

## Вопросы общей патологии

### ПАТОМОРФОЛОГИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПЕРИИНФАРКТНЫХ ЗОН ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Демидов В.И., Конкина Е.А., Майорова М.В.

ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава

Кафедра патологической анатомии с секционным курсом

**РЕЗЮМЕ** На секционном материале с помощью патогистологических, нейрогистологических и гистохимических методик изучено микроциркуляторное русло перинфарктных зон у умерших от инфаркта головного мозга, развившегося на фоне сахарного диабета. Дана характеристика морфологических проявлений расстройств церебральной гемодинамики вокруг зон некроза, деструктивных, воспалительных и гиперпластических процессов в микроциркуляторном русле в разные стадии инфаркта мозга. Выявлены грубые структурные изменения микроциркуляторного русла перинфарктных зон у больных сахарным диабетом, свидетельствующие о распространенности и тяжести диабетической микроангиопатии. Подчеркивается взаимосвязь морфологических проявлений расстройств микроциркуляции с характером патоморфологических изменений нервной ткани в зоне пенумбры.

**Ключевые слова:** инсульт, зона пенумбры, микроциркуляторное русло, сахарный диабет.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) остаются одной из ведущих причин смерти больных сахарным диабетом (СД) [1, 6, 16]. В структуре общей смертности от СД удельный вес цереброваскулярных заболеваний как непосредственной причины летального исхода составляет 20—30% [6, 8, 10, 15].

Не вызывает сомнений ведущая роль диабетической макроангиопатии в патогенезе инфаркта головного мозга (ГМ) [2, 4, 18]. В то же время возникновение диабетической энцефалопатии с клиническими прояв-

лениями хронической сосудистой мозговой недостаточности, по мнению ряда авторов, во многом обусловлено поражением микроциркуляторного русла (МЦР) [5, 11, 17]. Несмотря на имеющиеся детальные клинико-морфологические описания диабетической микроангиопатии, патоморфология интрацеребрального сосудистого русла при СД не получила должного освещения [5, 11, 12]. В литературе отсутствуют данные о характере нарушений микроциркуляции в перинфарктных зонах ГМ у умерших от ишемического инсульта с

---

Demidov V.I., Konkina E.A., Mayorova M.V.

### PATHOLOGICAL MORPHOLOGY OF MICROCIRCULATORY CHANNEL OF BRAIN PERIINFARCTION ZONES IN DIABETES MELLITUS

**ABSTRACT** Microcirculatory channel of periinfarction zones in the deceased due to brain infarction developed against the background of diabetes mellitus is studied in autopsy material by pathohistological, neurohistological and histochemical methods. Morphological manifestations of the disorders of cerebral hemodynamics around the zone of necrosis and destructive, inflammatory and hyperplastic processes in microcirculatory channel in brain infarction various stages are characterized. Coarse structural changes of microcirculatory channel of periinfarction zones are revealed in patients with diabetes mellitus. These changes testify to prevalence and severity of diabetic microangiopathy. The correlation of morphological manifestations of microcirculation disorders and character of neural tissue pathomorphological changes in penumbra zone is stressed.

**Key words:** insult, penumbra zone, microcirculatory channel, diabetes mellitus.

учетом типа, длительности течения, тяжести СД, наличия сочетанной сосудистой патологии.

Процессы организации в очагах некроза и кровоизлияний в ГМ подробно описаны на тканевом, клеточном и ультраструктурном уровнях [7, 8]. Вместе с тем, особенности репаративных процессов в зонах инфаркта ГМ у больных СД не изучены. Особый интерес приобретает исследование структурных изменений сосудистого русла в зоне ишемической полутени или зоны пенумбры, в которой клинически с помощью позитронной эмиссионной томографии отмечается снижение кровотока с изменением тканевого метаболизма. Именно эти отделы ГМ в условиях ишемического инсульта обеспечивают восстановление церебральной перфузии, функциональной активности поврежденных отделов ГМ, обеспечивают регенерацию нервной ткани и благоприятный прогноз.

