

О. В. Бесединська

Морфологічні особливості стромально-судинного компонента периферичних нервів при цукровому діабеті

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Ключові слова: цукровий діабет, периферичний нерв, мікроангіопатія.

Дослідили структурні зміни стромально-судинного компонента великогомілкового нерва при цукровому діабеті. Встановили: під час розвитку цукрового діабету відбуваються структурні зміни стромального, що полягають у склерозі ендо-, пери-, епіневрію, та судинного компонентів – явища діабетичної мікроангіопатії всіх ланок гемомікроциркуляторного русла.

Морфологические особенности стромально-сосудистого компонента периферических нервов при сахарном диабете

Е. В. Бесединская

Изучены структурные изменения стромально-сосудистого компонента большеберцового нерва при сахарном диабете. Установлено, что при сахарном диабете развиваются структурные изменения стромального, которые заключаются в склерозе эндо-, пери-, эпинеурия, и сосудистого компонентов – явления диабетической микроангиопатии всех звеньев гемомикроциркуляторного русла.

Ключевые слова: сахарный диабет, периферический нерв, микроангиопатия.**Патология.** – 2013. – №3 (29). – С. 47–50

Structural changes of the stromal and vascular components of n.tibialis in the case of diabetes mellitus

O. V. Besedinska

The author of the article has studied structural changes of the stromal and vascular components of n.tibialis in the case of diabetes mellitus. It has been established that sclerosis of the endo-, peri-, epineurium and diabetic microangiopathy of all components of the blood stream occur in the case of diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, peripheral nerve, microangiopathy.**Pathologia.** 2013; №3 (29): 47–50

Діабетична мікроангіопатія (ДМА) – комплекс патологічних змін у судинах гемомікроциркуляторного русла та перимікроваскулярних зонах, що розвивається при цукровому діабеті (ЦД) та інших порушеннях толерантності до глюкози.

При мікроангіопатії задіяні всі ланки в ланцюгу мікроциркуляції: артеріоли, капіляри, венули та міжмікросудинні анастомози [2]. Разом із тим, існує думка, що первинно і найбільш виражено уражаються артеріоли [3]. Патологічні зміни розвиваються в усіх елементах судинної стінки: ендотелії, базальній та еластичній мембранах, гладком'язових клітинах, волокнистих структурах, перицитах та адвентиції [1,3].

Соціальне значення ДМА пов'язане з її впливом на розвиток пізніх ускладнень ЦД, одним із них є діабетична периферична полінейропатія, патогенез якої є мультифакторним і поєднує метаболічні й судинні чинники.

Однак у фаховій літературі недостатньо висвітлюється питання про структурні зміни судин периферичних нервів, що відбуваються при ЦД.

Мета роботи

Вивчити особливості структурних змін стромально-судинного компонента великогомілкового нерва при цукровому діабеті.

Матеріали і методи дослідження

Здійснено проспективне морфологічне дослідження тканин великогомілкового нерва (ВГН) у хворих на ЦД. Дослідили 192 випадки, з них 96 (50%) – автопсійний, ще 96 (50%) – операційний матеріал (тканини ампутованих

нижніх кінцівок хворих із діагнозом «стопа діабетика»); 10 випадків (5,21%) – ЦД I типу, 182 (94,79%) – ЦД II типу. Середній вік пацієнтів становив 65,1 року (від 25 до 89 років). Розподіл за статтю: чоловіки – 113 (58,86%), жінки – 79 (41,14%).

Кожен ВГН досліджували окремо у нижньому, середньому та верхньому сегментах. Матеріал фіксували 48 годин у 10% розчині нейтрального забуференого формаліну, після чого зневоднювали у висхідній батареї спиртів, виконували парафінову заливку при температурі 64°C. На санному мікротомі робили серійні гістологічні зрізи завтовшки 5 мкм.

