

О.Н. Гайкова, А.Ю. Емельянов, И.Н. Барсуков,
Л.С. Онищенко, Е.В. Третьяков, А.С. Белясник

Морфология алкогольной и диабетической полиневропатии

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. На основании исследования секционного материала выявлены изменения спинного мозга, нервов и скелетных мышц при экзогенной (алкоголизм) и эндогенной (сахарный диабет) интоксикации. Установлено, что токсическая полиневропатия проявляется патологией нейронов спинного мозга (неизмененных нейронов сохраняется только 25%), чаще других (более 50%) встречается пигментная их дистрофия с накоплением липофусцина. При сахарном диабете наиболее поврежденный отдел – поясничный. При алкоголизме в большей степени страдают нейроны передних рогов спинного мозга, при сахарном диабете наблюдается такая же тенденция, но выраженная в меньшей степени. Токсическая полиневропатия на начальных этапах проявляется дистрофическими изменениями периферических нервов и скелетных мышц, на поздних этапах – выраженной их атрофией. Показано, что степень атрофии нервных стволов более выражена (70%), чем степень атрофии мышц (33,3%). Атрофия мышечной ткани носит невральный характер. Особенностью диабетической миопатии является замещение атрофированных мышц коллагеновыми волокнами в результате миофиброза. Морфометрические исследования позволили выявить степень выраженности атрофии нервов и мышц на различных стадиях алкогольной и диабетической полиневропатии, что в сопоставлении с клинической картиной заболевания позволило выделить стадии полиневропатии.

Ключевые слова: морфология, диабетическая и алкогольная полиневропатия, спинной мозг, седалищный нерв, скелетные мышцы, сахарный диабет, алкоголизм.

Введение. Заболевания периферической нервной системы составляют до 85% причин потери трудоспособности, уступая только инфекционным заболеваниям. Среди хронических множественных поражений периферических нервов (вертеброгенного, дисметаболического, токсического, инфекционного, дефицитарного, паранеопластического) характера диабетические полиневропатии занимают ведущее место, удельный вес их достигает 30%. Полиневропатии при хроническом алкоголизме выявляются в 12–19% случаев, уступая идиопатическим формам хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, которая встречается в 17–24%.

В Российской Федерации число больных сахарным диабетом составляет 2,5 миллиона человек и количество их неуклонно увеличивается, а зависимость трудоспособного населения от алкоголя традиционно имеет большие масштабы, проблема своевременной диагностики изучения особенностей клинического течения и эффективного лечения экзо- и эндотоксических поражений нервной системы имеет особую актуальность.

Данная патология периферической нервной системы создает большую медико-социальную проблему в связи с ее широким распространением и высоким процентом временной нетрудоспособности больных, а в значительном проценте случаев стойкой потерей трудоспособности.

Цель исследования. Определить характер и степень выраженности морфологических изменений спинного мозга, седалищного нерва и скелетной

мышцы у умерших с диабетической и алкогольной полиневропатией.

Материалы и методы. Секционный материал был представлен от 27 умерших, из них 14 мужчин с диагнозом алкогольная полиневропатия и 10 (3 мужчины и 7 женщин) – диабетическая и трое практически здоровых мужчин, погибших от травмы, не совместимой с жизнью (группа сравнения). Средний возраст умерших – 21 ± 2 года. Были исследованы шейный, грудной и поясничный отделы спинного мозга, спинно-мозговые ганглии, седалищный нерв, мышцы голени и кожа над ними. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, затем заливали в парафиновые блоки по стандартной методике и окрашивали гематоксилином и эозином, по методам Ван-Гизона, Шпильмеера, Ниссля, Маллори и ШИК, а также проводили непрямые иммунопероксидазные реакции, направленные на выявление глиофибрилярного белка, нейрофиламентов, S-100 протеина и синаптофизина. Для электронной микроскопии был взят фиксированный в формалине материал, который в дальнейшем обрабатывали по усовершенствованной нами методике [1] для секционного материала.

Умершие как от алкоголизма, так и от сахарного диабета были разделены по проявлениям полиневропатии на две группы: тяжелые и средней степени тяжести.