Целью исследования явилось изучение МЦР перинфарктных зон у умерших от инфаркта ГМ при СД.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Материалом для патоморфологического исследования явились 90 секционных наблюдений лиц в возрасте 45—88 лет, скончавшихся в МУЗ Городская клиническая больница № 3 г. Иваново» и «Ивановская областная клиническая больница» в 2000—2006 гг. (среди них мужчин — 19, женщин — 71). Причиной смерти больных, страдавших СД 2 типа, явился ишемический инсульт, который документирован на аутопсиях инфарктом ГМ белого (анемического) — в 70 наблюдениях, красного (геморрагического) и смешанных вариантов — в 20 наблюдениях (табл. 1). Смерть больных с ОНМК наступила в сроки от 6 часов до 30 дней. В зависимости от динамики инфаркта мозга умершие разделены на четыре группы: 13 наблюдений — ишемическая стадия, 39 — некротическая, 35 — стадия резорбции, 3 — репаративная. По объему поражения нервной ткани выделяли малые, средние, большие и массивные инфаркты ГМ. У 37 умерших цереброваскулярная патология сочеталась с клинико-морфологическими проявлениями ишемической болезни сердца. Контролем служили две группы по 30 наблюдений, одна из которых включала умерших без клинических и морфологических проявлений цереброваскулярной и эндокринной патологии; вторую группу составили умершие от инфаркта ГМ без признаков СД.

Для микроскопического исследования забор материала осуществлялся по стандартизированной схеме, включавшей симметричные участки всех отделов ГМ, в том числе и зоны смежного кровоснабжения. Детальному патоморфологическому изучению подверглись перинфарктные отделы ГМ. Общее количество изученных фрагментов нервной ткани в каждом наблюдении составляет 20.

Патогистологическое исследование ГМ проводилось на сериальных срезах с применением гистологических, нейрогистологических и гистохимических методик (окраска срезов гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, по Массону, лакселевым голубым по Викторову, конго-красным, PAS-реакция).

Морфометрический анализ состояния МЦР ГМ осуществлялся путем определения диаметра артериол, капилляров и веноулярного звена МЦР на анализаторе изображения «BioVision» (Австрия) при использовании микроскопа Micros MC 100 (TS), подключенного к цифровой видеокамере CAM V300.

Полученные результаты усредняли по исследуемым областям, конкретным случаям и выделенным группам с учетом пола, возраста умерших. Достоверность различий сравниваемых величин определялась с помощью критерия Стьюдента ( $t$ ). Разница между средними значениями исследованных показателей принималась достоверной с вероятностью 95% и выше. Все установленные параметры послужили исходными данными для статистического анализа, который проводился при помощи пакета прикладных программ «Microsoft Excel XP».

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

При анализе полученных результатов ишемические инфаркты, развившиеся в бассейнах внутренних сонных артерий (ВСА), составили 69 случаев. Превалировал бассейн левой ВСА — 40, в бассейне правой ВСА — 27. В 2 случаях обнаружено симметричное поражение обоих каротидных бассейнов. В 21 наблюдении причиной инфаркта ГМ явилось атеросклеротическое поражение вертебрально-базилярной системы (ВБС).

Малые глубинные инфаркты представлены 2 случаями инфарктов в бассейне ВСА и 5 — в ВБС. Средний инфаркт диагностирован у 26 умерших, причем 17 случаев относятся к бассейну ВСА, 9 — к ВБС. У 35 больных большие инфаркты развились в бассейне ВСА и в 3 наблюдениях —

в ВБС. Обширный инфаркт зарегистрирован в 18 наблюдениях, где зоны некроза распространялись на все отделы полушария большого мозга. У одного умершего инфаркт локализовался в области продолговатого мозга и мозжечка.

Инфаркты анемического типа локализовались преимущественно в белом веществе ГМ. Тотальное или субтотальное поражение одного полушария выявлено в 18 наблюдениях, при этом распределение по бассейнам кровоснабжения оказалось равномерным — по 9 случаев справа и слева. Наиболее часто белые инфаркты формировались в теменно-височных областях и теменных долях с преобладанием левосторонней локализации — 29 случаев. В области варолиева моста, мезенцефалона и продолговатого мозга инфаркт развился в 10 наблюдениях, поражение полушарий и червя мозжечка наблюдался у 8 умерших. У 3 больных инфаркт локализовался в левой затылочной доле, у 2 — в сочетании с поражением подкорковых ядер и в одном наблюдении с вовлечением правой височной доли.

