

УДК 616.13-004.6+616.718+616.379-008.64

*І.Я. Михалойко, О.Г. Попадинець, Р.В. Сабадош***ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ АРТЕРІОСКЛЕРОЗУ
МЕНКЕБЕРГА ПРИ СИНДРОМІ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Обстежено 53 хворих на синдром діабетичної стопи (СДС) із цукровим діабетом (ЦД) II типу, тяжкою формою, субкомпенсованим перебігом. Всім хворим проводили рентгенографію ураженої стопи і голіжки в прямій і бічній проєкціях для визначення наявності і ступеня вираженості медіакальцинозу (МК). Рентгенологічні ступені МК порівнювали з їх морфологічною картиною.

Проведено патоморфологічні дослідження зрізів 73 судин ампутованих кінцівок 53 осіб. Десяти пацієнтам (18,9 %) виконано високу ампутацію кінцівки (на стегні), 15 (28,3 %) – поперечну ампутацію стопи, 28 (52,8 %) – ампутації пальців з голівками плеснових кісток.

Прогресуючи при СДС, патоморфологічно МК проявляється не лише відкладанням кальцію в ткани-

нах, що зазнали дистрофічно-дегенеративних змін, але й метаплазією гладеньком'язових клітин у хрящову і кісткову тканину, а отже, має місце активний остеогенез. Вираженість МК артерій наростає в дистальному напрямку: найменш виражені зміни виявляються в стегновій артерії, а найбільш виражені – в артеріях стопи. Використання судинорозширювальних препаратів для покращання оксигенації тканин у пацієнтів з III-IV ступенем МК може бути неефективне і призводити до розвитку «синдрому обкрадання», тим самим поглиблювати ішемію тканин стопи.

Ключові слова: синдром діабетичної стопи, медіакальциноз, патоморфологія, кальцій, хрящова і кісткова тканина.

Вступ. Синдром діабетичної стопи (СДС) – інфекція, виразка і/або деструкція глибоких тканин, пов'язана з порушенням нервової системи і зниженням магістрального кровотоку в артеріях нижніх кінцівок різного ступеня тяжкості [5]. У формуванні діабетичної макроангіопатії, за сучасними науковими даними, беруть участь два патогенетичні механізми:

1) облітеруючий атеросклероз (ОА) великих судин, який проявляється формуванням атеросклеротичних бляшок зі звуженням просвіту судин;

2) кальцифікуючий склероз Менкеберга, чи медіакальциноз (МК) артерій [4].

Особливості ОА при цукровому діабеті (ЦД) вивчені на сьогоднішній день досить ретельно. Що ж до МК, то про нього в літературі трапляються лише поодинокі та розрізнені дані. Разом з тим, МК привертає все більшу і більшу увагу клініцистів [1].

Пояснюється це тим, що в результаті МК артерія перетворюється на ригідну трубку з фіксованим діаметром, що створює передумови для розвитку «функціональної» ішемії кінцівки, тобто ішемії, яка виникає на тлі станів, що потребують збільшення об'ємного кровотоку (фізичні навантаження, запалення та ін.) [3, 7].

У доступній нам літературі немає чітких, однозначних даних про патоморфологічні основи медіакальцинозу. Більшість дослідників вважає, що відкладання кальцію відбувається в змертвілих тканинах, або тканинах, що знаходяться в стані глибокої дистрофії. Такі дистрофічні зміни в медії судин можуть бути наслідком генералізованої мікроангіопатії (ураження *vasa vasorum*), або дистальної полінейропатії (ураження *nervi vasorum*), які інтенсивно прогресують при СДС [2, 8].

Також існують думки, що процеси кальцинозу артерій і мінералізації кісткової тканини схожі за етіологією і патогенезом. Остеобласти кісткової тканини мають спільне походження з гладеньком'язовими клітинами судинної стінки (з мезенхімальних попередників), тоді як остеокласти – з моноцитами і макрофагами (з гематопоетичних попередників), що пояснює єдині механізми їх розвитку та регуляції [6, 8].

Існують дані, що кальцифікація інтими схожа з процесом енхондрального окостеніння, на відміну від кальцифікації медії, яка нагадує внутрішньомембранний остеогенез [2]. Іншими словами, ектопічна кальцифікація є складним регульованим клітинно-біохімічним процесом, і немає однозначних даних про її морфологічну картину, яка могла б відкрити перспективи створення методів профілактики, а також, можливо, реверсування процесу.

Мета роботи. Покращити результати лікування хворих на СДС з МК артерій шляхом вивчення морфологічних особливостей цього патологічного процесу в магістральних артеріях нижніх кінцівок.