Результаты и их обсуждение. Подсчет нейронов на срезах спинного мозга в группе сравнения и у больных показал, что количество их отличалось от наблю-

дения к наблюдению и в ряде случаев, у умерших от диабета или алкоголизма, несмотря на наличие очагов нейронального выпадения, количество нейронов в среднем превышало такие цифры в норме. В связи с этим общее количество клеток не учитывалось.

В группе сравнения нейроны в подавляющем большинстве типичного строения, с хорошо выраженным ядром, ядрышком и веществом Ниссля (рис. 1а). Только 3–4% из них были в состоянии острого набухания и в 2–3% в небольшом количестве нейронов накапливался мелкодисперсный липофусцин (рис. 1б).

В качестве представительства периферической нервной системы исследован седалищный нерв на продольных и поперечных срезах. Нервы имели типичное строение, на продольных срезах видно плотно упакованные нервные волокна, между которыми небольшие прослойки преимущественно волокнистой соединительной ткани, составляющие $20 \pm 1,5\%$ от площади среза (рис. 1в).

Органом-мишенью воздействия седалищного нерва, в частности, является икроножная мышца, которая и была исследована. В норме мышечные волокна одинаковой толщины, расположены параллельно друг другу, ядра клеток находятся под сарколеммой, поперечная исчерченность четко видна даже на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. На срезе мышечные волокна составили $90 \pm 1\%$, а соединительная ткань – $10 \pm 1\%$ (рис. 1г).

Поражение ткани нервной системы при диабете связано в основном с двумя патогенетическими механизмами – это влияние ангиопатии (как микро- так и макро-) и непосредственное токсическое действие метаболитов глюкозы на ткань. Морфологическое исследование позволили достаточно четко показать выявляемую во всех случаях микроангиопатию, которая проявлялась в значительном утолщении стенки артериол за счет аморфной массы гликопротеидов, что вызывало гипоксию ткани.

В начале процесса происходят дистрофические изменения нейронов спинного мозга, среди которых преобладает пигментная дистрофия со значительным накоплением липофусцина в цитоплазме клетки, а на более поздних этапах и гибель нейронов.

В спинномозговых ганглиях на ранних сроках заболевания встречались неизменные нейроны, клетки в состоянии острого набухания и клетки тени. В седалищном нерве наблюдалась атрофия, проявлявшаяся деформацией нервных стволов и расширением прослоек эндоневрия. Скелетные мышцы на данном этапе заболевания не атрофированы, но наблюдалось их продольное расщепление. Поперечная исчерченность была сохранена.

На поздних этапах заболевания микроангиопатия становилась более выраженной и распространенной, происходило значительное сужение просвета артериол и утолщение их стенок (рис. 2)

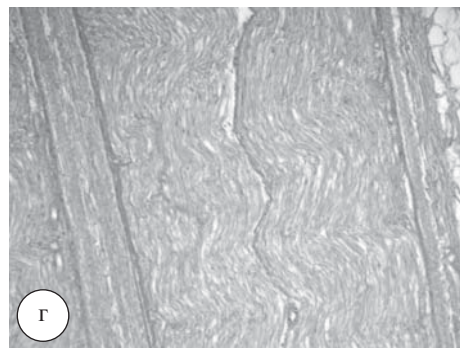
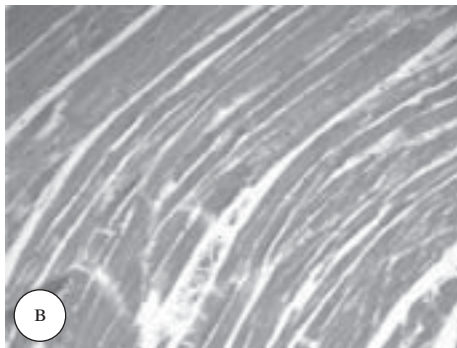
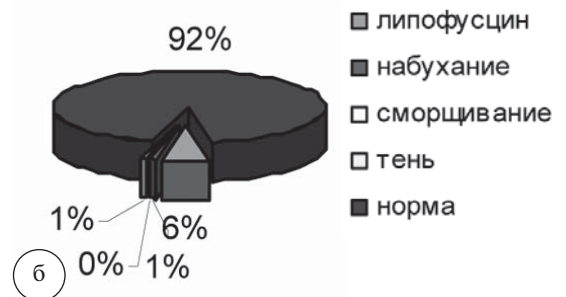
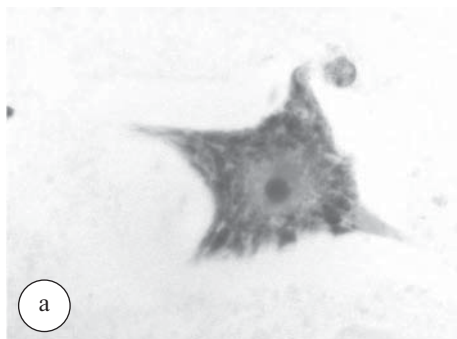