Геморрагические и смешанные инфаркты, характеризующиеся кровоизлияниями в зону некроза нервной ткани с распространением на перифокальные отделы, в подавляющем большинстве локализуются в области подкорковых ядер (11 случаев — в левых и 5 — в правых). У 3 больных геморрагический инфаркт обнаружен в полушариях мозжечка, у одного умершего — в правой височной доле.

У умерших в первые двое суток развития инфаркта ГМ нами выявлены наиболее грубые изменения МЦР. Проявления нарушенной гемодинамики обнаруживаются во всех отделах ГМ, но преимущественно они выражены в зоне ишемии или формирующегося инфаркта, а также — в прилежащих участках мозга. Гемодинамические нарушения в периинфарктных зонах характеризуются резким полнокровием венул и мелких вен. Диаметр расширенных венул составляет в среднем 62 мкм, в то время как по данным В.В. Куприянова — 45 мкм [9]. Полнокровие венул и вен отмечается и в интактных отделах, диаметр сосудов этого звена составляет 56 мкм, причем в наибольшей степени он увеличен в наблюдениях со стенозированием и тромбозом магистральных артерий головы. Наряду с этим определяются признаки дистонии сосудов МЦР, часть капилляров находится в состоянии спастического сокращения, дру-

гие — паретически расширены (рис. 1). Средний диаметр спастически сокращенных капилляров составляет 7 мкм, расширенных — 15 мкм. При паретическом расширении венул наблюдаются артериолы, средний диаметр которых равен 27 мкм (норма — 50—60 мкм), что позволяет оценивать их состояние как спастическое сокращение. К признакам дистонии относятся извитой ход артериол, особенно выраженный в наблюдениях с фоновой патологией в виде гипертонической болезни.

Признаки повышенной сосудистой проницаемости выявляются как в зоне ишемии, так и в периинфарктных участках, в меньшей степени в интактных отделах ГМ. Отмечается отек стенок капилляров, венул, артериол с усилением в них PAS-реакции, набухание эндотелия в венулах и капиллярах, появление диапедезных кровоизлияний. Деструктивные изменения сосудов МЦР периинфарктных зон в ишемическую стадию выражены умеренно и затрагивают в основном венулы, аргирофильный каркас которых в отдельных случаях разрушен. О повреждении сосудистой стенки свидетельствует наличие мелких пристеночных тромбов в отдельных венулах.

В некротическую стадию инфаркта ГМ в перифокальных отделах определяется выраженная деструкция сосудов МЦР. В периинфарктной зоне резко выражены признаки гемодинамических нарушений и повышенной сосудистой проницаемости, изменения воспалительного характера. Полнокровие мелких вен и венул характеризуется расширением их просвета до 58 мкм в диаметре, капилляров — до 19 мкм в диаметре, отчетливо выявляются стаз крови в капиллярах, признаки сосудистой дистонии. При смешанных и геморрагических инфарктах в венулах и артериолах вокруг зоны некроза наблюдается агрегация эритроцитов, которая развивается в условиях резкого полнокровия сосудов МЦР. В начальных стадиях сладж-феномен проявляется очаговыми скоплениями эритроцитов, в далеко зашедших стадиях эритроцитарные агрегаты полностью obtурируют просветы мелких сосудов. Явления сладж-феномена носят распространенный характер и обнаруживаются не только в периинфарктной зоне, но и в интактных отделах ГМ. Агрегация эритроцитов при сладж-феномене сопровождается появлением капилляров с опустошенными просветами. Наряду с этим в сосудах МЦР встречаются гиалиновые тромбы в виде аморфных



