

Морфологические изменения нервной системы при алкогольной и диабетической полиневропатии

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

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург)

На примере алкогольной болезни и сахарного диабета проведено изучение морфологических изменений в центральной и периферической нервной системах, возникающих при воздействии экзо- и эндотоксических факторов. Методами гистохимии, световой и электронной микроскопии исследованы шейный, грудной и поясничный отделы спинного мозга, спинномозговые ганглии, седалищный нерв, мышцы голени 27 умерших лиц мужского пола (15 — с алкогольными и 12 — с диабетическими полиневропатиями), а также четырех молодых мужчин, погибших от травм, не совместимых с жизнью. Выявлено выраженное поражение нейронов спинного мозга в поясничном отделе при диабетической полиневропатии и избирательное поражение передних рогов спинного мозга при алкогольной полиневропатии. Атрофия нервных стволов при обеих формах была примерно одинаковой, а атрофия мышц несколько преобладала при алкоголизме.

Ключевые слова: алкоголь, диабет, полиневропатия, спинной мозг, нерв, мышца

Введение

Экзогенные токсические поражения нервной системы возникают при злоупотреблении алкогольными напитками, передозировке лекарственных препаратов или поступлении в организм токсических веществ, применяемых в промышленности, сельском хозяйстве и в быту [3, 8], а также при гепатитах, циррозе печени, хронической почечной недостаточности и сахарном диабете [12]. Среди множества вариантов токсического поражения нервной системы самыми частыми и типичными являются алкогольные (экзогенные) и диабетические (эндогенные) [2, 6].

В Российской Федерации, где число больных сахарным диабетом по состоянию на начало 2004 г. составило 2,4 млн человек [12], а зависимость трудоспособной части населения от алкоголя традиционно имеет большие масштабы, проблема своевременной диагностики и эффективного лечения неврологических осложнений экзо- и эндотоксического поражения нервной системы особенно актуальна. Смертность от алкоголизма и его осложнений, согласно данным ВОЗ, занимает в мире третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Россия здесь не является исключением: на 1 января 2003 г. на диспансерном учете в наркологической службе страны находилось более 1,8 млн больных алкоголизмом [9].

На долю поражений периферической нервной системы при сахарном диабете и хроническом алкоголизме приходится 6–9% всех случаев заболеваний нервной системы [8, 9]. Среди всех невропатий на долю диабетической и алкогольной приходится по 30%, причем при сахарном диабете и это расстройство считается самым частым осложнением, встречаясь почти у 100% больных [4]. Данная патология периферической нервной системы создает большую медико-социальную проблему в связи с ее распространением и высоким процентом временной нетрудоспособности больных, а в некоторых случаях — и стойкой потерей трудоспособности [11].

В современной литературе достаточно широко освещены энцефалопатии и полиневропатии этанолового и диабетического

генеза [1, 5, 13, 15], однако лишь в единичных исследованиях имеются указания на клинические и электрофизиологические признаки страдания спинного мозга при экзо- и эндогенных интоксикациях [2, 14], а патоморфологические работы по этой проблеме отсутствуют вовсе. Целью настоящего исследования было изучение морфологических изменений в центральной и периферической нервной системе человека, возникающих при воздействии экзо- и эндотоксических факторов на примере алкогольной болезни и сахарного диабета, что имеет важное теоретическое и практическое значение для поиска новых методов лечения алкогольных и диабетических полиневропатий.

Материалы и методы исследования

Помимо классического неврологического обследования с детальной оценкой объема и силы активных движений, а также всех видов чувствительности (включая вибрационную), для определения степени тяжести полиневропатий проводилась количественная оценка имеющихся расстройств по общей шкале неврологических симптомов (Total Symptoms Score, TSS) [11].

Секционный материал получен от 27 умерших лиц мужского пола (15 из которых страдали полиневропатиями алкогольного и 12 — диабетического генеза) и четырех практически здоровых мужчин в возрасте от 18 до 23 лет, погибших от черепно-мозговых травм, не совместимых с жизнью (группа сравнения).

