

УДК 616.379-008.64:616.523-022.6

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ I И II ТИПА

М.Г.Зубрицкий, М.К.Недзьведь, д.м.н., профессор
Гродненское областное патологоанатомическое бюро,
Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования: выявление морфологических признаков воспаления в поджелудочной железе с различными типами сахарного диабета (СД).

У 50-ти умерших, в заключительном клиническом диагнозе у которых выставлялся сахарный диабет как основное или сопутствующее заболевание, проводилось изучение историй болезней, окраска кусочков поджелудочной железы из головки, тела, хвоста гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону, Конго-Рот, ШИК, а также использовался метод иммунофлюоресценции с моноклональными антителами к вирусу простого герпеса (ВПГ) I типа.

Гипергликемический синдром при панкреатите, панкреонекрозе часто расценивается как “впервые выявленный” сахарный диабет. Определенную роль в проявлении гипергликемического синдрома, а также в возникновении СД I и II играет ВПГ.

У больных с диагнозом СД I, II типа очень часто выраженность воспалительного процесса достаточно велика, особенно при впервые выявленном гипергликемическом синдроме, есть данные об определенной роли ВПГ в возникновении СД, что указывает на необходимость более внимательного проведения дифференциального диагноза при гипергликемическом синдроме.

Ключевые слова: сахарный диабет, вирус простого герпеса.

Aim: to reveal morphological signs of inflammation in pancreas with different types of diabetes mellitus (DM).

In the final diagnosis of 50 cases of death there was DM as the main or secondary disease. The cases of diseases were studied, pieces of head, body, tale of pancreas were stained by Hematoxylin and Eosin, Van-Gison, Congo-Red, immunofluorescence with monoclonal antibodies to the 1st type of herpes simplex virus (HSV-I).

Syndrome of the hyperglycemia during the pancreatitis, pancreonecrosis, is usually identified as the firstly revealed DM. HSV-I is playing certain role in developing of hyperglycemic syndrome and DM.

Patients with diagnosis DM I and II type very often have signs of inflammatory process, especially in the firstly revealed DM. There are some data proving the role of the HSV-I in developing of DM. This is important in making accurate differential diagnosis in hyperglycemic syndrome.

Key words: diabetes mellitus, herpes simplex virus type I.

Сахарный диабет представляет собой синдром хронической гипергликемии, развивающейся в результате воздействия генетических и экзогенных факторов [1]. Проявления сахарного диабета из-за его сложной и изменчивой природы часто вызывают немалые трудности в определении различных вариантов этой болезни. По сути это не единая болезнь, а синдром, который может быть вызван множеством факторов. Он может явиться результатом внепанкреатической патологии, такой, как гиперплазия или опухоли переднего гипофиза, гипертиреозидизма. В некоторых случаях диабет может развиваться в результате хирургического удаления поджелудочной железы или возникнуть вследствие разрушения панкреатических клеток при таких болезнях поджелудочной железы, как гемохроматоз, панкреатит, панкреатолитиаз, опухо-

ли поджелудочной железы [6]. Как показали результаты собственного клинико-морфологического исследования, воспалительные изменения в поджелудочной железе очень часто встречаются при различных формах гипергликемического синдрома, что зачастую не соответствует вставленному при жизни диагнозу. Кроме того, выявилось немалое количество случаев, где в поджелудочной железе были обнаружены признаки поражения вирусом простого герпеса (ВПГ).

Материал и методы. В работе произведен клинико-морфологический анализ на основе изучения историй болезней, системного морфологического исследования поджелудочной железы с применением реакции иммунофлюоресценции. Изучен аутопсийный материал, истории болезней и протоколы вскрытий в 50 случаях смерти, где основным

или сопутствующим заболеванием в заключительном клиническом диагнозе был выставлен сахарный диабет I или II типа, по данным Гродненского областного патологоанатомического бюро за 2001-2002 гг.

Для гистологического исследования брались кусочки из головки, тела, хвоста поджелудочной железы. После фиксации в 10% растворе нейтрального формалина окраска проводилась гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону, Конго-Рот, ШИК, а также использовался метод иммунофлюоресценции с моноклональными антителами к ВПГ-1. Окрашивание осуществляли по общепринятым прописям. Парафиновые блоки для проведения иммуноморфологического исследования отбирали с учетом результатов предварительного гистологического исследования.