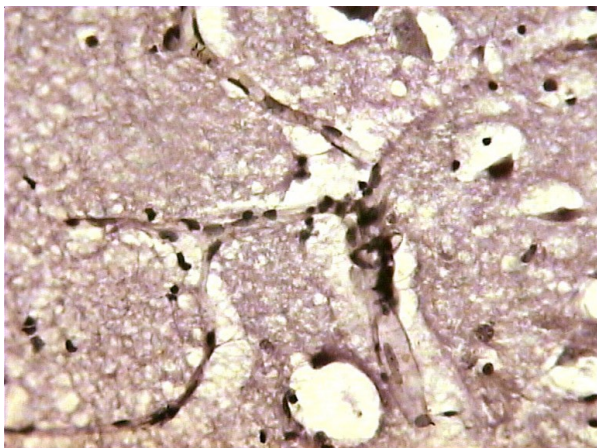


Рис. 1. Сеть капилляров с очаговым запусеванием просветов на фоне резко выраженного перикапиллярного и перичеллюлярного отека периинфарктных зон. Окр. пикрофуксином по ван Гизону.  $\times 450$ .

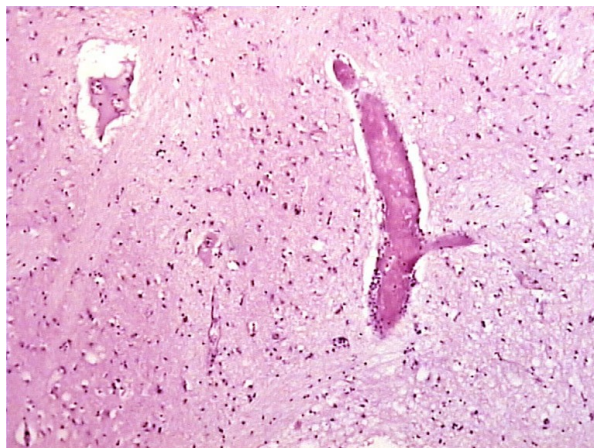


Рис. 2. Фибриновый тромб в просвете расширенной вены периинфарктной зоны на фоне очагового спонгиоза белого вещества ГМ. Окр. гематоксилином и эозином.  $\times 110$ .

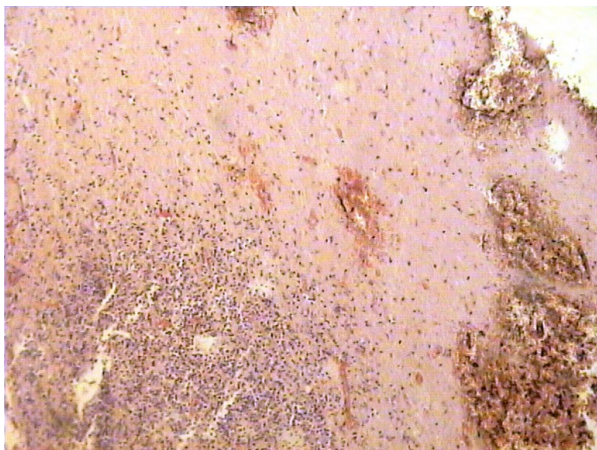


Рис. 3. Множественные свежие и старые диапедезные кровоизлияния в периинфарктной зоне с выраженной лейкоцитарной инфильтрацией нервной ткани. Окр. гематоксилином и эозином.  $\times 110$ .

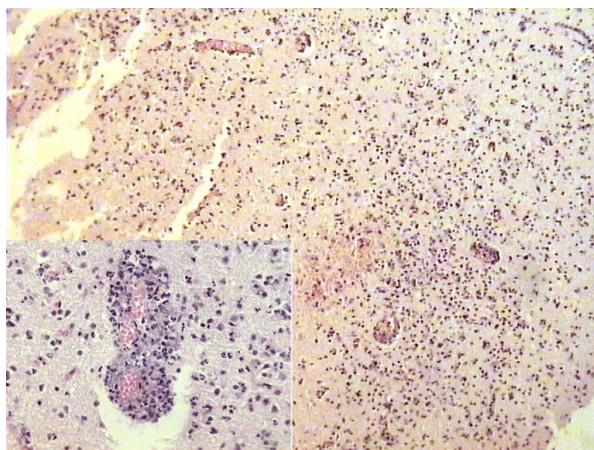


Рис. 4. Периинфарктная зона с активной миграцией полиморфноядерных лейкоцитов в зону ишемии, реактивными изменениями глиоцитов, мелкоочаговыми кровоизлияниями на вторые сутки формирования инфаркта ГМ в условиях СД. Окр. гематоксилином и эозином.  $\times 110$  ( $\times 450$ ).