Матеріал і методи. Обстежено 53 хворих на СДС із ЦД II типу, тяжкою формою, субкомпенсованим перебігом. Серед них – 26 (49,0 %) чоловіків та 27 (51,0 %) жінок. Всі хворі мали змішану форму СДС та МК артерій різного ступеня вираженості. Середній вік пацієнтів – 67 (62; 72) років. Усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні і мали оклюзійні ураження тільки периферичного артеріального сегмента.

Діагноз СДС встановлювали згідно з вимогами Міжнародної угоди по діабетичній стопі [5].

Всім пацієнтам проводили рентгенографію ураженої стопи і гомілки в прямій і бічній проєкціях для визначення наявності і ступеня вираженості МК. МК оцінювали за класифікацією В.А. Горельшєва [3]. Рентгенологічні ступені МК порівнювали з їх морфологічною картиною.

Проведено патоморфологічні дослідження зрізів 73 судин ампутованих кінцівок 53 осіб. Пацієнтам виконували ампутацію нижньої кінцівки на різних рівнях, тому для дослідження ми забирали судини зі стегна, гомілки і стопи, а саме, стегову артерію – у нижній третині стегна, тильну артерію стопи і задню великогомілкову артерію – на рівні медіальної кісточки, тильні плеснові артерії і пальцеві артерії (тильні та власні підшовні) – на рівні стопи. Гістологічні препарати забарвлювали гематоксилін-еозинном.

Для статистичної обробки використано програмне забезпечення «STATISTICA 10» (StatSoft, США). Розподіл кожної з досліджуваних змінних був перевірений «на нормальність» методом Шапіро-Вілкса. Для опису змінних із нормальним розподілом використовували середнє арифметичне значення (M) та середнє квадратичне відхилення (s). Опис змінних, розподіл яких відрізнявся від нормального, здійснено за допомогою медіани та нижнього і верхнього квантилів (Me (q_1 ; q_3)). Оцінка достовірності розбіжностей середніх величин для вибірок із нормальним розподілом проведена з використанням критерію Стюдента. При порівнянні у двох незалежних групах показників, розподіл яких не відповідав закону нормальності, використано критерій Манна-Уїтні. Критичний рівень значущості (p) при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення.

Серед обстежених пацієнтів зі змішаною формою СДС рентгенографічно I ступінь МК виявлено у 2 (3,8 %) осіб, II ступінь – у 4 (7,5 %), III – у 12 (22,6 %), IV – у 18 (34,0 %) і V – у 17 (32,1 %) осіб.

Десяти пацієнтам (18,9 %) виконано високу ампутацію кінцівки (на стегні), 15 (28,3 %) – поперечну ампутацію стопи, 28 (52,8 %) – ампутації пальців з голівками плеснових кісток.

При дослідженні структурних особливостей артерій стопи в пацієнтів із I та II ступенем МК помітні яскраво виражені ознаки їх атеросклеротичного ураження та медіакальцинозу. В інтимі – фіброзно-ліпідні бляшки з перевагою ліпідів, макрофагальна асоціація, у медії – дифузно розсіяні відкладення кальцію. Рентгенологічно у даних пацієнтів виявляли I (потовщення стінок судин у вигляді початкової інкрустації солями кальцію, або лінійної тіні незначної інтенсивності) та II (кільцеподібна тінь у I міжплесневому проміжку на рентгенограмі стопи в прямій проєкції, що відображає поперечний розріз кальцинованої глибокої підшовної артерії) ступені МК (рис. 1). Середня тривалість ЦД у даних осіб була 8 (7; 10) років.

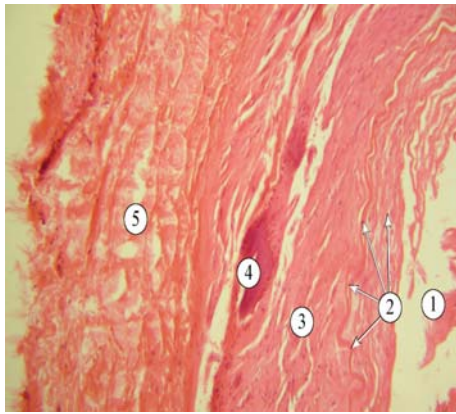
Досліджуючи артерії стопи пацієнтів із III-IV ступенем МК, ми виявили кальцеві конгломерати, які візуалізувалися у всіх полях зору і зауважили метапластичні явища – в осередках петрифікатів появилися острівці гіалінового хряща. Ізогенні групи кальцинатів були оточені хондромукоїдом з вираженою базофілією. Даній картині рентгенологічно відповідали III (часткова кальцинація стінок артерій стопи і гомілки) і IV (кальцинація стінок судин у вигляді струменя диму) ступені склерозу Менкеберга (рис. 2). Середня тривалість ЦД у даних хворих була 17,5 (14; 22) року.