Результаты и обсуждение. Инсулинзависимый диабет считается генетически запрограммированным аутоиммунным заболеванием [8, 9], в возникновении которого заметную роль играют вирусы [11]. Давно замечено, что чем в более молодом возрасте впервые проявился сахарный диабет I типа, тем больше шансов, что поджелудочная железа отреагирует заметным уменьшением клеточной массы в островках, содержания и выработки в них инсулина. Чаще всего сахарный диабет I типа развивается в возрасте до 20 лет, но нередко проявляется и вплоть до 40 лет. В эту группу попадает 10-15% всего диабета. Как показали многочисленные исследования, заболеваемость сахарным диабетом I типа через несколько месяцев после перенесения инфекций, вызванных вирусами краснухи, энцефаломиокардита, эпидемического пар-

тита, коксаки, опоясывающего лишая (H.Zoster), реовирусом, встречаются достоверно чаще [7, 14]. Также в пользу влияния инфекций на проявление сахарного диабета I типа говорит сезонный характер заболеваемости с осенними и зимними подъемами в обоих полушариях земли [13]. Можно предположить, что в подобных случаях в поджелудочной железе имеются признаки перенесенного или текущего воспалительного процесса. Материал исследования составил 9 наблюдений летальных исходов (4 мужчины и 5 женщин в возрасте от 40 до 78 лет), где основным или сопутствующим диагнозом был выставлен сахарный диабет I типа. В одном случае заболевание было впервые выявлено, в остальных продолжительность течения заболевания колебалась от 5 до 28 лет.

В случае впервые выявленного сахарного диабета I типа больной 64 лет поступил в стационар с жалобами на слабость, сухость во рту. Подобное состояние отмечал у себя в последние три дня, когда появилась сонливость, заторможенность, неадекватность поведения. При поступлении состояние тяжелое, критика к своему состоянию снижена, АД 145/90 мм рт. ст., содержание сахара в крови 38,85 ммоль/л. В стационаре он прожил менее 1 суток, за это время сахар удалось постепенно снизить до 8,32 ммоль/л. На секции у умершего был обнаружен отек головного мозга с вклиниванием в большое затылочное отверстие и ишемический инсульт в левом полушарии мозжечка. Масса поджелудочной железы 80 г, значительные участки замещены жировой клетчаткой. При гистологическом исследовании в поджелудочной железе отмечено резкое уменьшение числа и размеров ост-

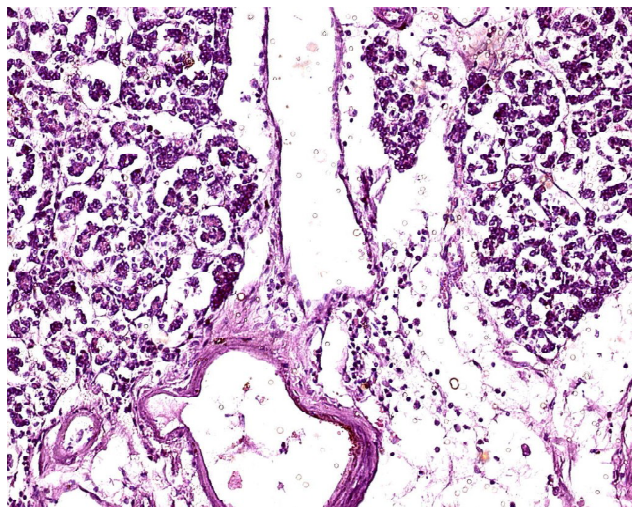


Рис. 1. Отек, липоматоз, диффузная воспалительная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