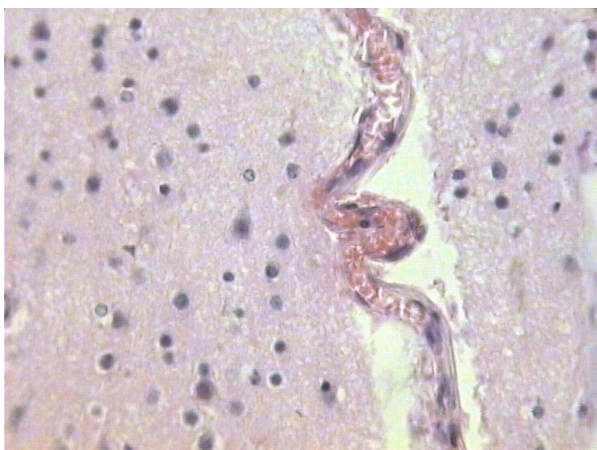


Рис. 5. Фокальное расширение просвета капилляра с агрегацией эритроцитов в области микроаневризмы. Окр. гематоксилином и эозином.  $\times 450$ .

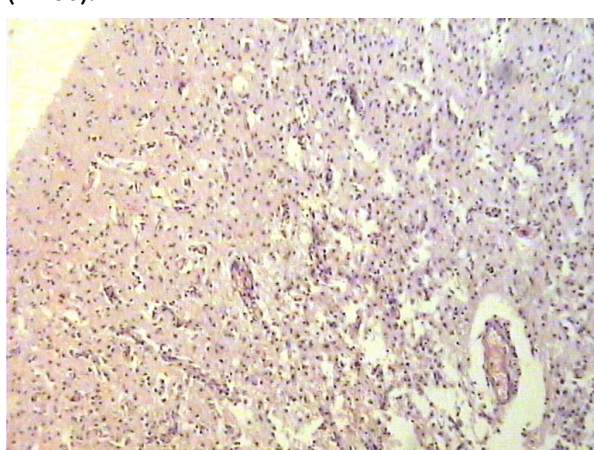


Рис. 6. Активная репарация нервной ткани в периинфарктной зоне с новообразованием сосудов, выраженной реакцией глиоцитов на фоне скопления гемосидерина. Окр. гематоксилином и эозином.  $\times 110$ .

эозинофильных компактных масс и фибриновые тромбы с рыхлым расположением нитей фибрина в просветах венул и мелких вен (рис. 2). Повышение сосудистой проницаемости с выраженным набуханием стенки сосудов, включая и эндотелий, проявляется плазматическим пропитыванием, разрыхлением аргирофильного каркаса, усилением PAS-реакции в условиях диабетической микроангиопатии.

Выявленные изменения артериолярного и капиллярного звеньев МЦР ГМ у умерших от ОНМК при СД определяют возникновение локального синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) с распространенным микротромбозом в сосудах серого и белого вещества полушарий большого мозга и стволовых отделов. Эти изменения дополняются множественными диапедезными кровоизлияниями вне очагов поражения ткани ГМ с тенденцией к слиянию и формированию обширных зон геморрагической инфильтрации в перифокальных отделах (рис. 3). Увеличение выброса катехоламинов в условиях ОНМК, нарушение баланса простогландинов с преобладанием эффекта вазодилатации в ткани ГМ в сочетании с гипокоагуляцией приводят к развитию кровоизлияний вначале путем диапедеза, а затем и разрыва вторично измененных (некротизированных) сосудов.

У умерших в первые 12 часов ишемического инсульта в перинфарктной зоне на фоне вышеуказанных расстройств микроциркуляции выявляются острое набухание нервных клеток, кариоцитолитиз, немногочисленные клетки-тени, единичные нейроны с ишемическим повреждением.

