

УДК 616.379-008.64

**О.В. Бесединська\*, І.С. Давиденко\*, С.А. Андрєєв\*\*, Н.М. Наварчук\*\*\*,  
В.І. Бесединський\*\*\*\***

*Кафедра патоморфології (зав. – проф. Давиденко І.С.) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці\*, КЛПЗ “Чернігівська міська лікарня №2”, м. Чернівці\*\*, кафедра анатомії людини ім. М.Г. Туркевича (зав. – проф. Макар Б.Г.), Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці\*\*\* Обласна комунальна медична установа “Патологоанатомічне бюро”, м. Чернівці\*\*\*\**

## ДІАБЕТИЧНА ПЕРИФЕРІЙНА НЕЙРОПАТІЯ: ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ГРАДАЦІЯ СТУПЕНІВ УРАЖЕННЯ

**Резюме.** Авторами розроблена систематизована градація ступенів ураження периферійного нерва при діабетичній периферійній нейропатії, яка ґрунтується на оцінці морфологічних змін нейронального компоненту. У 30,25% випадків морфологічні зміни були розцінені як легкий ступінь ураження периферійного нерва при діабетичній нейропатії. Такому ступеню відповідають структурні зміни мієлінових оболонки та аксонів тільки у дистальному сегменті великогомілкового нерва. 50,62% становили випадки з помірним ступенем ураження та відповідно структурними змінами, що охоплювали середній та дистальний сегменти. Тоді як у 19,13% випадків структурні зміни виявлені у трьох сегментах (дистальному, середньому та проксимальному), що було розцінено як ураження тяжкого ступеня. Використання запропонованої градації ступенів ураження периферійних нервів при діабетичній периферійній нейропатії дозволить проводити об’єктивну діагностику та правильну інтерпретацію отриманих даних при патологоанатомічних дослідженнях.

**Ключові слова:** діабетична периферійна нейропатія, ступені ураження, патоморфологічна діагностика.

Хронічна дистальна сенсомоторна полінейропатія є найбільш частою формою ураження периферійної нервової системи у хворих на цукровий діабет (ЦД), яка вражає аксони сенсорних, меншою мірою рухових волокон та часто супроводжується вегетативною нейропатією. У клінічній картині домінують порушення чутливості у вигляді відчуття болю, оніміння, парестезій у нижніх кінцівках. При неврологічному огляді виявляються зниження больової та температурної чутливості у дистальних відділах, зниження вібраційної чутливості, послаблення або відсутність ахілових, а на більш пізніх стадіях – колінних рефлексів. Симптоми поступово розповсюджуються від дистальних відділів до проксимальних. Виражені порушення глибокої чутливості (вібраційної та тактильної чутливості, м’язово-суглобового чуття) розвиваються при переважному ураженні великих нервових волокон (мієлінові нервові волокна діаметром більше 2,5-3 мкм), поверхневої чутливості (пекучий біль, випадіння сухожилкових рефлексів, порушення температурної та больової чутливості) – малих нервових волокон (безмієлінові нервові волокна та мієлінові нервові волокна діаметром менше 2,5-3 мкм). Рухові порушення, як пра-

вило, виражені мінімально або помірно та часто обмежуються легкою слабкістю та атрофією м’язів стоп [1].

У 1992 р. проведена стандартизація алгоритмів діагностики полінейропатії та узгоджені клінічні стадії діабетичної периферійної нейропатії (ДПН), які ґрунтуються на оцінці шкал невропатичних симптомів (NSS), неврологічного дефіциту (NDS), швидкості проведення імпульсів по чутливим/руховим нейронам (M/SNCV), кількісному дослідженні чутливості (VDT, CDT), кількісному дослідженні вегетативної функції (DB, VAL) [2]. Така градація стадій ДПН застосовується у клінічній практиці та для проведення клінічних досліджень, проте не може бути застосована у роботі патологоанатома. Постає питання про необхідність розробки градації стадій ДПН, яка б ґрунтувалась на вивченні структурних змін у периферійному нерві (ПН).

**Мета дослідження:** розробити систематизовану градацію ступенів ураження ПН при ДПН, яка ґрунтується на оцінці морфологічних змін провідникового апарату.