Рис. 1. Секционный материал у погибших от травмы, не совместимой с жизнью (группа сравнения): а – поясничный отдел спинного мозга. Нейрон типичного строения. Окраска по методу Ниссля, ув. $\times 620$; б – состояние нейронов спинного мозга; в – продольный срез седалищного нерва. Плотно упакованные нервные волокна, разделенные тонкими прослойками эндоневрия. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$; г – икроножная мышца. Мышечные волокна одинаковой толщины, ядра располагаются под сарколеммой. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$

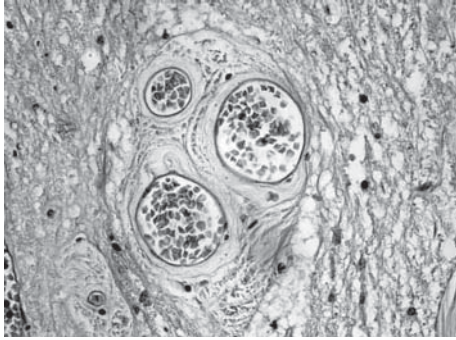


Рис. 2. Секционный материал группы больных сахарным диабетом. Спинной мозг. Резко выраженное утолщение стенок артериол. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$

Микроангиопатия вызывает ишемию мозга и приводит к появлению в спинном мозгу очагов выпадения нейронов, в оставшихся нейронах наблюдается пигментная дистрофия, острое набухание, образование клеток теней (рис. 3а). Только треть нейронов из оставшихся морфологически не изменена (рис. 3б)

В спинном мозге, кроме повреждения нейронов, определялось также массивное поражение белого вещества, проявлявшееся как аксоно- так и миелинопатией (4). В ответ на повреждение вещества мозга происходила гипертрофия астроцитов и их отростков.

При диабете в ткани спинного мозга, особенно в поясничном отделе, найдено большое количество образований округлой формы, располагавшихся преимущественно субпиально или периваскулярно (рис. 5а). Эти тельца окрашивались гематоксилином в темно-фиолетовый цвет, ШИК- реакция – темно-красный, не исчезающий после обработки диастазой, по методу Ниссля – в голубой, Конго-Рот – в фиолетовый. Для уточнения гистогенеза этих образований было проведено иммуногистохимическое исследование с различными маркерами ткани нервной системы (глиофибрилярный белок, нейрофиламенты, синаптофизин, S-100 протеин и во всех случаях получен отрицательный результат. Электронномикроскопически

они представлены образованиями округлой формы с четкими границами, иногда с фрагментами оболочки, состоящими из фибриллярных структур (Рис. 5б).

Существует несколько точек зрения на гистогенез этих образований: они формируются из излившейся аксоплазмы поврежденных аксонов (отсюда одно из названий «аксональные шары»); основой их формирования является фибриллярный гликоген (крахмальные тельца, амилусные тельца, амилоидные тельца). Полагая, что основой формирования этих телец действительно являются белки аксоплазмы, претерпевающие настолько выраженные изменения, что иммуногистохимические маркеры их не выявляют. В ходе их формирования происходит гликозилирование этих белков, то есть отложение молекул гликогена на нити белка, с формированием «фибрилярного гликогена».

