

ВОПРОСЫ ГЕОГРАФИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ И АДАПТАЦИИ: ХРОНИЧЕСКИЕ НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ю.Н. Авраменко

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МИКРОСОСУДОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

УДК 616.16: 616.813:616.379-
008.64]-091.8

С целью определения специфичности поражения микрососудов головного мозга и степени морфологических изменений структуры соудистой стенки у больных сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов проведено морфологическое, морфометрическое и иммуногистохимическое исследование секционных препаратов мозжечка умерших больных с СД. Выявлено, что структурная перестройка микрососудов головного мозга при СД является долговременным процессом и по данным иммуногистохимического исследования в стадии фиброза и гиалиноза характеризуется низким уровнем экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза. Определена стадийность поражения микрососудов головного мозга при диабете, выделено 3 морфологические стадии.

Ключевые слова: сахарный диабет, микроangiопатия, головной мозг, патоморфологические изменения.

To identify specificity of microvascular damage of the brain and a degree of structural abnormalities of vessel walls in diabetes (D) types 1 and 2 the morphological, morphometric and immunohistochemical research of autopsy cerebellum of patients with diabetes mellitus has been conducted. The structural change of brain microvessels in diabetes is noted to be a long-term process and characterized by low levels of expression of proliferation markers and apoptosis in fibrosis and hyalinosis according to the immunohistochemical study. The staging of microvascular damage of the brain in DM is defined, 3 morphological stages are allocated.

Keywords: diabetes mellitus, microangiopathy, brain, pathologic changes.

Введение. Наиболее характерной особенностью сахарного диабета (СД) является развитие микроangiопатии, частота которой, по данным разных авторов, составляет 62–89% [4]. Пусковыми механизмами ее развития служат генетические дефекты соудистой стенки, расстройства гормональной регуляции, нарушение репологических свойств крови, гипоксия тканей, гиперпродукция контрипулярных гормонов. Характер и выраженность диабетической микроangiопатии определяются сочетанием всех перечисленных факторов со специфическими метаболическими нарушениями [1]. Микроциркуляторным нарушениям, имеющим место при СД, отводится ведущая роль в развитии его поздних осложнений.

Основное влияние на развитие диабетической нейропатии оказывает хроническая гипергликемия [3]. На значение гипергликемии указывает то, что частота нейропатии у больных СД 1-го и 2-го типов одинакова, хотя патогенез этих форм диабета различен [1]. Клинически выраженная нейропатия чаще встречается у лиц с плохо контролируемым диабетом [1,2]. Нарушение функции нервной системы происходит параллельно длительности течения диабета и степени выраженности нарушения углеводного обмена. Длительная компенсация СД улучшает течение нейропатии и способствует

уменьшению частоты этого осложнения. Об этом свидетельствуют результаты многоцентрового исследования «Контроль диабета и его поздние осложнения» (DCCT – «The Diabetes Control and complications Trial») [1, 2].

Рост продолжительности жизни больных сахарным диабетом в связи с оптимизацией методов контроля и коррекции гликемии привел к росту числа его поздних осложнений, ведущее место среди которых занимают поражения нервной системы. На сегодняшний день диабетическая энцефалопатия является наименее изученной областью нейродиабетологии.

Материал и методы исследования. Сравнительная характеристика морфологических изменений микрососудов головного мозга проводилась на секционном материале умерших больных сахарным диабетом 1-го типа – 15 наблюдений и 2-го типа – 30 наблюдений. Группа сравнения – 10 умерших больных с гипергликемией на фоне интоксикации разного генеза (пневмония, перитонит). Средний возраст больных СД 1-го типа составил 34 года, средняя длительность клинических проявлений заболевания 12 лет; средний возраст больных СД 2-го типа составил 56 лет, средняя длительность клинических проявлений заболевания 16 лет. Средний возраст больных с гипергликемией, обусловленной выраженной интоксикацией, составил 34 года.

Использованные методы:

морфологический – исследование секционных препаратов мозжечка, окрашенных гематоксилином и эози-

ном, трехцветным методом Массон, PAS-реакция;

иммуногистохимическое исследование – непрямым иммуно-пероксидазным методом с системой визуализации DAKO EnVision (Дания) маркеров пролиферации (PCNA, Ki67) и маркера активации апоптоза p53;

морфометрический – измерение диаметра микрососудов DCIRCLE ($2\sqrt{AREA}/\pi$), фактора формы (степень деформации сосудов) FCIRCLE ($4\pi AREA/PERIMCROFT2$) и толщины соудистой стенки (middle index of 10 measuring of wall thickness) с помощью микроскопа Axioplan 2 с видеокамерой DXC-151A (Sony, Япония) методом компьютерного цифрового анализа изображения с использованием пакета программ KS 200 (Kontron Electronic, Германия);

статистический: оценка полученных результатов исследования с использованием прикладных программ статистики.