**Матеріал та методи.** Враховуючи анатомічні особливості та симптомокомплекс, характе-

рний для дистальної сенсомоторної полінейропатії, об'єктом дослідження був обраний великогомілковий нерв (ВГН).

Досліджено 220 випадків, із них: 100 випадків – автопсійний матеріал (препарати ВГН, вилучені на секції у осіб, де в заключному клінічному та патологоанатомічному діагнозах в якості основного або супутніх захворювань фігурував ЦД); 100 випадків – операційний матеріал (препарати ВГН, вилучені з ампутованих нижніх кінцівок хворих з діагнозом “синдром діабетичної стопи”). Групу порівняння (20 випадків) склали препарати ВГН, вилучені у померлих від причин, не пов'язаних з ЦД.

Вилучали основний стовбур ВГН від точки поділу сідничого нерва на загальний малогомілковий та великогомілковий нерви до точки поділу останнього на його кінцеві гілки (присередній та бічний підошові нерви). Всі бічні гілки відсікали та не досліджували. З метою стандартизації дослідження структурних змін ПН на різних рівнях, після вилучення ВГН розподіляли на три рівні частини. З кожної вирізали середній фрагмент довжиною 1,0 см (маркували відповідно дистальний, середній та проксимальний сегменти). Видалені шматочки фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну впродовж 24 годин шляхом повного занурення в фіксуючий розчин. Після стандартної проводки матеріал заливали в парафін.

Використовували оглядові (забарвлення гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за ван Гізона) та спеціальні методики: трихромом за Гоморі – забарвлення волокнистого компоненту стромы, мієлінових оболонки та осьових циліндрів; залізним гематоксиліном за Кульчицьким – забарвлення мієлінових оболонки; імпрегнація нітратом срібла за Більшовським – для вивчення аксон-мієлінових співвідношень досліджували напівтонкі (товщиною 0,1 мкм) зрізи, забарвлені толуйдиновим синім. Отримані при мікроскопічному дослідженні препаратів ВГН дані оцінювали напівкількісно в балах.

При виконанні гістологічних досліджень використовували мікроскоп біологічний Delta Optical Evolution 300 Tripo Plan LED; збільшення x40, x100, x400, x1000 (окуляр x10; об'єктив x4, x10, x40, x100); цифрову камеру Olympus C740UZ.

Отримані в роботі дані оброблені з використанням програми SPSS 11. Перевірку нормальності розподілу проводили трьома методами: графічним, методами Колмогорова-Смірнова з поправкою Лілієфорса і методом Шапіро-Уїлкі [5].

Перевірку відмінностей значень морфомет-

ричних показників у різних між окремими групами спостереження здійснювали за допомогою критерію Стьюдента. Як метод системного аналізу даних був використаний дискримінантний аналіз, що дозволяє вивчати відмінності між двома або більше групами (класами) об'єктів за декількома змінними одночасно. Дискримінантний аналіз дозволяє виявляти закономірності (вирішальні правила), які математично описують досліджуваний матеріал, вирішуючи при цьому задачу пошуку непересічних ділянок. Виявлені при цьому так звані дискримінантні функції описують межі класів об'єктів у просторі їх ознак. Використання дискримінантного аналізу є необхідним для об'єктивного підтвердження припущення про відмінність досліджуваних груп і подальшої оцінки їх належності до них нових об'єктів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Грунтуючись на даних літератури та досвід власних спостережень встановлено, що у ПН при ЦД виявляються структурні зміни мієлінових оболонок (розшарування, розволокнення, гомогенізація, зернистий розпад, демієлінізація, ремієлінізація, поява камери зруйнованого мієліну) (рис. 1, 3, 4), осьових циліндрів (періаксональний набряк без деформації осьового циліндра, періаксональний набряк з деформацією осьового циліндра, деструкція осьового циліндру, поява дрібних аксонів з тонкою мієліною оболонкою) (рис. 2) та шванівських клітин (поява “цибулиноподібних” утворень).

Всі досліджені випадки були розподілені на дві групи. До першої групи (група А) увійшло 38 спостережень, у яких при проведенні патоморфологічного дослідження не були виявлені структурні зміни нейронального компоненту. Другу групу (групу В) становили 162 спостереження з морфологічними ознаками аксоно- та мієлінопатії. Залежно від рівня ураження провідникового апарату група В була розподілена на три підгрупи.