На поздних стадиях заболевания происходила значительная атрофия седалищного нерва с явлениями миелино- и аксонопатии (рис. 6а) и замещение некротизированных волокон соединительной тканью. При этом нервное волокно составляло лишь $35,5 \pm 3,5\%$ от площади среза, а соединительная ткань, включая жировую, $64,5 \pm 4,7\%$.

В скелетных мышцах также значительно выражены явления атрофии, которая носила в основном пучковый характер, то есть полная атрофия отдельных пучков на фоне относительной сохранности других, что говорит о ее нейрогенной природе. В отличие от умерших от алкоголизма, замещение атрофированных мышечных волокон идет не только за счет жировой клетчатки, но и за счет коллагеновых волокон (рис. 6б). В одном из случаев мы наблюдали даже оссификацию соединительной ткани. В среднем оставшиеся мышечные волокна составили $27 \pm 0,5\%$, соединительнотканые – $23 \pm 2,7\%$, а жировая клетчатка – $50 \pm 4,5\%$.

Уже на ранних стадиях алкоголизма появляются изменения практически во всех отделах нервной системы. В спинном мозге количество нейронов достоверно не менялось, но качественные изменения выявлялись на всех уровнях исследования. В первую очередь появлялось значительно большее, чем в норме, количество нейронов, содержащих липофусцин (рис. 7а, б), также несколько чаще встречались

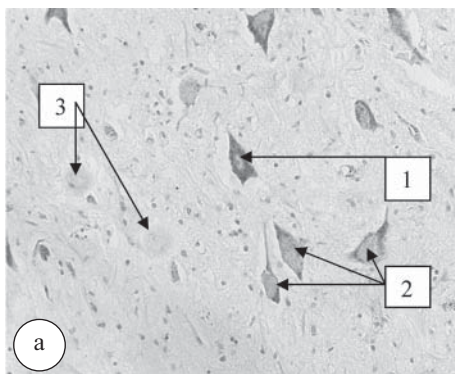
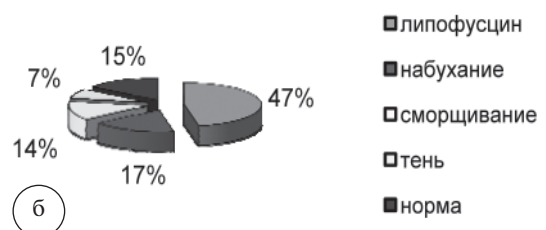


Рис. 3. Секционный материал группы больных сахарным диабетом: а – грудной отдел спинного мозга. Отдельные нейроны неизменны (1). Большинство содержит липофусцин (2). Встречаются «клетки-тени» (3). Окраска по методу Ниссля, ув. $\times 200$; б – диаграмма: состояние нейронов спинного мозга у умерших с сахарным диабетом

Состояние нейронов спинного мозга у умерших с СД



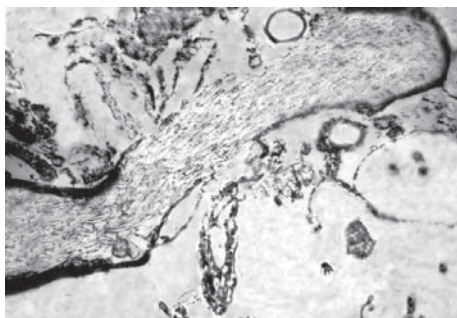


Рис. 4. Миелиновое волокно из поясничного отдела спинного мозга при сахарном диабете. Электронограмма, ув. $\times 9000$

нейроны в состоянии острого набухания. В спинномозговых ганглиях большинство нейронов сохранены и только единичные содержат липофусцин.

В седалищном нерве большинство аксонов было сохранено, но миелиновые оболочки теряли свою структуру, вакуолизировались. На поздних стадиях развития заболевания встречались очаги выпадения нейронов. Из оставшихся клеток типичное строение имели лишь 29%, наиболее частым изменением было острое набухание нейронов и несколько реже – пиг-

ментная дистрофия. В небольшом проценте наблюдений встречались также «клетки-тени».