У пацієнтів з V ступенем МК патогістологічні зміни були більш вираженими. У середній оболонці артерій стопи спостерігалися вже не тільки острівці і конгломерати кальцинатів, а й вогнища метаплазії в кісткову тканину. Крім того, ми зафіксували остеогенез у ділянці раніше сформованого хряща. Структурна перебудова медії супроводжувалася активацією ангиогенезу в судинній стінці, про що свідчила велика кількість різнокаліберних кровоносних судин в адвентиції. Осифікація медії в парі з атеросклеротичними процесами супроводжувалася значним звуженням просвіту судин. Рентгенологічно у даних пацієнтів виявляли V ступінь склерозу Менкеберга (різко виражена кальцинація стінок судин у вигляді звивистого щільного тяжа, з одночасним ушкодженням більш дрібних гілок) (рис. 3). Середня тривалість ЦД у даних хворих була 22 (18; 25) роки.

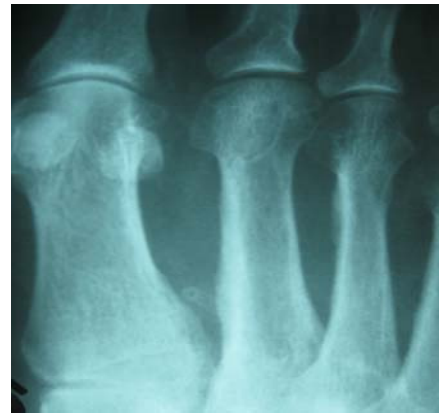
У 10 пацієнтів із МК, яким ампутація проводилася в середній третині стегна, ми забирали артерії на багатьох рівнях: стегову артерію – у нижній третині стегна, тильну артерію стопи та задню великогомілкову артерію – на рівні медіальної кісточки, пальцеві артерії – на рівні стопи.

При цьому відзначалося прогресування МК у дистальному напрямку. У стеговій артерії виявляли переважно поодинокі дифузно розсіяні відкладення кальцію. Досліджуючи артерії гомілки, спостерігали острівці кальцинатів у всіх полях зору і зауважили метапластичні явища – острівці гіалінового хряща в осередках петрифікатів. При гістологічному дослідженні дистальніші розміщені артерії, зокрема тильної артерії стопи, спостерігали посилення патологічних змін в її стінці. Так, острівці кальцинатів у середній оболонці трансформувалися в досить масивні їх конгломерати. Поряд з цим, відбувалися розволокнення, фрагментація та лізис внутрішньої еластичної мембрани, обтурація просвіту фіброзно гіперплазованою інтимою, подекуди були помітні локуси десквамації ендотелію. Серед численних різнокаліберних *vasa vasorum* виявлялися судини з гіпертрофованою стінкою.

Результати нашого дослідження узгоджуються з даними інших праць, за якими в судинній стінці виділені клітини, здатні, за певних умов, трансформуватися в остеобластоподібні, з подальшим формуванням кісткового матриксу та його мінералізацією. Серед них у наш час розгляда-

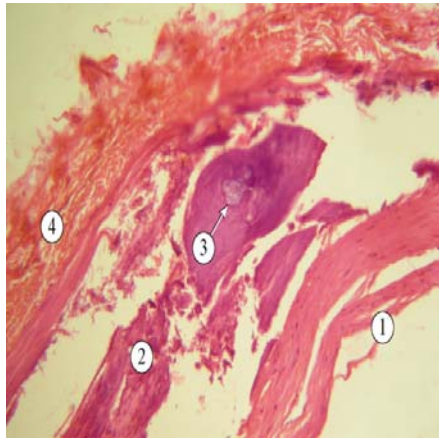


а



б

Рис. 1. Перша тильна міжпальцева артерія хворого М., 63 років, тривалість діагностованого ЦД – 7 років: а – гістоструктура артерії (забарвлення: гематоксилін і еозин, зб.: $\times 200$); б – вигляд на Rtg стопи (II ступінь МК). Позначення: 1 – десквамований ендотелій, 2 – розволокнена внутрішня еластична мембрана, 3 – середня оболонка, 4 – кальцинат, 5 – зовнішня оболонка. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 200$

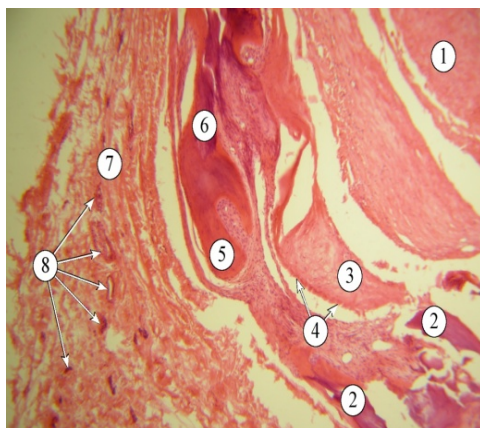


а



б

Рис. 2 Перша тильна міжпальцева артерія хворого С., 71 рік, тривалість діагностованого ЦД 15 років: а – гістоструктура артерії (забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 200$). б – вигляд на Rtg стопи (III) ступінь МК). Позначення: 1 – десквамований ендотелій, 2 – медіакальцинат, 3 – острівцеві гіалінового хряща, 4 – адвентиція



а



б

Рис. 3 Перша тильна міжпальцева артерія хворого К., 76 років, тривалість діагностованого ЦД – 25 років: а – гістоструктура артерії (забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: $\times 200$). б – вигляд на Rtg стопи (V ступінь МК). Позначення: 1 – фрагмент бляшки, 2 – кальцинати, 3 – локус гіалінового хряща, 4 – остеобласти, 5 – кісткова тканина в острівці кальцинату (6), 7 – адвентиція, 8 – vasa vasorum

ють: перицити; субпопуляцію гладеньком'язових клітин середнього шару стінки артерій, calcifying vascular cells (CVC); адвентиціальні фібробласти; циркулюючі мезенхімальні попередники остеобластів, мігруючі у вогнище ураження по системі новоутворених судин в результаті ангиогенезу [2, 7]. Іншим типом клітин, які беруть участь у регуляції кальцифікації артерій, можуть бути і остеокластоподібні клітини, що, ймовірно, розвиваються з мігруючих мультипотентних, гематопоетичних клітин або моноклеарних попередників. У наш час невідомо, чи походять вони з судинної стінки, чи мігрують з адвентиції або кісткового мозку [3].

Аналізуючи отримані результати патоморфологічних досліджень, ми можемо зробити припущення, що використання судинопоширювальної терапії, яка входить до стандартів лікування хворих на СДС з її змішаною формою, може бути ефективним тільки при I і II ступені МК, а при III-V ступені його вираженості, внаслідок грубих і незворотніх змін судинних стінок з їх осифікацією навряд чи є оправданим. Крім того, використання вазоактивних препаратів у цієї когорти пацієнтів, внаслідок нездатності судин їх нижніх кінцівок до скорочення, може призводити до «синдрому обкрадання», тим самим поглиблюючи ішемію тканин на ураженій стопі.

З іншого боку, розшифрування причин виявлених нами морфологічних проявів МК може бути вельми корисним для розробки системи профілактики його прогресування, а можливо, і досягнення часткової регресії. У цьому аспекті цікавими представляються нам два напрямки досліджень. По-перше, для уточнення ролі МК у тяжкості СДС і його впливу на прогнози щодо результатів лікування цієї патології, цікавим є вивчення кореляційних взаємозалежностей між ступенем виявлених нами морфологічних проявів МК та клінічною тяжкістю патології і частотою тих чи інших наслідків лікування. По-друге, порівняння тяжкості морфологічних ознак МК з об'єктивними характеристиками інших чинників розвитку СДС (нейропатії, гіперглікемії, мікроангіопатії, остеоартропатії, атеросклеротичного процесу, гемокоагуляційних порушень і т. д.) може пояснити механізми його розвитку та впливати на них медикаментозно.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИОСКЛЕРОЗА МЕНКЕБЕРГА ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

И.Я. Михалойко, О.Г. Попадинец, Р.В. Сабадош

Резюме. Обследовано 53 больных синдромом диабетической стопы (СДС) с сахарным диабетом (СД) II типа, тяжелой формой, субкомпенсированным течением. Всем больным проводили рентгенографию пораженной стопы и голени в прямой и боковой проекциях для определения наличия и степени выраженности медиакальциноза (МК). Рентгенологические степени МК сравнивали с их морфологической картиной.

Проведено патоморфологические исследования срезов 73 сосудов ампутированных конечностей 53 больных. Десяти пациентам (18,9 %) выполнено высокую ампутацию конечности (на бедре), 15 (28,3 %) – поперечную ампутацию стопы, 28 (52,8 %) – ампутацию пальцев с головками плюсневых костей.

Прогрессируя при СДС, патоморфологический МК проявляется не только отложением кальция в тканях, подвергшихся дистрофически-дегенеративным изменениям, но и метаплазией гладкомышечных клеток в хрящевую и

Висновки

1. Прогресуючи при синдромі діабетичної стопи, патоморфологічно медіакальциноз проявляється не лише відкладанням кальцію в тканинах, що зазнали дистрофічно-дегенеративних змін, але й метаплазією гладеньком'язових клітин у хрящову і кісткову тканину, а отже, має місце активний остеогенез.

2. Вираженість медіакальцинозу артерій нарастає в дистальному напрямку: найменш виражені зміни виявляються в стегновій артерії, а найбільш виражені - в артеріях стопи.

3. Використання судинорозширювальних препаратів для покращання оксигенації тканин у пацієнтів з III-IV ступенем медіакальцинозу може бути неефективне і призводити до розвитку «синдрому обкрадання», тим самим поглиблювати ішемію тканин стопи.

Література

1. Бублик Е.В. Эпидемиология и патогенетические факторы синдрома диабетической стопы у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на диализе / Е.В. Бублик, Г.Р. Галстян // Сах. диабет. – 2007. – № 3. – С. 10-17.
2. Вернигородський В.С. Клініко-морфологічна характеристика склерозу Менкеберга у хворих на цукровий діабет II типу / В.С. Вернигородський, Т.М. Войцеховська, С.В. Вернигородський // Вісн. морфол. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 171-173.
3. Волгина Г. Внекостная кальцификация у пациентов с хронической болезнью почек / Г. Волгина, Д. Селезнев, О. Балкарова // Врач. – 2012. – № 7. – С. 2-7.
4. Гарбузова В.Ю. Матриксний Gla-протеїн та його роль у кальцифікації судинної стінки / В.Ю. Гарбузова, О.Ю. Атаман // Фізіол. ж. – 2001. – Т. 57, № 4. – С. 96-112.
5. Международное соглашение по диабетической стопе. Составлено Международной рабочей группой по диабетической стопе. – М.: Берг, 2000. – С. 96.
6. Мельников М.В. Кальциноз аорты и магистральных артерий: патобиологические механизмы и клиническая значимость / М.В. Мельников, А.С. Барсуков, В.А. Зелинский // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 4-8.
7. Calcification in major vessel beds relates to vascular brain disease / D.Bos, M.A. Ikram, S.E. Elias-Smale [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2011. – Vol. 31. – P. 2331-2337.
8. Drueke T.B. Arterial intima and media calcification: distinct entities with different pathogenesis or all the same? / T.B. Drueke // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 3. – P. 1583-1584.

костную ткань, а следовательно, имеет место активный остеогенез. Выраженность МК артерий нарастает в дистальном направлении: наименее выраженные изменения обнаруживаются в бедренной артерии, а наиболее выражены - в артериях стопы. Использование сосудорасширяющих препаратов для улучшения оксигенации тканей у пациентов с III-IV степенью МК может быть неэффективным и приводит к развитию «синдрома обкрадывания», тем самым углубляя ишемию тканей стопы.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, медиакальциноз, патоморфология, кальций, хрящевая и костная ткань.

PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF MONKEBERG'S ARTERIOSCLEROSIS IN DIABETIC FOOT SYNDROME

I.Ja. Mykhaloiko, O.G. Popadynets, R.V. Sabadosh

Abstract. The study involved 53 patients with diabetic foot syndrome, II diabetic type, severe form, subcompensated course. All patients underwent radiography of the affected foot and lower leg in direct and lateral projections to determine the presence and severity of MC. Radiologic degrees were compared to their morphological picture.

There were 73 sections of postmortem research vessels of amputated limbs in 53 patients. Ten patients (18,9 %) underwent high amputation of limbs (hip), 15 (28,3 %) – foot cross amputation, 28 (52,8 %) – amputation of fingers with heads of metatarsal bones.

When DFS was progressing, pathological MC manifested not only in calcium deposition in tissues subjected to dystrophic-degenerative changes, but also by metaplasia of smooth muscular cells into the cartilage and bone tissues, and it means that there is an active osteogenesis. Severity increases with MC arteries in distal direction, the least pronounced changes are observed in the femoral artery, and the most pronounced – in the arteries of the foot. The use of vasodilating agents to improve tissue oxygenation in patients with the third or fourth degree of MC can be inefficient and leads to the development of "steal syndrome" thereby deepens ischemia in the tissue of the foot.

Key words: diabetic foot syndrome, media calcification, pathomorphism, calcium, cartilage and bone tissue.

SHEE «National Medical University» (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. І.В. Шкварковський

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 4 (76). – P. 115-119

Надійшла до редакції 30.09.2015 року