Были исследованы шейный, грудной и поясничный отделы спинного мозга, спинномозговые ганглии, седалищный нерв, мышцы голени и кожа над ними. Материал фиксировали в 10-процентном нейтральном формалине, затем заливали в парафиновые блоки по стандартной методике и окрашивали гематоксилином и эозином по методам Ван-Гизона, Шпильмеера, Ниссля, Маллори и ШИК, Конго-Рот. Кроме того, исследовали непрямые иммунопероксидазные реакции для выявления глиофибрилярного белка, нейрофиламентов, протеина S-100 и синаптофизина [10]. Для электронной микроскопии был взят фиксированный в формалине

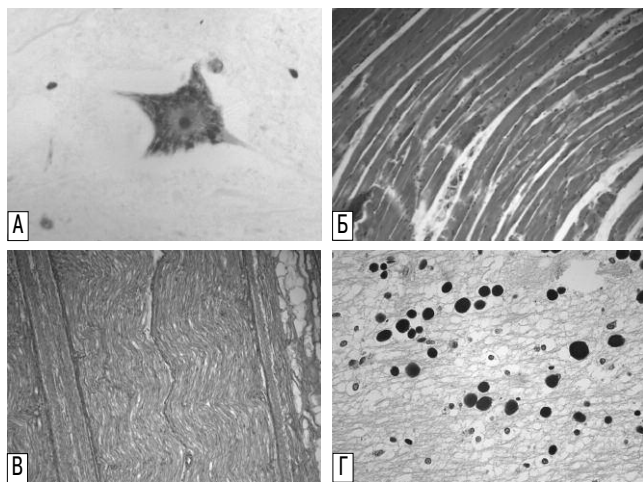


рис. 1: Группа сравнения:

А — поясничный отдел спинного мозга, нейрон типичного строения, окраска по методу Ниссля X 620;

Б — продольный срез седалищного нерва, плотно упакованные нервные волокна, разделенные тонкими прослойками эндоневрия, окраска гематоксилином и эозином X 400;

В — икроножная мышца, мышечные волокна одинаковой толщины, ядра располагаются под сарколеммой, окраска гематоксилином и эозином X 200;

Г — поясничный отдел спинного мозга: скопления крахмальных телец, ШИК-реакция X 400, деталь: крахмальное тельце в нейропиле поясничного отдела спинного мозга при сахарном диабете в окружении глиофибрилл, электронограмма, X 7000

материал, который в дальнейшем обрабатывался по методике для секционного материала [7].

Результаты и обсуждение

Умершие, как с алкоголизмом, так и с диабетом, были разделены по проявлениям полиневропатии на две группы: тяжелая и средняя степень тяжести. Подсчет нейронов на срезах спинного мозга в группе сравнения и у больных показал, что их количество очень отличалось от наблюдения к наблюдению и в ряде случаев, у умерших с диабетом или алкоголизмом, несмотря на наличие очагов нейронального выпадения, количество нейронов в среднем превышало аналогичные показатели в группе сравнения. В связи с этим общее количество клеток на поперечном срезе спинного мозга в данной работе не учитывалось.

В группе сравнения нейроны в подавляющем большинстве (94–96%) типичного строения, с хорошо выраженным ядром, ядрышком и веществом Ниссля (рис. 1А). Только 1,2–1,4% из них были в состоянии острого набухания и в 1–2% нейронов в небольшом количестве накапливался мелкодисперсный липофусцин.

В качестве представителя периферической нервной системы был исследован седалищный нерв на продольных и поперечных срезах. Нервы имели типичное строение: на продольных срезах были видны плотно упакованные нервные волокна, а между ними — небольшие прослойки преимущественно волокнистой соединительной ткани, составляющие $20 \pm 1,5\%$ от площади среза (рис. 1Б).

Органом — мишенью воздействия седалищного нерва, в частности, является икроножная мышца, которая и была исследована. В норме мышечные волокна имеют одинаковую толщину и расположены параллельно друг другу, их поперечная исчерченность четко видна на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Ядра клеток находятся под сарколеммой. На срезах мышечные волокна составляли $90 \pm 1\%$, а соединительная ткань — $10 \pm 1\%$ (рис. 1В).

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

В начале заболевания происходят дистрофические изменения нейронов спинного мозга, среди которых преобладает пигментная дистрофия со значительным накоплением липофусцина в цитоплазме клетки. На более поздних этапах наступает гибель нейронов.