Со вторых суток формирования инфаркта ГМ в прилежащих отделах отмечаются признаки воспалительной реакции МЦР с явлениями лейкостаза, диапедеза лейкоцитов, появлением лимфоидноклеточной инфильтрации при активации микроглии, нарастающей в фазу резорбции некротических масс (рис. 4). В прилежащей к очагу некроза ткани увеличивается число ишемически измененных нейронов при выраженной пролиферации и гипертрофии астроцитов с образованием зернистых шаров.

На расстоянии 1—3 см от некротизированной ткани просветы капилляров неравномерно расширены, местами — спавшиеся, в отдельных сегментах приобретают повы-

шенно извилистый характер с формированием микроаневризм. Компоненты базальной мембраны микрососудов вследствие нарастающего отека разволокнены и разрушены. Эндотелий в сосудах МЦР набухший с вакуолизацией цитоплазмы, частично разрушен. Базальная мембрана — с очаговыми или диффузными дистрофическими изменениями, неравномерным накоплением большого количества мукополисахаридов, приводящим к сужению просвета сосудов. Обращает на себя внимание необычная форма капилляров, которая характеризуется фокальным искривлением, спирализацией (рис. 5). Наряду с подобными изменениями выявляются парадоксальные выпрямления капиллярных петель со сравнительным уменьшением числа капилляров в условиях незначительного количества обнаруживаемых адаптационных структур типа конволутов.

Выявленные особенности структурных изменений МЦР ГМ независимо от возраста у больных СД свидетельствуют о значительной распространенности и тяжести диабетической микроангиопатии в сером и белом веществах полушарий большого мозга и стволовых отделов у умерших от ОНМК, определяющей особенности нарушений микроциркуляции и в перинфарктных зонах.

В репаративную стадию инфаркта мозга в перинфарктной зоне обнаруживается большое количество новообразованных сосудов, имеющих вид капилляров, венул и вен (рис. 6). По мере созревания сосуды трансформируются в сосуды артериолярного звена МЦР. При этом в новообразованных сосудах сохраняются признаки повышенной сосудистой проницаемости, выраженные в умеренной степени. В нервной ткани отчетливо выявляется очаговое выпадение нейронов, что позволяет рассматривать этот участок как зону неполного некроза, размеры которой зависят от морфологических особенностей ишемического инсульта, тяжести фоновой сосудистой патологии.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что при инфаркте ГМ сосуды МЦР перинфарктных зон претерпевают значительные изменения в виде нарушения гемодинамики, повышения сосудистой проницаемости, деструктивных, воспалительных и гиперпластических процессов.



Часть указанных изменений следует рассматривать как патогенетические, усугубляющие течение основного заболевания, часть — как адаптационные.

В ишемическую стадию резко выражено полнокровие венозного отдела микроциркуляторной системы, свидетельствующее об усилении кровоснабжения нервной ткани вокруг участков некроза и имеющее компенсаторный характер. Отмечены стаз крови в капиллярах, спазм и парез сосудов МЦР, повышенная сосудистая проницаемость, умеренные деструктивные изменения. Сохраняющиеся в перинфарктных зонах сосуды МЦР обеспечивают активное формирование макрофагов, зернистых шаров с четкой стратификацией зоны пенумбры, обеспечивающей в дальнейшем репарацию нервной ткани.

Существенные изменения свертывающей и противосвертывающей систем крови у больных СД с увеличением фибриногена, снижением фибринолитической активности, изменением агрегации тромбоцитов приводят к возникновению локального ДВС-синдрома с образованием в МЦР множественных тромбов, что усугубляет нарушения гемодинамики при ОНМК и способствует прогрессированию ишемических повреждений в перинфарктных отделах [13, 14].

В белом веществе интактных отделов полушарий большого мозга морфологическая картина МЦР однотипна с вышеописанными изменениями. Сравнительная оценка состояния всех звеньев МЦР отражает выраженное расширение перикапиллярных пространств с формированием типичных криблур, перичеллюлярного отека с развитием спонгиоза белого вещества, свидетельствующих о персистирующем характере развивающегося отека нервной ткани ГМ.