Після депарафінізації зрізів для вивчення морфологічних змін у судинах та стромі нерва застосовували методи забарвлення: гематоксиліном-еозином (з оглядовою метою), хромотропом-водним блакитним за методикою Н.З. Слинченко (для ідентифікації фібрину та волокнистого компонента строми), пікрофуксином за Van Gieson із дофарбовуванням клітинних ядер гематоксиліном Вейгерта (для забарвлення колагенових зрілих волокон), забарвлення резорцин-фуксином Вейгерта (для забарвлення еластичних волокон), трихромом за методикою Маллорі (для вивчення волокнистого компонента строми), ставили PAS-реакцію з контролем амілазою (для верифікації PAS-позитивних структур).

Цифрові копії оптичного зображення ділянок мікроскопічних препаратів отримували за допомогою цифрового фотоапарата Olympus C740UZ із використанням різних об'єктивів мікроскопа залежно від цілей аналізу. Для об'єктивізації кількісних досліджень виконували

комп'ютерну морфометрію об'єктів у гістологічних і гістохімічних препаратах. Морфометричні дослідження здійснювали із використанням ліцензійної копії комп'ютерної програми GNU Graphics Image Manipulation Program (GIMP 2.82, 2012). Статистично результати дослідження опрацьовували із використанням програми PAST 2.15 (2012, freeware).

Вимірювали площу поперечного перерізу нервового стовбура, щільність капілярів (кількість капілярів в 1 мм²), визначали кількість ендотеліальних клітин (з урахуванням кількості ядер ендотеліальних клітин), радіус просвіту, товщину стінки, площу просвіту та площу стінки капілярів, співвідношення площі просвіту до площі стінки судини, радіус просвіту венул.

Результати та їх обговорення

Стромальний компонент ВГН представлений ендоневрий і епіневрий. Ендоневрий має вигляд тонких прошарків сполучної тканини, що оточують нервові волокна у складі нервового стовбура. Периневрий складається із щільно розташованих клітин і тонких фібрил, котрі орієнтовані вздовж волокна, та оточує окремі пучки нервових волокон. Епіневрий побудований із волокнистої сполучної тканини та вкриває нерв іззовні.

Згідно з даними спеціалізованої літератури [4], периферичні нерви мають добре розвинуту систему кровоносних судин, які формують внутрішньоорганне судинне русло. В епіневрії зазвичай міститься від 1 до 3 внутрішньостовбурових артерій, які занурюються в глибші шари епіневрії і віддають окремі артеріальні гілки другого порядку. Найчастіше артеріоли починаються від артерій другого порядку. Однак у деяких випадках визначаються також артеріальні гілки третього порядку. Артерії другого (або третього) порядку Т-подібно діляться на висхідну та низхідну гілки, які є вже артеріолами і розташовуються поздовжньо. Вздовж усього нервового стовбура артеріоли анастомозують між собою. У зв'язку з тим, що існують судинні зв'язки між артеріями першого, другого (і третього) порядків, в епіневрії формується артеріальне сплетення. Від артеріол епіневрії відходять прекапілярні артеріоли, що знаходяться в межах цієї ж оболонки нерва й орієнтовані переважно поперечно або косо-поперечно. Прекапілярні артеріоли поділяються на 2–4 капіляри, які мають висхідний або низхідний напрям. Численні капіляри формують капілярну сітку епіневрії. Внаслідок злиття кількох капілярів утворюються посткапілярні венули. Ці судини лежать окремо від прекапілярних артеріол, однак також характеризуються поперечним розташуванням у нервовому стовбурі. Посткапілярні венули впадають до венул. Останні (найчастіше по дві) супроводжують відповідні артеріоли. Інколи в епіневрії трапляються артеріоло-венулярні анастомози. У результаті злиття 2–3 венул в епіневрії утворюються вени. Останні супроводжують артерії відповідного порядку, анастомозують між собою, утворюють венозні притоки першого, другого, інколи третього порядку і впадають до основних внутрішньостовбурових вен, що супроводжують аналогічні артерії.