В спинномозговых ганглиях на ранних сроках заболевания встречались неизмененные 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

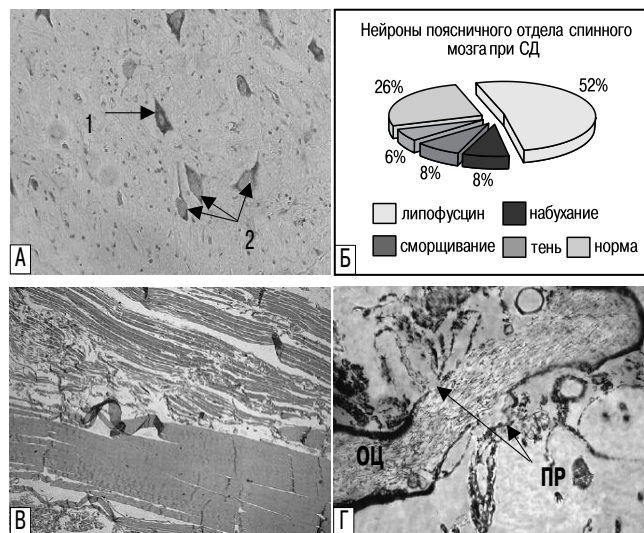


рис. 2: Умершие с сахарным диабетом:

А — грудной отдел спинного мозга, отдельные нейроны не изменены (1), большинство содержит липофусцин (2), окраска по методу Ниссля X 200;

Б — на диаграмме зафиксировано состояние нейронов спинного мозга умерших с сахарным диабетом;

В — икроножная мышца, пучковая атрофия мышц с замещением ее коллагеновыми волокнами, окраска по методу Маллори А. X 25;

Г — миелиновое волокно из поясничного отдела спинного мозга при сахарном диабете: ОЦ — осевой цилиндр с почти разрушенными нейрофибриллами, ПР — разрушенный перехват Ранвье и прилежащие к нему истонченные, либо лишенные миелина участки миелиновой оболочки, электронограмма, X 9000

не атрофированы, но отмечалось их продольное расщепление. Поперечная исчерченность была сохранена.

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

Микроангиопатия вызывает ишемию мозга и приводит к появлению в спинном мозге очагов выпадения нейронов. В оставшихся нейронах наблюдается пигментная дистрофия, острое набухание, образование клеточек-теней (рис. 2А). Только треть оставшихся нейронов морфологически не изменена (рис. 2Б).

В спинном мозге кроме повреждения нейронов определялось так же массивное поражение белого вещества проявлявшееся как аксоно-, так и миелинопатией (рис. 2Г). 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 субпiallyно или периваскулярно. Эти тельца окрашивались: гематоксилином в темно фиолетовый цвет; реактивом Шиффа — в темно-красный, не исчезающий после обработки диастазой; при окраске по методу Ниссля — в голубой; Конго-Рот — в фиолетовый. Для уточнения гистогенеза этих образований было проведено иммуногистохимическое исследование с различными маркерами ткани нервной системы (глиофибрилярного белка, нейрофиламентов, синаптофизина, S-100 протеина) и во всех случаях получен отрицательный результат. Электронномикроскопически они представляли собой довольно аморфные структуры с невысокой в целом электронной плотностью, но иногда с небольшой зернистостью в центральной части. Как правило, вблизи и вокруг них располагались электронно-плотные пучки плотно упакованных глиофибрилл.

В литературе есть несколько точек зрения на происхождение этих образований. Одна из них — что они формируются из излившейся аксоплазмы поврежденных аксонов (отсюда название «аксональные шары»); другая — что их основой является фибриллярный гликоген (крахмальные тельца, амилюзные тельца, амилоидные тельца). Проведенное нами исследование позволяет предположить, что основой формирования этих телец действительно являются белки аксоплазмы, претерпевающие настолько значительные изменения, что иммуногистохимические маркеры их не выявляют. В ходе их формирования происходит гликозилирование этих белков, то есть отложение молекул гликогена на нити белка с образованием «фибрилярного гликогена».