Для оцінки масиву даних та диференціації ознак, що відрізняють групи між собою, використовували дискримінантний аналіз. Розрахунок і аналіз коефіцієнтів дискримінантної функції свідчить про чіткий поділ груп. Мірою успішності цього поділу є кореляційний коефіцієнт між розрахованими значеннями дискримінантної функції та показником належності до групи. Отримані внаслідок розрахунків значення коефіцієнтів канонічної кореляції, які дорівнюють 0,79 і 0,5, вказують на високу специфічність дискримінації груп. Розрахунок Лямбди Уїлкса свідчить про значущість відмінностей середніх значень дискримінантної функції ( $p < 0,01$ ), вказуючи на “хор-

оші” (вдало підібрані) дискримінантні функції.

За результатами дискримінантного аналізу встановлено, що для успішної класифікації випадків достатньо дві дискримінантні функції, які дозволяють коректно розподілити 167 (74,3%) випадків при рівні статистичної значущості  $p \leq 0,01$ . В першій групі точно передбачено 31 об’єкт, що становить 63,3%, 18 об’єктів віднесено до 2-ї

групи. В другій групі правильно передбачено 61 (73,3%) об’єкт. У третій групі відсоток правильно передбачених випадків був найвищим і становив 91,4% (таблиця 1).

Відсоток правильної класифікації об’єктів є додатковою мірою відмінностей між групами і може вважатися найбільш відповідною мірою дискримінації.

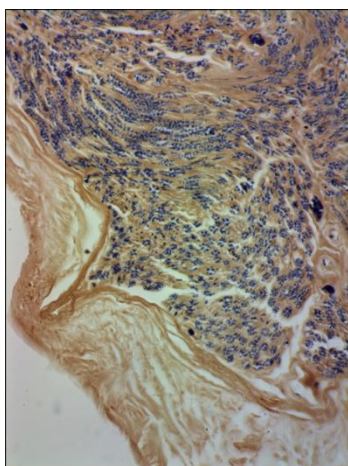


Рис. 1. Цукровий діабет, II тип. Дистальний сегмент великогомілкового нерва. Розширення, розволокнення та гомогенізація мієлінових оболонок. Забарвлення залізним гематоксином за Кульчицьким. Мікрофотографія. Об.40<sup>x</sup>. Ок.10<sup>x</sup>

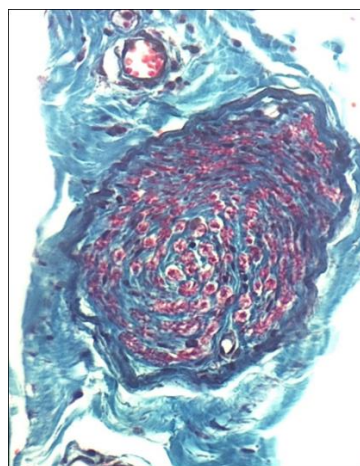


Рис. 3. Цукровий діабет, II тип. Верхній сегмент великогомілкового нерва. Розширення та розволокнення мієлінових оболонок. Забарвлення трихром за методикою Гоморі. Мікрофотографія. Об.40<sup>x</sup>. Ок.10<sup>x</sup>

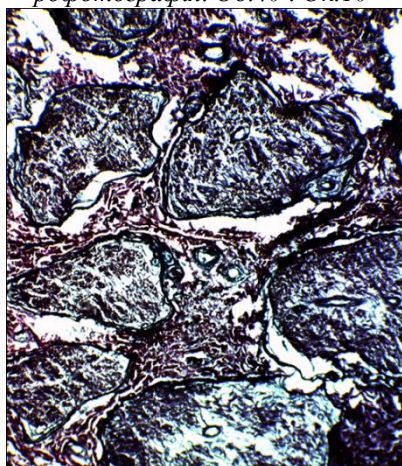


Рис. 2. Цукровий діабет, II тип. Середній сегмент великогомілкового нерва. Периаксональний набряк без та з деформацією осевих циліндрів. Деструкція осевих циліндрів. Імпрегнація нітратом срібла за Більшовським. Мікрофотографія. Об.40<sup>x</sup>. Ок.10<sup>x</sup>