Результаты и обсуждение. При микроскопическом исследовании определяется значительное утолщение и расслоение стенок артериол с неравномерным накоплением PAS-позитивных веществ в базальной мембране микрососудов с деформацией их просветов. Наблюдаются локальное увеличение числа перицитов в мио-адвентициальном слое, накопление в утолщенной соудистой стенке коллагеновых волокон, что является признаком формирующегося периваскулярного фиброза, дальнейшее пропитывание стенки белками плазмы, в

конечном счете, приводит к гиалинозу стенки микрососудов, образованию единичных микроаневризм различных форм. Вокруг измененных микрососудов определялись околососудистый отек разной степени выраженности и микроячеистый спонгиоз вещества головного мозга, что отражает картину застойных явлений. Нами выявлено, что морфологические изменения микрососудов при сахарном диабете 1-го и 2-го типов имеют сходные проявления, но степень выраженности их различна.

По данным световой микроскопии, в развитии диабетической микроангиопатии можно выделить 3 стадии:

1) обратимую стадию пропитывания сосудистой стенки белками и липидами плазмы крови (микроскопический феномен расслоения и утолщения стенки сосудов);

2) стадию локального увеличения числа перицитов и фиброза утолщенной сосудистой стенки;

3) необратимую стадию липогиалиноза сосудистой стенки.

Глюкоза в высоких концентрациях оказывает прямое токсическое действие на клеточные структуры сосудов, что морфологически сказывается на особенностях пролиферации и активации этих структур у больных СД 1-го и 2-го типов. Пролиферативная активность клеточных структур микрососудов при СД определялась по уровню экспрессии PCNA и Ki67. Ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA, Proliferating Cell Nuclear Antigen) является субъединицей ДНК полимеразы. Максимальный уровень PCNA наблюдается во время S фазы клеточного цикла, когда он образует комплекс с ингибитором p21 [5]. Уровень экспрессии PCNA при СД 1-го типа оценивался как очень низкий и определялся в ядрах единичных перицитов мозжечковых артериол с фиброзом (рис. 1).

Ki67 является нуклеопротеином, который экспрессируется во всех фазах клеточного цикла за исключением G0. Экспрессия начинается в конце G1 и достигает максимума в митотическую

фазу цикла [5]. Экспрессия маркера пролиферации Ki67 в клетках микрососудов мозжечка при СД 1-го типа определялась как негативная.

Уровень повреждения эндотелия сосудистой стенки оценивали с помощью выявления маркера апоптоза p53. Белок p53 является главной детерминантой клеточного механизма, что приводит к запрограммированной смерти [5]. В клетках микрососудов мозжечка при СД 1-го типа экспрессия p53 оценивалась как очень низкая и определялась в единичных эндотелиальных клетках (рис. 2).

При СД 2-го типа также определялся низкий уровень экспрессии маркера пролиферации PCNA в клетках гиалинизированных микрососудов мозжечка при наличии его экспрессии в периваскулярной микроглии и ядрах олигодендроглии. Нередко экспрессия PCNA в клетках гиалинизированных прекапилляров отсутствовала (рис. 3, 4).