Архітектоніка судинного сплетення периневрії побудована значно простіше у порівнянні з епіневрієм. У ньому, як правило, відсутні артерії і вени першого порядку. Певна частина артерій другого (або третього) порядку проникає в периневрій, де розгалужується на артеріоли. У деяких випадках спостерігають перехід останніх з епіневрії в периневрій. Тут, як і епіневрії, артеріоли спрямовані вздовж нервового стовбура. Характер їх наступного галуження подібний до такого в епіневрії. Вони віддають прекапілярні артеріоли, котрі потім поділяються на капіляри. Вени в периневрії утворюються аналогічно до таких в епіневрії. Зі збільшенням діаметра вени в периневрії розташовуються все більш поверхнево, переходять в епіневрій і сполучаються з його венозними сплетеннями. Анастомози між судинами периневрії менш численні, ніж в епіневрії.

З периневрії в ендоневрій проникає певна кількість артеріол і велика кількість прекапілярних артеріол. Артеріоли зазвичай прямують у косому напрямку до центральних, тобто найбільш віддалених від периневрії ділянок пучків. Від них відходять прекапілярні артеріоли, які поділяються на капіляри. У місцях злиття капілярів утворюються посткапілярні венули. Останні самостійно прямують до периневрії або впадають до венул, які потім також вступають до венозного русла периневрії.

Отже, поряд з анастомозами судин у межах однієї оболонки нерва існує велика кількість судин, які поєднують сплетення епі-, пери- та ендоневрії. Сплетення судин епіневрії та периневрії пов'язані, головним чином, за допомогою артерій, артеріол, венул і вен, а судинні сплетення пери- та ендоневрії сполучаються артеріолами, прекапілярними артеріолами, посткапілярними венулами і венами.

Морфологічні прояви, що відповідають ДМА, виявили в артеріолах і капілярах периферичних нервів. Важливо, що морфологічна картина змін мікроциркуляторного русла однакова при ЦД I і II типів, що відповідає даним фахової літератури [8]. У зв'язку з цим не має потреби вказувати тип ЦД під час морфологічного опису ДМА. За класифікацією, яку розробили Б.Б. Салтиков і В.С. Пауков (2002 р.), виділяють 4 ступені ДМА, що показують стадії її розвитку:

I – початкова ДМА, що характеризується явищами плазматичного просякання судинної стінки, проліферації та дистрофії ендотеліоцитів, перицитів (у капілярах), міоцитів (в артеріолах) та потовщення базальних мембран окремих судин;

II – незначна ДМА, відрізняється приєднанням до названих ознак гіалінозу окремих судин, переважно сегментарного характеру. Проліферація клітин судинної стінки та її плазматичне просякання при цьому найбільш виражені.

III – помірна ДМА, характеризується гіалінозом (переважно циркулярним) більшості артеріол і капілярів зі звуженням просвіту поодиноких судин. На цій стадії судинних змін проліферація ендотеліоцитів, перицитів, міоцитів є мінімальною, як і плазматичне просякання.

IV – виражена ДМА, коли спостерігають тяжкий гіаліноз майже всіх судин зі значним звуженням просвіту, іноді до повної його облітерації. При цьому ступені ДМА проліферація клітин ендотеліальної вистилки і перицитів, а також плазматичне просякання стінок судин є мінімальними або взагалі відсутні.

Враховуючи наведену класифікацію ДМА, всі досліджені випадки поділили на 4 групи.

Першу групу склали 30 випадків (15,63%) із початковими проявами ДМА. В окремих артеріолах і капілярах ендо-, пери- та епіневрію різних сегментів великогомілкового нерва спостерігали явища плазматичного просякання судинної стінки (рис. 1), розвивалась проліферація ендотеліоцитів (рис. 2), що випинали у просвіт судин, іноді обтуруючи його. Характерними є значні потовщення прошарків базальної мембрани та збільшення кількості перицитів (у капілярах) і міоцитів (в артеріолах). Вени при цьому були повнокровними. Сполучна тканина, що оточує судини, була набряклою, з незначною лімфоїдноклітинною інфільтрацією (рис. 2). Структурних змін стромального компонента, крім периваскулярного набряку, не визначили.