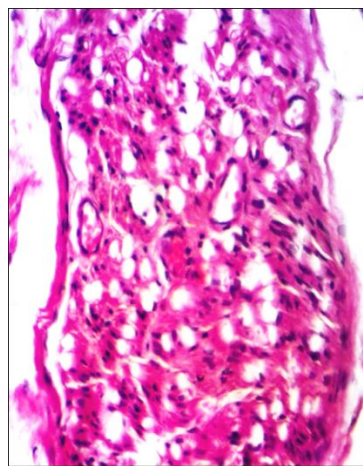


Рис. 4. Цукровий діабет, I тип. Нижній сегмент великогомілкового нерва. Чисельні камери зруйнованого мієліну. Забарвлення гематоксином і еозином. Мікрофотографія. Об.40<sup>x</sup>. Ок.10<sup>x</sup>

Таблиця 1

Результати класифікації

| Група | Передбачене членство груп |            |            | Всього   |
|-------|---------------------------|------------|------------|----------|
|       | 1,00                      | 2,00       | 3,00       |          |
| 1,00  | 31 (63,3%)                | 18 (36,7%) | 0 (0,0%)   | 49(100%) |
| 2,00  | 10 (12,0%)                | 61 (73,5%) | 12 (14,5%) | 83(100%) |
| 3,00  | 0 (0%)                    | 3 (8,6%)   | 32 (91,4%) | 35(100%) |

Першу підгрупу (В<sub>I</sub>) становили 49 випадків (30,25%), у яких структурні зміни нейронального компоненту спостерігались лише у дистальному сегменті ВГН. Виявлено втрату лінійності будови нервових волокон, периаksonальний набряк без наявності деформації осьових циліндрів. У 12 (7,40%) випадках – ознаки мієлінопатії (розшарування, розволокнення та гомогенізація мієлінових оболонки). У 5 (3,08%) випадках – локальна деструкція (зернистий розпад) мієлінових оболонки та в 4 (2,46%) – демієлінізація.

До другої підгрупи (В<sub>II</sub>) увійшло 82 (50,62%) випадки з ознаками ураження ВГН у дистальному та середньому сегментах. У дистальному сегменті периаksonальний набряк призводив до деформації осьових циліндрів у 77 (47,53%) випадках, поширюючись на середній сегмент. У 64 (39,50%) випадках була наявна деструкція осьових циліндрів окремих нервових волокон. Морфологічні ознаки мієлінопатії різного ступеня вираженості у дистальному та середньому сегментах були виявлені в 27 (16,66%) випадках. При чому в дистальному, порівняно з середнім сегментом, переважали явища демієлінізації.

Третю підгрупу (В<sub>III</sub>) склав 31 (19,13%) випадок, де структурні зміни провідникового апарату поширювались на весь ВГН. Ознаки аксонопатії (периаksonальний набряк з деформацією осьового циліндра) та мієлінопатії (локальна деструкція мієлінових оболонки) виявлено у всіх сегментах. У 27 (16,66%) випадках виявлено деструкцію осьових циліндрів у середньому та дистальному сегментах та у 6 (3,70%) випадках – на всьому протязі нерва.

Графічне зображення результатів дискримінантного аналізу із зазначенням центроїдів груп представлено на рисунку 5.

Аналізуючи отримані дані, встановлено, що

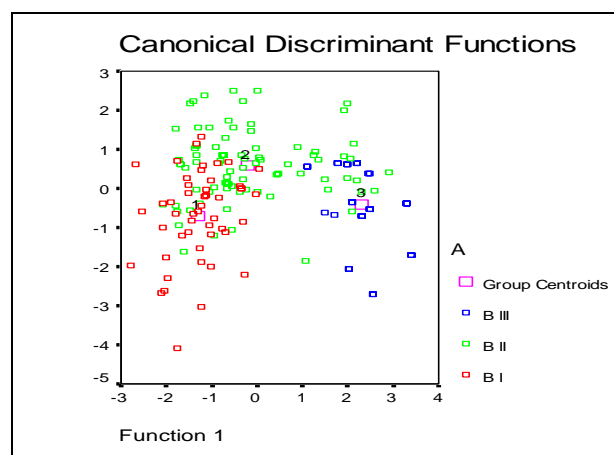


Рис. 5. Розподіл досліджуваних груп з вказівкою центроїдів.