На поздних стадиях заболевания происходила значительная атрофия седалищного нерва с явлениями миелино- и аксонопатии и замещение некротизированных волокон соединительной тканью. При этом нервные волокна составляли 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. Иными словами, наблюдалась полная атрофия отдель-

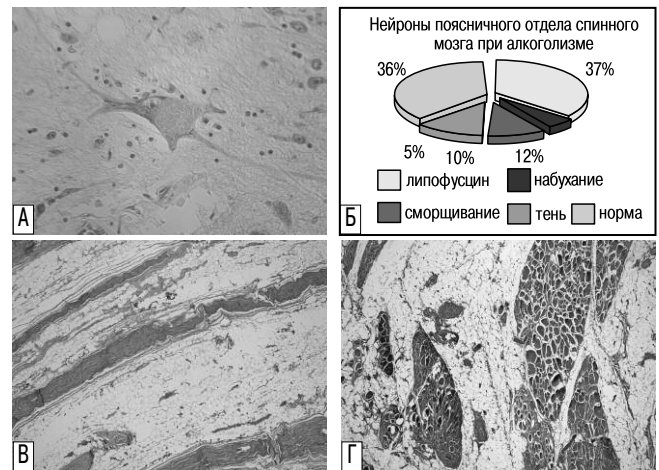


рис. 3: Умершие с хроническим алкоголизмом:

А — шейный отдел спинного мозга: резко выраженная пигментная дистрофия нейрона, окраска по методу Ниссля X 630;

Б — на диаграмме показано состояние нейронов спинного мозга;

В — резко выраженная атрофия, деформация нервных пучков и разрастание волокнистой соединительной ткани и жировой клетчатки между ними, продольный срез, окраска гематоксилином и эозином X 25;

Г — икроножная мышца: мышечные волокна атрофированы, между волокнами волокнистая соединительная ткань и жировая клетчатка, окраска по методу Маллори X 25

ных пучков на фоне относительной сохранности других, что говорит о нейрогенной природе явления. Но в отличие от страдавших алкоголизмом, у диабетиков замещение атрофированных мышечных волокон идет не только за счет жировой клетчатки, но и за счет коллагеновых волокон. В одном из случаев мы наблюдали даже оссификацию соединительной ткани. В среднем оставшиеся мышечные волокна составили $27 \pm 0,5\%$, соединительнотканые волокна — $23 \pm 2,7\%$, а жировая клетчатка — $50 \pm 4,5\%$.

Уже на ранних стадиях алкоголизма можно наблюдать изменения практически во всех отделах нервной системы. В спинном мозге качественные изменения выявлялись на всех уровнях исследования. В первую очередь, фиксировалось значительно большее, чем в норме, количество нейронов, содержащих липофусцин (рис. 3А, 3Б), также несколько чаще встречались нейроны в состоянии острого набухания. В спинномозговых ганглиях большинство нейронов были сохранены и только единичные содержали 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, несколько реже встречалась пигментная дистрофия. В небольшом проценте наблюдались так же клетки-тени.

В спинномозговых ганглиях большинство нейронов содержало значительное количество крупнодисперсного интенсивно окрашенного липофусцина. Часть нейронов

была представлена клетками-тенями и только единичные нейроны имели типичное строение.

В седалищном нерве происходили потеря и повреждение, как аксонов, так и их миелиновых оболочек и, следовательно, атрофия нерва. В среднем в этой группе нервные волокна составляли $33,3 \pm 6,3\%$ от площади среза, а соединительная ткань, представленная преимущественно жировой клетчаткой — $66,7 \pm 5,8\%$.

Мышечная ткань у этой группы умерших была значительно повреждена и эти изменения носили неравномерный характер. Так, среди практически неизмененных волокон с хорошо выраженной поперечной исчерченностью встречались атрофированные волокна со светлой цитоплазмой и большим количеством ядер. В других волокнах исчерченность неотчетлива, ядра располагались в центре волокна. Процент мышечной ткани уменьшился в среднем до $60 \pm 13,6\%$, в то же время в отдельных наблюдениях он снижался до $27,0 \pm 2,9\%$. Среди атрофированных волокон находилась преимущественно жировая клетчатка.

Таким образом, токсические полиневропатии, как при сахарном диабете, так и при алкоголизме, морфологически проявлялись поражением всех уровней нервной системы (спинной мозг, ганглии, периферические нервы) и так же органа-мишени (скелетной мышцы).

Морфологическими особенностями диабетической полиневропатии является большее поражение нейронов спинного мозга, более выраженное в поясничном отделе, выраженная аксоно- и миелинопатия, а так же скопление крахмальных телец в белом веществе спинного мозга. Атрофия мышц при диабете была несколько менее выраженной, а замещение мышечных волокон происходило преимущественно за счет соединительной ткани в результате миофиброза, в единичных наблюдениях — с оссификацией.