Независимо от клинико-морфологического варианта ОНМК — ишемического или ге-

моррагического инфаркта, развившегося на фоне СД с длительностью течения эндокринной патологии от 2 до 30 лет в условиях язвенно-деструктивного атеросклеротического поражения магистральных артерий ГМ и артериальной гипертензии, принципиальных отличий структурно-функциональных изменений МЦР перинфарктных зон нами не выявлено.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, изменения со стороны МЦР перинфарктных зон зависят от локализации, объема очага поражения, стадии заболевания и проявляются признаками нарушения гемодинамики, повышения сосудистой проницаемости, деструкцией стенок сосудов, воспалительными и гиперпластическими процессами, изменениями фонового характера.

При восстановлении перфузии в зоне перинфарктного ишемического повреждения нервной ткани расстройства микроциркуляции в условиях диабетической микроангиопатии приобретают необратимый характер, усугубляют ишемические изменения нейронов, цитоллиз нервных клеток и способствуют увеличению объема пенумбры. Выявленные микроваскулярные и реологические нарушения в перифокальных отделах инфаркта мозга являются объективными морфологическими критериями декомпенсации микроциркуляции в зоне «ишемической полутени», определяющими объем и продолжительность сохранности пенумбры в каждом конкретном случае.

Выявленные в области пенумбры адаптационные изменения МЦР служат проявлением хронической церебральной сосудистой недостаточности при тяжелых формах церебрального атеросклероза и диабетической микроангиопатии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Диабетология. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Г.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. — М.: Медицина, 1997. — 288 с.
3. Виленский Б.С. Современная тактика борьбы с инсультом. — СПб.: Фолиант, 2005. — 284 с.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 346 с.
5. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. — М.: Медицина, 1989. — 287 с.
6. Инсульт: Практическое руководство для ведения больных / Ч.П. Ворлоу, М.С. Деннис, Ж. ван Гейн, Г.Ж. Ханкий, П.А.Г. Сандеркок, Ж.М. Бамфорд, Ж. Вордлау. — СПб.: Политехника, 1998. — 632 с.
7. Колтовер А.Н., Верещагин Н.В., Людовская И.Г., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения. — М.: Медицина, 1975. — 266 с.

8. Кривицкая Г.Н., Гельфанд В.Б., Попова Э.Н. Деструктивные и репаративные процессы при очаговых поражениях головного мозга. — М.: Медицина, 1980. — 216 с.
9. Куприянов В.В. Пути микроциркуляции. — Кишинев: Картя Молдовеняскэ, 1969. — 260 с.
10. Мартынов Ю.С., Сучкова И.А., Осипова И.К. Церебральные сосудистые нарушения при сахарном диабете. — М., 1977. — 194 с.
11. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. — М.: Медицина, 1981. — 296 с.
12. Салтыков Б.Б., Кауфман О.Я., Великов В.К., Шубина О.И. Морфогенез диабетической микроангиопатии. // Арх. патологии. — 1991. — № 3. — С. 60—65.
13. Слесивцева В.Г., Голубятникова Г.А., Мамаева Г.Г. Нарушения микроциркуляции у больных сахарным диабетом и пути их коррекции. — Ташкент: Медицина, 1982. — 247 с.
14. Щепанкевич Л.А., Пикалов И.В., Пилипенко П.И. Роль гемореологических нарушений в механизмах развития острых ишемических инсультов // Сибирский консилиум. — 2004. — № 4 (34). — С. 8—10.
15. Донов Щ., Доков В., Димова Д. и др. Непосредствени причини за смърт при болни от захарен диабет с различна давност на заболяването // Совр. Мед. — 1989. — Е. 40. — № 4. — С. 26—28.
16. Geiss L.S., Herman W.H., Smith P.J. Mortality in non-insulin-dependent diabetes // Diabetes in America. — Washington, DC: US Government Office, 1995. — P. 233—257.
17. Jorgenson H.S., Nakayama H., Roaschou H.O., Gam J., Olsen T.S. Silent infarction in acute stroke patients: prevalence localization, risk factors and clinical significance: the Copenhagen Stroke Study // Stroke. — 1994. — Vol. 25, № 1. — P. 84—91.
18. Sprafka J.M., Pankow J., McGovern P.D. et al. Mortality among type 2 diabetic individuals and associated risk factors: the three city study // Diabetic Med. — 1993. — Vol. 10. — P. 627—632.

Поступила 16.10.2007 г.