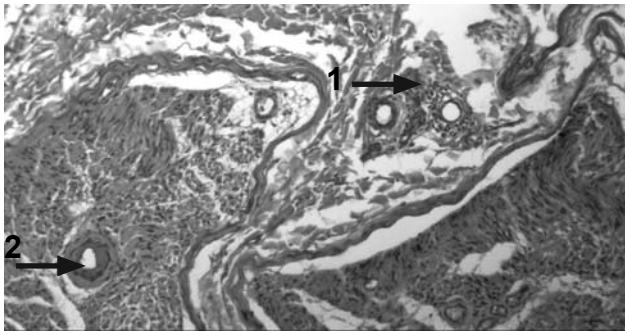


Рис. 1. Цукровий діабет, II тип. Середній сегмент великогомілкового нерва. Периневральна артеріола з екстравазальною лімфоцитарною інфільтрацією (1). Ендоневральний капіляр з явищами плазматичного просякання судинної стінки (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Об.40^x. Ок.15^x.

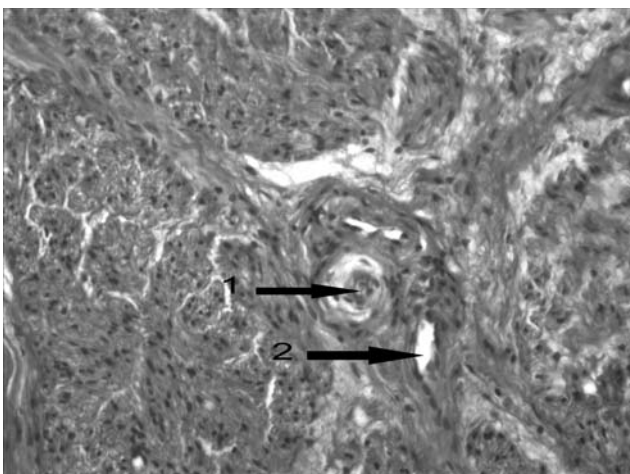


Рис. 2. Цукровий діабет, I тип. Верхній сегмент великогомілкового нерва. Набухання та проліферація ендотеліоцитів та перицитів зі звуженням просвіту судини (1). Розширення просвіту вени із аневризматичним розширенням (2). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографія. Об.40^x. Ок.10^x.

До другої групи ввійшли 49 хворих (25,52%) з ознаками помірної ДМА. Під час мікроскопічного дослідження, крім змін, притаманних початковій ДМА (значна проліферація клітин судинної стінки, потовщення базальних мембран), у них визначено гіаліноз, який мав сегментарний характер (рис. 1). Плазматичне просякання охоплювало всю товщу судинної стінки. Як і в попередній групі спостереження, визначили потовщення та збільшення кількості прошарків мембрани, між якими містились окремі колагенові волокна, тяжі та поля судинного гіаліну, що характеризується еозинофілією та PAS-позитивною реакцією (рис. 3). Веноулярна стінка деформована, деколи з аневризматичними випинами (рис. 2). Периваскулярно відбувається розростання сполучної тканини. Подібні зміни виявляли в ендо-, пери- та епіневральних судинах нижнього, середнього та верхнього сегментів великогомілкового нерва. Структурні зміни стромального компонента спостерігали у нижньому сегменті ВГН, а саме виявили ознаки набряку ендо-, пери- та епіневрію.

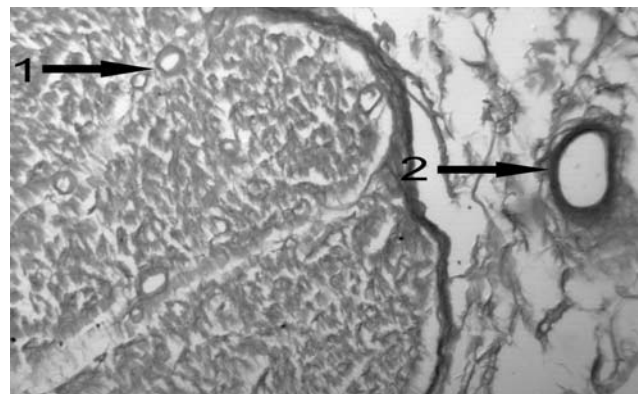


Рис. 3. Цукровий діабет, II тип. Нижній сегмент великогомілкового нерва. PAS-позитивне забарвлення гіалінових мас ендоневрального капіляра (1) та периневральної артеріоли (2). PAS-реакція. Мікрофотографія. Об.40^x. Ок.15^x.