В спинномозговых ганглиях большинство нейронов содержало значительное количество крупнодисперсного интенсивно окрашенного липофусцина. Часть – была представлена «клетками-теньями», и только единичные нейроны имели типичное строение.

В седалищном нерве происходит потеря и повреждение как аксонов, так и их миелиновых оболочек, происходит атрофия нерва (рис. 8а), в среднем в группе нервные волокна составили $33,3 \pm 6,3\%$ от площади среза, а соединительная ткань, представленная преимущественно жировой клетчаткой, – $66,7 \pm 5,8\%$.

Мышечная ткань у этой группы умерших была значительно повреждена. Эти изменения носили неравномерный характер. На фоне практически неизменных волокон, с хорошо выраженной поперечной исчерченностью, имели место атрофированные волокна со светлой цитоплазмой и большим количеством ядер. В других волокнах исчерченность неотчетлива, ядра расположены в центре волокна. Процент мышечной ткани уменьшился в среднем до $60 \pm 13,6\%$, в то же время в отдельных наблюдениях этот процент снижался до $27,0 \pm 2,9\%$. Среди атрофированных волокон располагается преимущественно жировая клетчатка (рис. 8б).

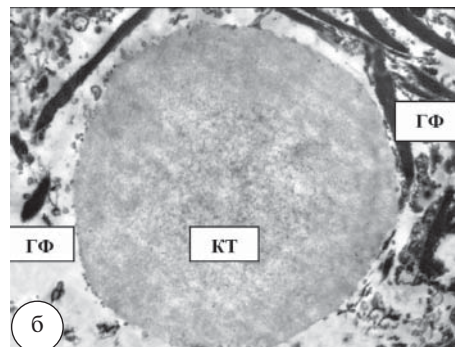
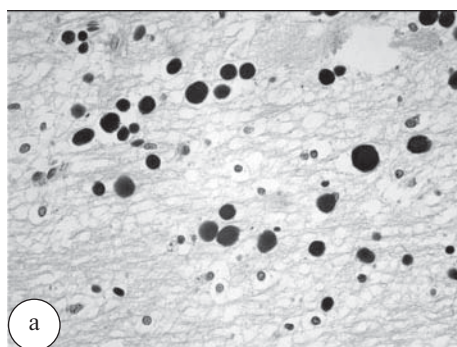


Рис. 5. Секционный материал больных сахарным диабетом: а – поясничный отдел спинного мозга. Скопления крахмальных телец. ШИК-реакция, ув. $\times 400$; б – крахмальное тельце (КТ) в нейропиле поясничного отдела спинного мозга в окружении глиофибрилл (ГФ). Электронограмма, ув. $\times 7000$

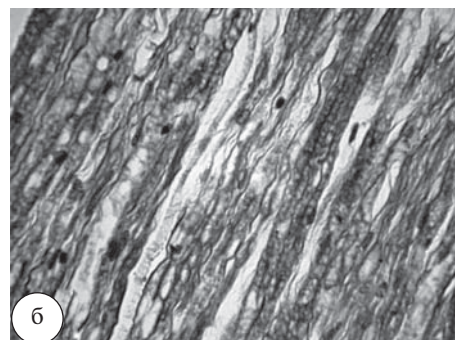


Рис. 6. Секционный материал больных сахарным диабетом: а – икроножная мышца. Пучковая атрофия мышцы с замещением ее коллагеновыми волокнами. Окраска по методу Маллори А, ув. $\times 25$; б – седалищный нерв. Аксоно- и миелінопатия. Окраска по методу Шпильмеера, ув. $\times 400$

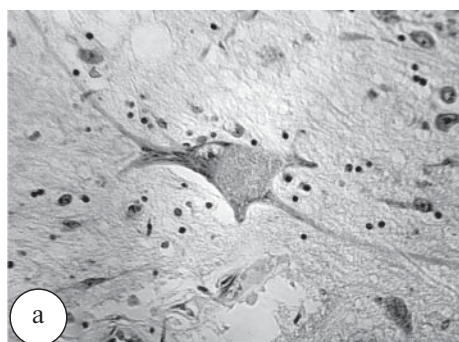


Рис. 7. Секционный материал больных, умерших от алкоголизма: а — шейный отдел спинного мозга. Резко выраженная пигментная дистрофия нейрона. Окраска по методу Ниссля, ув. $\times 630$; б — диаграмма: состояние нейронов спинного мозга

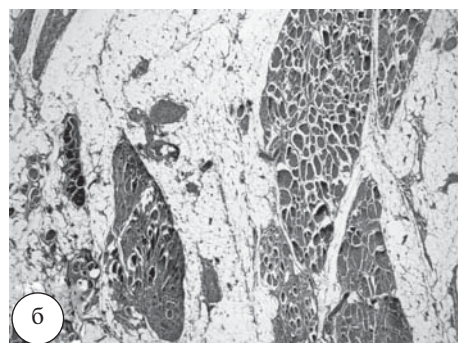
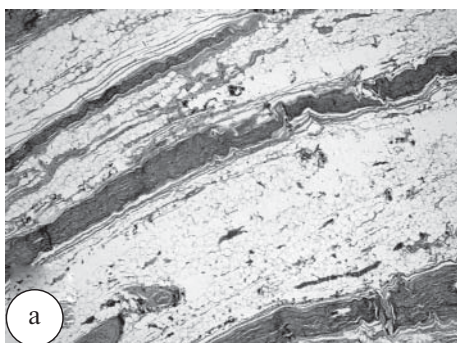


Рис. 8. Секционный материал больных, умерших от алкоголизма: а — резко выраженная атрофия, деформация нервных пучков и разрастание волокнистой соединительной ткани и жировой клетчатки между ними. Продольный срез. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 25$; б — икроножная мышца. Мышечные волокна атрофированы, между волокнами волокнистая соединительная ткань и жировая клетчатка. Окраска по методу Маллори, ув. $\times 25$

Заключение. Установлено, что токсические полиневропатии морфологически проявляются поражением всех уровней нервной системы (спинной мозг, ганглии, периферические нервы) и также органа-мишени (скелетной мышцы) и в зависимости от характера интоксикации и степени ее выраженности имеют особенности течения данной патологии.

Литература

1. Клочков, Н.Д. Возможности использования электронной микроскопии для исследования нервной системы на секционном материале / Н.Д. Клочков, Л.С. Онищенко, О.Н. Гайкова // Патологическая анатомия на рубеже веков. Тр. Петербургской ассоциации патологоанатомов. — СПб., 2003. — Вып. 36–44. — С. 36–37.

O.N. Gaikova, A.Yu. Emelianov, I.N. Barsukov, I.N. Onischenko, E.V. Tretyakov, A.S. Belyasnik

Morphology of alcoholic and diabetic polyneuropathy

Abstract. On the basis of autopsy material the changes in the spinal cord, nerves and skeletal muscles under exogenous (alcoholism) and endogenous (diabetes mellitus) intoxication were revealed. It was found that toxic polyneuropathy pathology is manifested by spinal neurons changes (neurons remains unchanged only 25%), most often (more than 50%) occurs their pigmentary degeneration with accumulation of lipofuscin. At diabetes the most corrupt department is lumbar. In alcoholism the most affected neurons are those of the anterior horns of the spinal cord, diabetes showed a similar trend, though less pronounced. Toxic polyneuropathy in the initial stages is manifested in degenerative changes of peripheral nerves and skeletal muscles, in the later stages it is expressed by their atrophy. It is shown that the degree of nerves atrophy is more pronounced (70%) than the degree of muscle atrophy (33,3%). Atrophy of muscle tissue has the neural character. Feature of diabetic myopathy is the replacement of atrophied muscles of the collagen fibers as a result of myofibrosis. Morphometric researches allowed us to reveal the degree of atrophy extension in nerves and muscles at various stages of alcoholic and diabetic polyneuropathy that in comparison with the clinical picture of the disease made it possible to identify the stage of polyneuropathy.

Key words: morphology, alcoholic and diabetic polyneuropathy, spinal cord, sciatic nerve, skeletal muscles, diabetes mellitus, alcoholism.

Контактный телефон: 89119711056; e-mail Olga-Gaikova@yandex.ru