першу підгрупу (В<sub>I</sub>) склали випадки, морфологічні зміни в яких можна розцінити як легкий ступень ураження ПН при діабетичній нейропатії. Такому ступеню відповідають структурні зміни провідникового апарату тільки в дистальному сегменті ВГН. Другу підгрупу (В<sub>II</sub>) – випадки з помірним ступенем ураження та відповідно структурними змінами, що охоплюють середній та дистальний сегменти. Тоді як у третій підгрупі (В<sub>III</sub>) структурні зміни виявлені у трьох сегментах (дистальному, середньому та проксимальному), що розцінюється як ураження тяжкого ступеня.

**Висновки.** Використання запропонованої градації ступенів ураження периферійних нервів при діабетичній периферійній нейропатії дозволить проводити об'єктивну діагностику та правильну інтерпретацію отриманих даних при патологоанатомічних дослідженнях.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспектива даного дослідження полягає в створенні протоколу комп'ютерного морфометричного аналізу архітекtonіки провідникового апарату периферійних нервів при цукровому діабеті.

#### Список використаної літератури

1. Левин О.С. Полинейропатии / О.С. Левин. – М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2005. – С.161-221.
2. International Guidelines on the Out-patients Management of Diabetic Peripheral Neuropathy / A.J.M. Boulton, J. Jerwell, A.A. Sergienko [et al.] // The Medicine Group (Education) London. – 1998. – P. 17.
3. Ромейс Б. Микроскопическая техника / Б. Ромейс. – М.: Издательство иностранной литературы. – 1953. – 718 с.
4. Сапожников А.Г. Гистологическая и микроскопическая техника / А.Г. Сапожников, А.Е. Доросевич. – Смоленск.: САУ, 2000. – 477 с.
5. Гмурман В.Е. Руководство к решению задач по теории вероятности и математической статистике / В.Е. Гмурман. – М.: Высшая школа. – 2004. – 404 с.

**ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ: ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ГРАДАЦИЯ СТЕПЕНЕЙ ПОРАЖЕНИЯ**

**Резюме.** Авторами разработана систематизированная градация степени поражения периферического нерва при периферической диабетической нейропатии, которая основана на морфологических изменениях нейронального компонента. В 30,25% случаев морфологические изменения были расценены как легкая степень поражения периферического нерва при диабетической нейропатии. Такой степени поражения соответствуют изменения миелиновых оболочек и аксонов только в дистальном сегменте большеберцового нерва. 50,62% составили случаи со средней степенью поражения и соответствующими структурными изменениями, которые охватили средний и дистальный сегменты. Тогда как в 19,13% случаев структурные изменения были выявлены в трех сегментах (дистальном, среднем и проксимальном) и расценены как поражения тяжелой степени. Использование предложенной степени градации степеней поражения периферических нервов при диабетической нейропатии позволит проводить объективную и правильную интерпретацию данных, полученных при патологоанатомических исследованиях.

**Ключевые слова:** диабетическая периферическая нейропатия, степени поражения, патоморфологическая диагностика.

**DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY: PATHOMORPHOLOGICAL GRADATION OF DAMAGE RATE**

**Abstract.** The authors have developed the systematic gradation of damage rate of the peripheral nerves in case of diabetic peripheral neuropathy. The gradation is based on the estimation of morphological changes in the neuronal component. In 30.25% of cases morphological changes were estimated as the minor level of peripheral nerve damage in case of diabetic neuropathy. Structural changes in myelin and axons only in the distal segment of n.tibialis correspond to this degree of damage. 50.62% of cases constituted a mild level of damage and structural changes involving the middle and distal segments. 19.13% indicated changes in three segments (distal, middle and proximal) and were estimated as severe ones. The application of the suggested gradation of damage rate of the peripheral nerves in case of diabetic peripheral neuropathy will allow making objective diagnosis and correct interpretation of the data obtained in pathologic-anatomical examinations.

**Key words:** diabetic peripheral neuropathy, damage rate, pathomorphological diagnostic.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 07.11.2013 р.  
Рецензент – проф. Волков К.С. (Тернопіль)