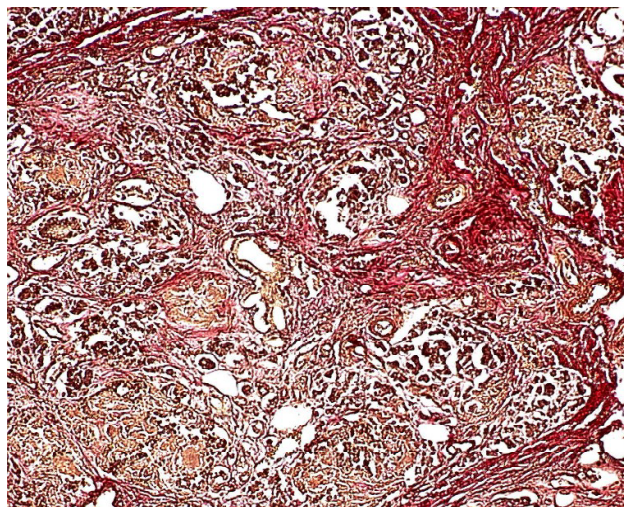


Рис. 2. Диффузная лимфоидная инфильтрация в эндо- и экзокринной части паренхимы поджелудочной железы, заметная также в фиброзной и жировой ткани. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

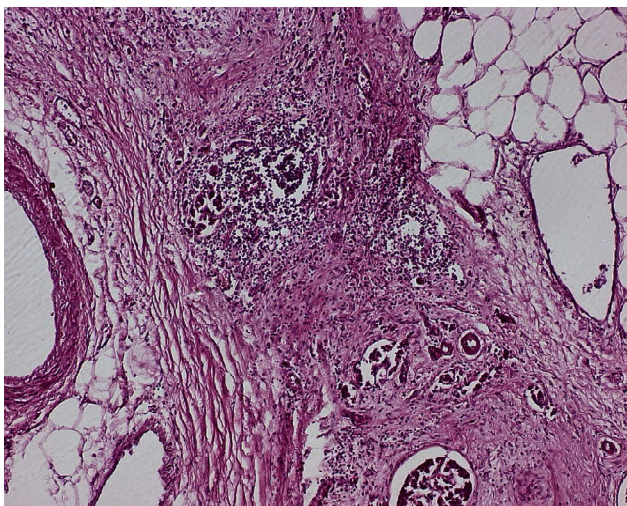


Рис. 3. Очаги выраженного меж- и внутридолькового фиброза, среди которого можно обнаружить «замурованные» в соединительной ткани островки Лангерганса, также с выраженной воспалительной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

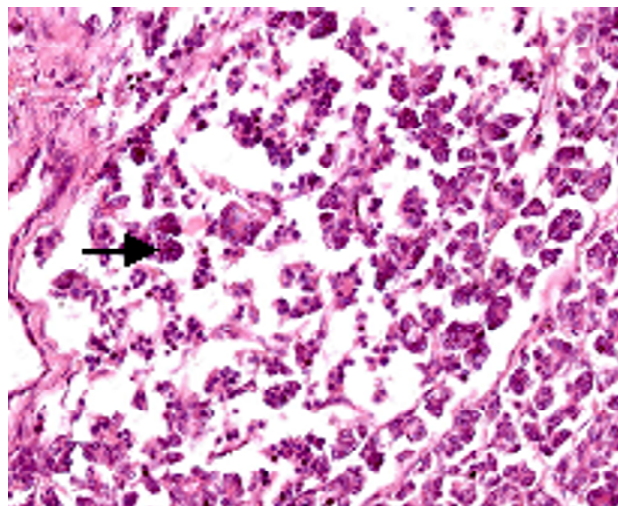


Рис. 4. Отечный островок Лангерганса с внутриядерными включениями I типа (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$

ровков Лангерганса, гиалиноз в окружающей соединительнотканной капсуле. В клетках островкового аппарата отмечено очень большое количество герпетических внутриядерных включений II типа.

В 4-х случаях (4,44%), где сахарный диабет I типа был основным диагнозом, смертельный исход наступал в результате развития кетоацидоза, уремии, а также гнойных осложнений. При морфологическом исследовании было отмечено значительное уменьшение массы поджелудочной железы (60-70 г), отечность ее тканей, наличие слабо выраженного воспалительного процесса преимущественно в жировой и фиброзной ткани (рис. 1, 2, 3). В одном из этих случаев в фибробластах, а также в клетках экзо- и эндокринного отделов обнаружены внутриядерные герпетические включения II типа. В головном мозге в астроцитах и клетках олигодендроглии встречались внутриядерные включения II типа, а в отдельных нейронах включения I типа (рис. 4). В случаях, когда заболевание протекало относительно недолго, в поджелудочной железе, как правило, встречались внутриядерные включения I типа.

Случаи, где сахарный диабет I типа был сопутствующим заболеванием, составили 6 наблюдений (6,66%). Смерть наступала от хронической сердечной недостаточности при хронической ишемической болезни сердца, от дыхательной недостаточности при остром общем милиарном туберкулезе, от кровотечения из варикозно расширенных вен пищево-

да при мелкоузловом циррозе печени, а также от ишемического инфаркта ствола головного мозга на фоне резко выраженного атеросклероза артерий головного мозга.

Результаты морфологического исследования представлены в таблицах 1 и 2.

В большинстве случаев отмечалось уменьшение числа и размеров островков Лангерганса. Во всех исследованных случаях были обнаружены воспалительные изменения в поджелудочной железе преимущественно в виде лимфоидной, плазмочитарной и макрофагальной инфильтрации. Степень выраженности воспаления колебалась от слабой - 3 случая (33,33%), до умеренной - в 4 случаях (44,44%) и выраженной в - 2 случаях (22,22%). Признаки воспаления были обнаружены как в паренхиме железы, так и в жировой и фиброзной ткани.

Таблица 1. Морфологические изменения поджелудочной железы при сахарном диабете I типа (основной клинический диагноз).

Пол	Возраст	Длительность заболевания	Фиброз		Экзокринная часть		Эндокринная часть		Лимфоцитарная инфильтрация	Герпетические включения
			В/дольковый	Междольковый	Кистозное расширение протоков	Отложение белка в строме	Числа островков	Размеры островков		
Ж	40	22 года	+	+	-	+	++	+	+	-
Ж	43	28 лет	+++	++	-	+	++	++	++	+
М	64	Впервые выявлено	+++	++	++	++	+++	+++	+	+++
М	65		+	++	+	++	++	+	++	-

Примечание: - отсутствие признака; + слабая выраженность признака; ++ умеренная выраженность признака; +++ резкая степень выраженности признака.

Таблица 2. Морфологические изменения поджелудочной железы при сахарном диабете I типа (диабет - сопутствующий диагноз).

Пол	Возраст	Длительность заболевания	Фиброз		Экзокринная часть		Эндокринная часть Уменьшение островков		Лимфо-плазматическая инфильтрация	Герпетические включения
			В/до льковый	Междольковый	Кистозное расширение протоков	Отложение белка в строуме	Числа	Размеров		
М	43	5 лет	+++	+++	-	-	+++	+++	++	+
М	53	Несколько лет	+++	+++	-	-	+++	+++	++	++
Ж	64	Несколько лет	+	+	-	-	+	+	+	+
Ж	70	22 года	++	+++	+	-	++	++	Геморрагический панкреонекроз	++
Ж	78	>10 лет	+	+	+	-	+++	++	Геморрагический панкреонекроз	-

Примечание: - отсутствие признака; + слабая выраженность признака; ++ умеренная выраженность признака; +++ резкая степень выраженности признака.

Абсолютная инсулиновая недостаточность в этих наблюдениях связана с уменьшением объема эндокринной части. Это уменьшение более выражено в хронических случаях. В некоторых случаях островки вообще было обнаружить крайне сложно. В случаях, когда заболевание протекало относительно недолго, встречались островки больших размеров. При гистологическом исследовании отмечалась атрофия и дегрануляция островковых клеток. При больших сроках течения диабета β клетки в абсолютном большинстве случаев были обнаружены в очень малых количествах, реже количество их было снижено умеренно, в отдельных случаях β клетки вообще не определялись. Другие типы клеток (РР-клетки, глюкагон и соматостатин-продуцирующие) сохранялись в обычных количествах. Инсулит встречался относительно редко (3 случая – 33,3%). Его причиной большинство авторов считает вирусные инфекции, проявление аутоиммунных реакций или комбинацию этих факторов. Фиброз островков наблюдался в 100% случаев, вероятнее всего его причиной является коллапс ретикулиновой сети, следующий за воспалением в островках и разрушением β клеток [12]. Между клетками островков и капиллярами часто обнаруживался аморфный гиалин.

После детального патоморфологического исследования в 2-х случаях был диагностирован геморрагический панкреонекроз (22,22%). В одном случае были обнаружены признаки генерализации герпетической инфекции, что выразилось в обнаружении в поджелудочной железе, печени, различных отделах головного мозга большого количества герпетических включений I и II типа, а также подтверждено методом иммунофлюоресценции, при котором антиген ВПГ выявлен во всех 3-х отделах поджелудочной железы. Вообще герпетические включения были обнаружены в 6 исследованных случаях (66,66%), при этом в 3-х случаях (33,33%) этот признак был выражен умеренно и даже резко.

Сахарный диабет 2 типа является болезнью среднего возраста. Чаще всего он впервые диагностируется путем лабораторных исследований. При нем редко развивается кетоацидоз, среди боль-

ных преобладают женщины. Болезнь ассоциируется с ожирением, инсулинорезистентностью [5, 10]. Сахарный диабет 2 типа встречается в 10 раз чаще, чем диабет 1 типа, и составляет 85% всех случаев диабета [2]. Его этиология полностью не установлена. В то же время при генерализованных вирусных инфекциях часто отмечается гипергликемический синдром, на основании которого ставится клинический диагноз вновь выявленного сахарного диабета [3, 4].

Проведено морфологическое исследование 41 наблюдения смерти больных, у которых основным или сопутствующим заболеванием в заключительном клиническом диагнозе был выставлен сахарный диабет 2 типа.

Среди исследованных было 18 мужчин и 23 женщины в возрасте 39-85 лет с продолжительностью течения заболевания от 6 мес. до 15 лет.

Результаты морфологического исследования представлены в таблицах 3 и 4.

В абсолютном большинстве случаев отмечалось резкое уменьшение числа и размеров островков Лангерганса. В 20 наблюдениях (48,8%) после детального морфологического исследования патологоанатомический диагноз был изменен на хронический панкреатит.

Таблица 3. Морфологические изменения в поджелудочной железе при сахарном диабете 2 типа.

пол	возраст	Фиброз	Уменьшение числа островков	Уменьшение размеров островков	Воспалительные изменения	Герпетические включения
Ж	47	++	+++	+++	+	-
Ж	49	++	+++	++	+	+
М	56	++	+++	+++	+	-
М	60	++	++	++	+	+
Ж	62	++	-	-	+	-
Ж	62	+	+	+	+	+
Ж	65	++	+++	+++	+	+
М	69	++	+++	+++	-	-
М	71	++	++	++	+	-
М	71	+	++	++	+	+
М	72	+	+	+	+	+
М	73	+	++	++	+	-
М	75	++	+++	+++	+	+
М	75	+	++	++	+	+
Ж	75	++	++	++	+	-
М	76	++	-	-	++	+
М	76	+++	+++	+++	+	+
Ж	77	++	+++	+++	+	-
Ж	78	++	+++	+++	+	-
М	81	+	+++	+	+	-
М	81	++	+++	+++	+	-

Примечание: - отсутствие признака; + слабая выраженность признака; ++ умеренная выраженность признака; +++ резкая степень выраженности признака.

Таблица 4. Морфологические изменения в поджелудочной железе при гипергликемическом синдроме с преобладанием воспалительных изменений в органе.

Пол	возраст	фиброз	Уменьшение числа островков	Уменьшение размеров островков	Воспалительные изменения	Герпетические включения
М	39	+	+	+	+++	+
М	51	++	+++	+	+++	+
Ж	53	++	+++	+++	+++	-
Ж	54	++	++	++	++	-
Ж	57	+++	+++	+++	++	+
М	62	++	++	++	+	+
М	65	+++	+	-	++	+
Ж	69	+	+	+	+++	-
Ж	70	+	-	-	+++	-
Ж	71	++	+++	+++	+	-
Ж	73	+++	++	+	++	-
Ж	73	+++	++	++	++	+
Ж	74	+++	+++	+++	+	+
Ж	76	+	+	+	+++	+
Ж	78	++	++	++	++	-
Ж	78	++	+	+	++	+
М	80	+	+++	+++	+	+
Ж	81	++	+++	+++	++	+
Ж	84	+++	++	++	+++	+
Ж	85	++	++	++	++	+

Примечание: - отсутствие признака; + слабая выраженность признака; ++ умеренная выраженность признака; +++ резкая степень выраженности признака

В этих наблюдениях в поджелудочной железе обнаружена диффузная и очаговая воспалительная инфильтрация, представленная преимущественно лимфоидными клетками, часто с наличием плазмочитов и макрофагов.

Как следует из таблицы 4, в случаях хронического панкреатита преобладали женщины - 15 че-

ловек из 20 (75%), мужчин было 5 (25%). Возраст умерших составил от 39 до 85 лет. Развитие внутри- и междолькового фиброза было отмечено во всех случаях. В 5 наблюдениях (25%) он был слабо выражен, в 9 случаях (45%) - умеренно выражен, а в 6 наблюдениях (30%) - резко выражен. Число островков Лангерганса было сохранено в 1 случае (5%), в 5 случаях оно было уменьшено незначительно, в 7 случаях (35%) уменьшение количества было выражено умеренно, и в 7 случаях - резко выражено. Размеры островков были сохранены в 2 случаях (10%), в 6 случаях (30%) уменьшены незначительно, в 6 - умеренно, в 6 - признак был выражен резко. Воспаление было слабо выражено в 4 случаях (20%), умеренно выражено в 9 случаях (45%), и в 7 случаях (35%) - резко выражено. Герпетические включения были отмечены в 13 случаях (65%) (рис. 5).

Как видно из таблицы 3, возраст умерших с верифицированным диагнозом сахарный диабет 2 типа колеблется от 47 до 81 года, 8 из 21 (38,1%) составили женщины. Мужчин было 13 (61,9%). Фиброз в основном был умеренно выражен - у 14 (66,6%), в 6 случаях он был слабо выражен (28,57%), и в 1 случае (4,76%) - резко выражен. Уменьшение числа островков Лангерганса в 2 случаях (9,52%) не было отмечено, еще в 2 - слабо выражено, у 6 умерших (28,57%)

- умеренно выражено, а у 11 человек (52,38%) - резко выражено. Уменьшение размеров островков Лангерганса в 2 случаях (9,52%) отсутствовало, в 3 (14,29%) было слабо выражено, в 7 (33,33%) - умеренно выражено, а у 9 умерших (45,86%) - признак был резко выражен. Слабо выраженная воспалительная инфильтрация отмечена в 19 случаях

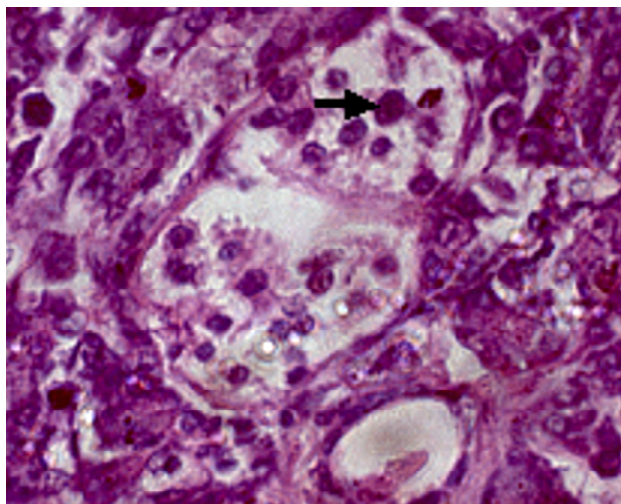


Рис. 5. Герпетические включения 1 типа в островках Лангерганса и в экзокринном отделе поджелудочной железы (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