Для алкогольной полиневропатии типичным являлось более выраженное поражение передних рогов спинного мозга. Атрофия нервных стволов в среднем была одинаковой, а атрофия мышц несколько преобладала.

Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина, 2002.
2. Богомолов Л.В. Патоморфологические проявления различных форм алкогольной болезни. Арх. патол. 2003; 65: 28–32.
3. Богомалова И.Н. Судебно-медицинская диагностика отравлений суррогатами алкоголя по морфологическим данным. Судебно-медицинская экспертиза 2004; 5: 22.
4. Гурьева И.В. Диабетическая периферическая сенсомоторная полинейропатия. Патогенез, клиника, диагностика: Методические рекомендации. М.: Медицина, 2004.
5. Замиратов В.С. О секционной диагностике острой и хронической интоксикации алкоголем. Судебно-медицинская экспертиза 1987; 4: 45–47.
6. Калинин А.П. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. М.: Медицина, 2001.
7. Коновалов Г.В. Нейро-морфологические исследования в патологической анатомии. Арх. патол. 1989; 51: 3–8.
8. Левин О.С. Полиневропатии: Клиническое руководство. М.: МИА, 2006.
9. Пауков В.С. Патологическая анатомия пьянства и алкоголизма. Арх. патол. 2004; 66: 3–9.
10. Пиголкин Ю.И. Острая и хроническая алкогольная интоксикация. Морфологические, гистохимические и химико-токсикологические критерии судебно-медицинской диагностики. Руководство для врачей. М.: МИА, 2003.
11. Строчков И.А. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии. Неврол. журн. 2000; 5: 14–19.
12. Чернышова Т.Е., Гурьева И.В., Алтунбаева Р.А. и др. Диабетическая нейропатия (патогенез, диагностика, лечение). М.: Медпрактика, 2005.
13. Boulton A.J.M. Diabetic neuropathy. Diabetes Care 2005; 28: 956–962.
14. Selvarajah D. Early involvement of the spinal cord in diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Care 2006; 29: 2664–2669.
15. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R.T. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care 2003; 26: 1553–1559.

Morphological changes of the nervous system in alcoholic and diabetic polyneuropathies

M.M. Odinak, O.N. Gaykova, A.Y. Emelyanov, I.N. Barsukov, L.S. Onishchenko, E.V. Tretyakov, A.S. Belyasnik

Medical Military Academy named after S.M. Kirov (St-Petersburg)

Key words: alcohol, diabetes, polyneuropathy, spinal cord, nerve, muscle

We carried out studies on morphological changes of the central and peripheral nervous system resulted from exo- and endotoxic factors, exemplified by alcohol disease and diabetes. The cervical, thoracic and lumbar parts of the spinal cord, the spinal ganglia, sciatic nerve and shin muscles from 27 male individuals (15 with alcoholic polyneuropathy and 12 with diabetic polyneuropathy) and 4 young man died from life-incompatible traumas

were examined postmortem by histochemistry, light and electronic microscopy. Severe neuronal damage in the lumbar spinal region in diabetic polyneuropathy and selective damage of the anterior horns in alcoholic polyneuropathy were revealed. The incidence of neural atrophy was relatively equal in both forms, and muscle atrophy prevailed in patients with alcoholism.

Контактный адрес: Барсуков Игорь Николаевич — канд. мед. наук, соискатель кафедры нервных болезней ВМА им. С.М. Кирова, главный невролог Балтийского флота.
Россия, 2236009 Калининград, ул. Герцена, д. 2. Тел.: +7 (4012) 21-49-16, факс +7 (4012) 21-89-35; email: inbarsukov@mail.ru

М.М. Одинак — член-корр. РАМН, нач. каф. нервных болезней ВМА им. С.М. Кирова;

О.Н. Гайкова — нач. лаб. электронной микроскопии и гистохимии ВМА им. С.М. Кирова;

А.Ю. Емельянов — зам. нач. каф. нервных болезней по клинической работе ВМА им. С.М. Кирова;

Л.С. Онищенко — науч. сотр. лаб. электронной микроскопии и гистохимии ВМА им. С.М. Кирова;

Е.В. Третьяков — курсант VI курса IV факультета ВМА им. С.М. Кирова;

А.С. Беясник — курсант VI курса IV факультета ВМА им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург).