и анамнестическими данными (возраст, курение, стадия заболевания, выраженность клинической картины, гемодинамический эффект операции) показывает, что степень поражения ганглия не зависит от таких параметров как возраст пациента, подверженность его вредным привычкам (курение), исходного (дооперационного) уровня недостаточности кровоснабжения кистей. В то же время оценка стадии заболевания позволяет прогнозировать объем поражения ганглиев. Отмечена так же взаимосвязь между изменениям в симпатических узлах и гемодинамическим эффектом симпатэктомии (динамикой реографического индекса на уровне кистей).

Нами установлено, что в III-й стадии заболевания достоверно ниже плотность нейронов (265,1±21,5 в III-й и 316,2±9,5 во II-й стадии (P<0,01)) (Рис. 3). При расчете количества нейронов на 1мм² в III-й стадии заболевания выявлено достоверное уменьшение числа дегенерирующих клеток (в сравнении со II-й стадией) (167,4±17,7 и 234,2±11,1 нейрона соответственно (P<0,01)). Количество сморщенных нейроцитов на 1мм² в III-й стадии заболевания так же достоверно меньше (128,9±3,3 в III-й и 184,3±10,9 во II-й стадии (P<0,05)).

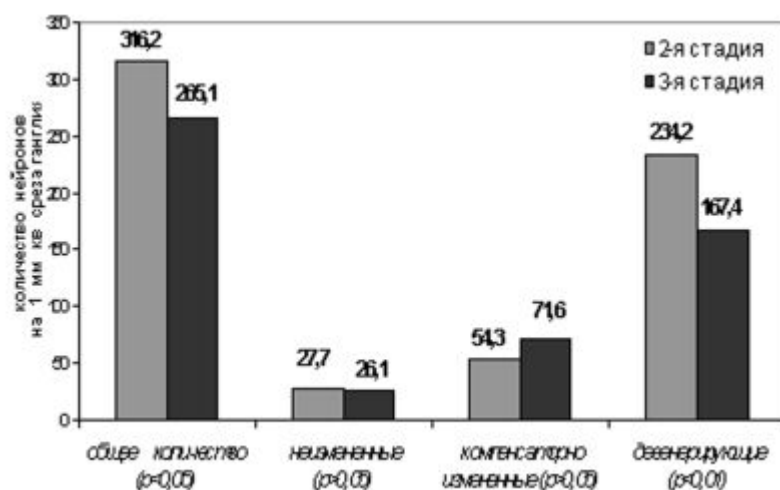


Рис. 3. Нейронный состав симпатических ганглиев при различных стадиях болезни Рейно

Обращает на себя внимание также тот факт, что снижение плотности нейроцитов в III-й стадии заболевания ($D = -51,1$) практически идентично уменьшению количества дегенерирующих ($D = -66,8$) и сморщенных ($D = -55,4$) клеток в данной стадии.

Нами так же оценены соотношения между изменениями в симпатических ганглиях и гемодинамическим эффектом видеоторакоскопической верхней грудной симпатэктомии (Рис. 4). По данному признаку (изменение кровенаполнения кистей) пациентов так же разделили на две группы. В первую вошли те из них, у которых выполнение операции сопровождалось увеличением реографического индекса на уровне кистей не менее чем на 0,4 (улучшение кровенаполнения не менее чем на 2 степени по Максимовой), во вторую – меньше 0,4. Полученные данные подтвердили выявленные ранее закономерности. Так, у пациентов с незначительным эффектом симпатэктомии плотность нейронов оказалась достоверно ниже ($281,0 \pm 8,9$ при $DPI < 0,4$ и $349,3 \pm 11,7$ при $DPI \geq 0,4$ ($P < 0,01$)). Количество неизменных и компенсаторно измененных клеток на 1 мм² среза в обеих группах практически идентично (неизменных $28,0 \pm 3,8$ при $DPI \geq 0,05$)). В то же время число дегенерирующих нейроцитов (и, соответственно, сморщенных) у пациентов с $DPI < 0,4$ достоверно ниже (дегенерирующих: $189,4 \pm 8,9$ при $DPI < 0,4$ и $276,0 \pm 13,4$ при $DPI \geq 0,4$; сморщенных: $144,2 \pm 8,7$ при $DPI < 0,4$ и $222,8 \pm 13,2$ при $DPI \geq 0,4$ ($P < 0,01$)).

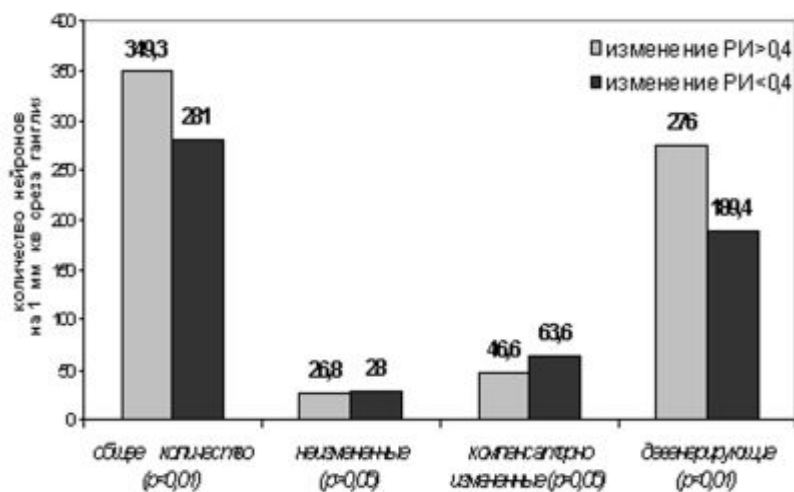


Рис. 4. Нейронный состав симпатических ганглиев при различном гемодинамическом эффекте симпатэктомии.

Как и в случае сопоставления изменений при различных стадиях заболевания, отличие в плотности нейронов в группах с $DPI < 0,4$ и $DPI \geq 0,4$ ($D = -68,4$) соответствует разнице в количестве дегенерирующих ($D = -86,6$) и сморщенных ($D = -78,5$) клеток.

ВЫВОДЫ. Распространенность дегенеративных изменений в верхних грудных симпатических ганглиях при болезни Рейно подтверждает важную роль данных образований в патогенезе заболевания. Морфологические перестройки характеризуются уменьшением пула неизменных нейронов и дегенерацией большей части оставшихся ($72,6 \pm 2,3\%$, из них $77,9 \pm 1,5\%$ - сморщенные). Основные изменения затрагивают, как правило, цитоплазму нервных клеток и отражают прогрессирующее уменьшение их размеров (сморщивание).

Различная степень поражения ганглиев позволяет с уверенностью утверждать, что, во-первых, выявленные изменения не являются артефактом или дефектом фиксации материала, а, во-вторых, структурные перестройки нейронов распространяются на несколько смежных ганглиев с максимумом изменений в одном из них.

Установленное нами уменьшение количества нейронов в III-й стадии заболевания, а так же в ганглиях пациентов с незначительным гемодинамическим эффектом симпатэктомии, связано с прогрессирующей дегенерацией нейроцитов и их последующей гибелью (уменьшение плотности клеток за счет уменьшения количества дегенерирующих (сморщенных)). Функции “выпавших” клеток начинают выполнять нейроны выше и нижележащих ганглиев. Как следствие этого рефлекторная дуга к сосудам дистальных отделов верхних конечностей проходит вне II – IV ганглиев и при их удалении сохраняет свою целостность, что и обуславливает незначительный гемодинамический эффект (ДРИ) видеоторакоскопической верхней грудной симпатэктомии в поздних стадиях болезни Рейно.

Литература

1. Бехтерева Н.П., Бондарчук А.В., Зонтов В.В. Болезнь Рейно: клиника, нейропатофизиологическое исследование центральных механизмов / АМН СССР. – Л.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1965. – 192 с.
2. Гурин В.Н., Арчакова Л.И., Екимова И.В. Морфофункциональные механизмы реакций симпатических ганглиев на действие высокой внешней температуры и пирогенов / Морфология. – 1998, том 114. - № 6. – С. 31-38.
3. Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология вегетативных ганглиев. – М.: Изд-во АМН СССР, 1953. – 292 с.
4. Кругляков П.П., Одыванова Л.Р., Чаиркин И.Н. и др. / Межнейронные взаимоотношения в вегетативных ганглиях // Морфология. – 1997. – Том 111, № 1. – С. 35-39.
5. Михайлик Т.А., Крикун Е.Н. Морфологические изменения в переднем гипоталамусе и коре полушарий большого мозга после длительного охлаждения / Морфология. – 1998, том 113. - № 3. – С. 81.
6. Сапожников А.Г., Доросевич А.Е. Гистологическая и микроскопическая техника: Руководство. – Смоленск: САУ, 2000. – 476 с.
7. Слука Б.А. Морфология легких при химической десимпатизации – Мн.: МГМИ, 2000. – 142 с.
8. Ярыгин Н.Е., Ярыгин В.Н. Патологические и приспособительные изменения нейрона. – М.: “Медицина”, 1973. – 191 с.
9. Janig W., Habler H.J. Specificity in the organization of the autonomic nervous system: a basis for precise neural regulation of homeostatic and protective body functions // Prog. Brain. Res. – 2000. - № 122. – P. 351-367.