Третю групу склали 82 випадки (42,71%) з ознаками помірної ДМА. Проліферація клітин судинної стінки була мінімальна, інколи відсутня. Стінка уражених судин майже повністю заміщувалась гіаліном (рис. 3). У 41 випадку (21,35%) у стенозованому просвіті артеріол і капілярів виявили маси фібрину. Периваскулярно відзначено значне розростання сполучної тканини. Просвіт венул розширений, вони мають чимало аневризматичних розширень. Такі зміни гемосудини спостерігали по всій довжині ВГН. В ендоневрії, периневрії та епіневрії нижнього сегмента прогресували явища склерозу, спостерігали часткове відшарування епіневрії (рис. 4). У середньому сегменті визначено інтерстиційний набряк.

До четвертої групи належить 31 випадок (16,14%) із вираженою ДМА. При цьому гістологічно в уражених капілярах та артеріолах у всіх сегментах ВГН відзначили лише поодинокі ендотеліальні клітини, а потовщена стінка судин була повністю заміщена гіаліновими масами, що різко звужували судинний просвіт, іноді до повної його облітерації. В ендотеліоцитах виявили виражені

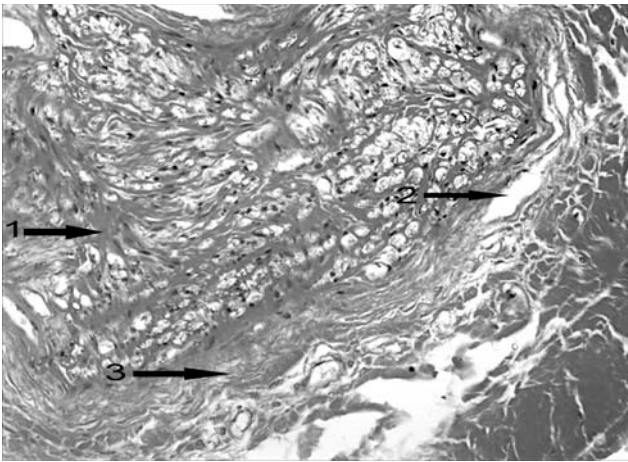


Рис. 4. Цукровий діабет, II тип. Нижній сегмент великогомілкового нерва. Ендонеурій, перинеурій із явищами склерозу (1,3). Склероз і часткове відшарування епінеурію (2). Забарвлення пікрофуксином за Van Gieson із дофарбовуванням клітинних ядер гематоксилином Вейгерта. Мікрофотографія. Об.40^x. Ок.10^x.

дистрофічні й атрофічні зміни. У багатьох випадках гіалінізовані судини втрачають ендотеліальну вистилку, перетворюючись на ацелюлярні трубочки, різко звужений просвіт яких іноді повністю заповнений масами фібрину. Вени розширені у порівнянні з попередньою групою дослідження, деформовані. Стромальний компонент також змінений по всій довжині ВГН. Інтерстиційний набряк поширився і на верхній сегмент ВГН. У нижньому й середньому сегментах спостерігали склероз із частковим відшаруванням епінеурію в середньому сегменті, епі- й перинеурію – у нижньому.

Прогресуюче потовщення стінок і звуження просвіту судин залежно від ступеня ДМА підтверджено й результатами морфометричного дослідження (табл. 1).

Таблиця 1

Морфометричні показники артеріол великогомілкових нервів при цукровому діабеті, мкм

Морфометричні показники	Ступінь діабетичної мікроангіопатії			
	початковий	незначний	помірний	виражений
Радіус просвіту	9,2±0,13	8,3±0,1*	7,3±0,06*	6,9±0,07*
Товщина стінки	5,3±0,1	6,9±0,09*	9,3±0,2*	12,5±0,05*
Площа просвіту	290,3±32,2	212,7±12,1*	179,2±8,9*	154,1±6,1*
Площа стінки	542,7±36,2	489,2±29,2*	670,3±39,1*	1060,3±63,2*
ПП/ПС**	0,53±0,06	0,43±0,04*	0,26±0,06*	0,14±0,03*

Примітка: * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці у порівнянні з попередньою групою судинних змін; ** – ПП/ПС – співвідношення площі просвіту й площі стінки судини.

Відомості про автора:

Бесединська О. В., асистент каф. патоморфології, Буковинський державний медичний університет, E-mail: besedinska@ukr.net.

Висновки

Структурні зміни стромального компонента великогомілкового нерва під час цукрового діабету поширюються від дистальних до проксимальних відділів нерва та виявляються склерозом та інтерстиційним набряком, що виникають спочатку в епінеурії, охоплюючи поступово пери- та ендонеурій, і призводять до поступового відшарування епінеурію й перинеурію.

Під час цукрового діабету відбуваються структурні зміни всіх ланок гемомікроциркуляторного русла периферичних нервів, які в артеріолах і капілярах виявляються характерними для діабетичної мікроангіопатії явищами плазматичного просякання, потовщення базальних мембран і гіалінозу судинних стінок, проліферації ендотеліоцитів, перичитів, гладком'язових клітин, а у венулах – розширенням і появою аневризматичних розширень.

Перспектива подальшого дослідження полягає у вивченні молекулярних механізмів ураження гемомікроциркуляторного русла периферичних нервів при ЦД.

Список літератури

1. Багрій М.М. Протокол патогістологічного дослідження судинної стінки / М.М. Багрій // Вісник проблем біології і медицини. – 2007. – № 2. – С. 35–38.
2. Балаболкин М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2000. – С. 457–481.
3. Бальченко А.В. Сахарный диабет и сердечнососудистые заболевания / А.В. Бальченко // Ліки України. – 2009. – № 4. – С. 78–81.
4. Геращенко С.Б. Периферійний нерв (нейро-судинно-десмальні взаємовідношення в нормі та при патології) / С.Б. Геращенко, О.І. Дельцова, А.К. Коломійцев, Ю.Б. Чайковський. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 342 с.
5. Салтыков Б.Б. Диабетическая микроангиопатия / Б.Б. Салтыков, В.С. Пауков. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
6. Сергієнко О.О. Діабетичні нейропатії: сучасний погляд на проблему, огляд літератури та власних досліджень / О.О. Сергієнко, А.С. Єфімов // Журнал АМН України. – 2002. – № 3. – С. 487–507.
7. Удовеченко О.В. Роль мікроангіопатії в розвитку синдрому диабетической стопы / О.В. Удовеченко, М.Б. Анциферов // Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом. – М., 2003. – С. 13–29.
8. Юшков П.В. Гистопатология эндокринной системы / П.В. Юшков. – М.: Издательский дом Куприянова, 2007. – 197 с.
9. Alberti K.G.M.M. International Diabetes Federation: consensus on Type 2 diabetes prevention / K.G.M.M. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Diabetes Medicine. – 2007. – P. 451–463.
10. Boulton AJM. International Guidelines on the Outpatients Management of Diabetic Peripheral Neuropathy / A.J.M. Boulton, J. Jerwell, A.A. Sergienko [et al.] // The Medicine Group (Education). – London, 1998. – P. 17.
11. Bromberg M.B. Handbook of peripheral neuropathy / M.B. Bromberg, A.G. Smith. – London: Taylor&Francis, 2005. – 704 p.
12. Nathan D.M. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy / D.M. Nathan, J.B. Buse, M.B. Davidson // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53. – № 5. – С. 31–33.
13. Shin J.Oh. Color Atlas of Nerve Biopsy Pathology / J.Oh. Shin. – London: CRC Press LLC, 2002. – 272 p.
14. Vinik A. Dermal neurovascular dysfunction in type 2 diabetes / A. Vinik, T. Erbas, T. Park // Diab Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 1468–1475.

Надійшла в редакцію 29.10.2013 р.