Экспрессия маркера пролиферации Ki67 в эндотелиальных клетках микро-

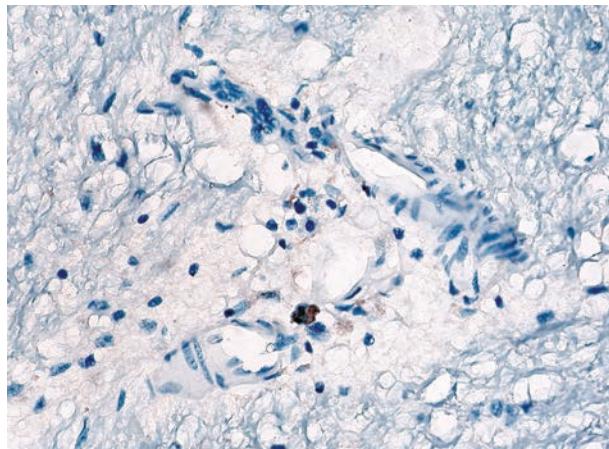


Рис.1. Экспрессия PCNA перицитами артериол головного мозга при СД 1-го типа

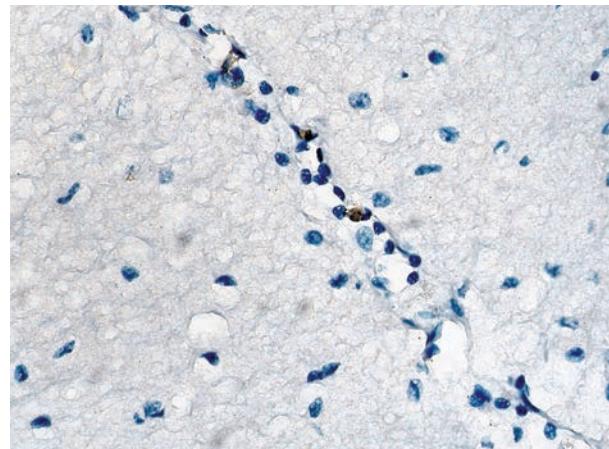


Рис.2. Экспрессия p53 в эндотелии прекапилляра головного мозга при СД 1-го типа

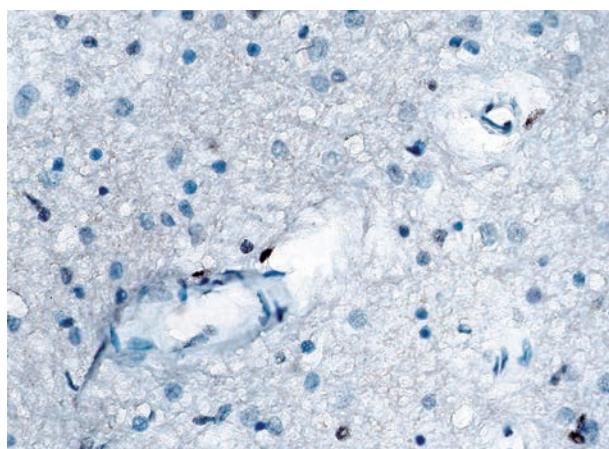


Рис.3. Экспрессия PCNA перицитами артериол головного мозга при СД 2-го типа

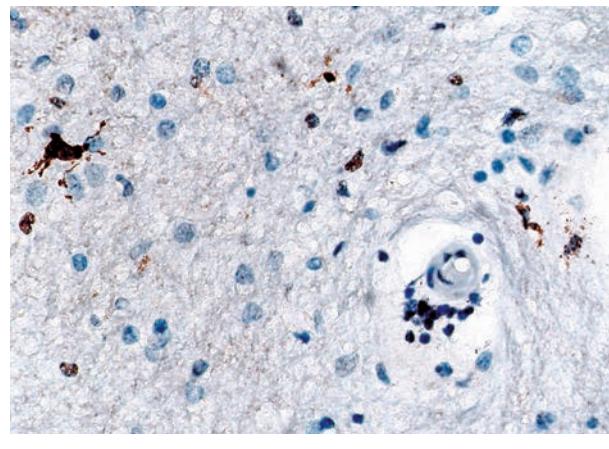


Рис.4. Экспрессия PCNA глиальными клетками при отсутствии экспрессии этого маркера пролиферации в гиалинированном прекапилляре головного мозга при СД 2-го типа

Показатели морфометрии микрососудов

	Контроль (симптоматическая гипергликемия)	СД 1-го типа	СД 2-го типа
Головной мозг			
Диаметр сосудов (micrometer)	22,75±1,86	26,28±2,45	29,668±3,03
Значение фактора формы (unit)	0,89±0,012	0,77±0,028	0,83±0,02
Толщина сосудистой стенки (micrometer)	3,44±0,16	6,30±0,37	7,43±0,40

сосудов мозжечка при СД 2-го типа также определялась как негативная. Отсутствие выраженной пролиферации эндотелия сосудов при СД 2-го типа, вероятнее всего, обусловлено токсическим воздействием избыточного количества глюкозы и инсулина при хроническом состоянии инсулинорезистентности, что связано с особенностями метаболизма глюкозы в головном мозге.

При СД 2-го типа экспрессия маркера апоптоза p53 определялась как слабоположительная в перицитах артериол и прекапилляров мозжечка.

По данным компьютерной морфометрии, деформация сосудов наиболее выражена в головном мозге при СД 1-го типа в стадии липогиалиноза. В этой стадии у больных СД 1-го типа снижаются сократительная и дилатационная возможности артериол головного мозга (по данным компьютерной морфометрии, артериолы малого диаметра имеют большие показатели фактора формы $r = -0,31$ – обратная корреляционная связь средней степени). Микрососуды при СД 2-го типа имели больший диаметр и толщину сосуди-

стой стенки, что может быть связано не только с глюкозотоксичностью, но и с инсулинотоксичностью, что часто наблюдается у пациентов (таблица). Компенсаторная гиперинсулинемия при инсулинорезистентности (в зависимости от степени ее выраженности) становится атерогенным фактором благодаря, прежде всего, усилинию пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и образования белков внеклеточного матрикса.

Выводы. В развитии диабетической микроangiопатии можно выделить 3 стадии: обратимую стадию пропитывания сосудистой стенки белками и липидами плазмы крови, стадию локального увеличения числа перицитов и фиброза утолщенной сосудистой стенки, необратимую стадию липогиалиноза сосудистой стенки.

Структурная перестройка стенки микрососудов при СД 1-го и 2-го типов является долговременным процессом и, по данным иммуногистохимического исследования, в стадии фиброза и гиалиноза характеризуется низким уровнем экспрессии маркеров пролиферации PCNA, Ki67 и апоптоза p53 в

единичных клетках эндотелия и перицитах сосудов головного мозга.

На уровне световой микроскопии патоморфологические признаки микроangiопатии при сахарном диабете 1-го и 2-го типов не имеют существенных отличий.

Литература

1. Балаболкин М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2000. – 672 с. Balabolkin M.I. Diabetology / M.I. Bala-bolkin. – M.: Medicine, 2000. – P. 672.
2. Балаболкин М.И. Применение препарата Мильгамма в комплексной терапии диабетической нейропатии: Методические рекомендации / М.И. Балаболкин. – М., 2002. Balabolkin M.I. Medical application of Milgamma in complex therapy of diabetic neuropathy: Methodic recommendations / M.I. Balabolkin. – M., 2002.
3. Мельчинская Е.Н. Основные подходы к лечению микросудистых осложнений сахарного диабета [Электронный ресурс] / Е.Н. Мельчинская // MEDI.RU Диабетология. – 2011. – №1. – Режим доступа <http://medi.ru/doc/170512.htm> (дата обращения 28.08.2015). Melchinskaya E.N. The main approaches to treatment of microvascular complications of diabetes [Electron resource] / E.N. Melchinskaya // MEDI.RU Diabetology. – 2011. – №1. – Access <http://medi.ru/doc/170512.htm> (date accessed 28/08/2015).
4. Котов С.В. Диабетическая полинейропатия / С.В. Котов, А.П. Калинина, И.Г. Рудакова. – М.: Медицина, 2002. – 440 с. Kотов S.V. Diabetic polyneuropathy / S.V. Kотов, A.P. Kalinin, I.G. Rudakova. – M.: Medicine, 2002. – P. 440.
5. Петров С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С.В. Петров, Н.Т. Райхлин. – Казань: Титул, 2004. – 451 с. Petrov S.V. Guidance on the immunohistochemical diagnosis of human tumors / S.V. Petrov, N.T. Reichlin. – Kazan: Titul, 2004. – P. 451.

В.А. Карапашева, М.Х. Тлакадугова, А.А. Пшукова

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

УДК 616.43; 616379-008.64

Изучены протоколы вскрытий умерших с СД с выявлением причин смерти, макроскопических и гистологических изменений в сердце. Обнаружено, что самой частой причиной смерти этих больных явилась ишемическая болезнь сердца. Инфаркты миокарда при сахарном диабете чаще встречались у женщин, отличались частотой атипических форм, аневризм и разрывов.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда.

Кабардино-Балкарский гос. ун-т, медицинский факультет: **КАРАНАШЕВА Валентина Ахмедовна** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой, valentina.karanashева@gmail.ru, albina.75.75@bk.ru, **ТЛАКАДУГОВА Мадина Хажисмелевна** – к.м.н., ассистент кафедры, tla-madina@yandex.ru, **ПШУКОВА Альбина Анатольевна** – к.м.н., ассистент кафедры анатомии.

Autopsy protocols with diabetes mellitus are studied with certifying causes of death, macroscopic and histological changes in a heart. Ischemic heart disease was considered to be the most common cause of death of these patients. Myocardial infarction at diabetes mellitus was noted more frequently at women, differed by frequency of atypical forms, aneurysm and breaks.

Keywords: diabetes mellitus, ischemic heart disease, myocardial infarction.

Проблема сахарного диабета (СД) остается универсальной для современного здравоохранения в связи с неуклонным нарастанием частоты во всём мире, тяжёлыми клиническими

проявлениями и сосудистыми осложнениями, приводящими к смерти. СД увеличивается ежегодно на 6-10%, в связи с чем общее количество больных во многих регионах Российской