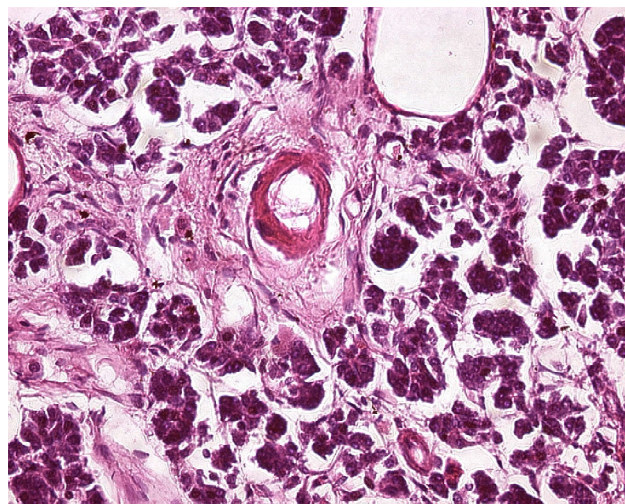


Рис. 6. Гиалиноз артериол при сахарном диабете II типа. Окраска по Ван-Гизону. $\times 200$

(90,48%), в 1 случае (4,76%), воспалительные изменения были умеренными, и также у 1 умершего они полностью отсутствовали. Герпетические включения обнаружены у 10 человек (47,62%).

В 13 из 20 (65%) случаев хронического панкреатита были обнаружены внутриядерные герпетические включения 1 и 2 типа, феномен тутовой ягоды, которые обнаруживались в фибробластах, клетках экзо- и эндокринного отделов поджелудочной железы и нередко даже в лимфоцитах. Наличие вируса простого герпеса 1 подтверждено методом иммунофлюоресценции, при котором во всех 3 отделах поджелудочной железы выявлялся антиген ВПГ. Такие же изменения, но менее выраженные, были отмечены в 10 случаях (47,62%) сахарного диабета 2 типа. Как видно на рисунке 6, при сахарном диабете II типа гораздо чаще, чем при сахарном диабете I типа встречается гиалиноз сосудов разной степени выраженности.

Таким образом, определенную роль в возникновении сахарного диабета 2 типа играет вирус простого герпеса, что проявляется наличием признаков хронического воспалительного процесса в поджелудочной железе и внутриядерных вирусных включений в клетках этого органа.

Выводы

1. Диагноз «сахарный диабет», выставленный прижизненно, после детального морфологического исследования часто оказывается проявлением гипергликемического синдрома, вызванного хроническим панкреатитом, панкреонекрозом.

2. Определенную роль в возникновении сахарного диабета I и II типов играет вирус простого герпеса, что проявляется наличием признаков хронического воспалительного процесса в поджелу-

дочной железе и внутриядерных вирусных включений в клетках этого органа.

Литература

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. - М., 1994. - С. 12-49.
2. Геллер Л.И., Грязнова М.В., Пашко М.М., Дифференциальная диагностика первичного и вторичного сахарного диабета у больных панкреатитом. (Врачебное дело) 1991;1. - Киев: Здоровья. - С. 5-7.
3. Недзьведь М.К., Рогов Ю.И., Фридман М.В. Клинико-морфологическая диагностика генерализованной герпетической инфекции. Метод. рек. - Мн., БелГИУВ. - 1989. - 20 с.
4. Протас И.И., Коломиец А.Г., Коломиец Н.Д., Недзьведь М.К., Дражина С.А., Дубайская Г.П., Гасич Е.Л., Шанько Л.В., Гузов С.А. Герпесвирусные инфекции (Диагностика и лечение) // Сб. науч. ст. - М., 1990. - С. 23-28.
5. De Fronzo R. A. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview // Diabetologia. - 1991. - Vol. 34. - P. 607-619.
6. The Diabetic Pancreas. Edited by Bruno W. Volk and Klaus F. Welmann. 1977. Plenum Press. N. York. Chapter 9: Idiopathic Diabetes. P. 231-261.
7. Hadish R., Hofmann W., Waldhezz R. Myokarditis and Insulitus nach Coxsackie-Virus-Infektion // Z. Kardiol. - 1976. - Vol. 65. - P. 849-855.
8. Handwerger BS, Fernandes G., Brown DM. Immune and autoimmune aspects of diabetes mellitus // Hum Pathol. - 1980. - Vol. 11. - P. 338-352.
9. Lernmark A. Diabet cell antibodies // Diabetic Med. - 1987. - Vol. 4. - P. 285-292.
10. Olefsky J.M. Pathogenesis of insulin resistance and hyperglykemia in non-insulin-dependant diabetes mellitus // Am. J. Med. - 1985. - Vol. 79. - P. 1-7.
11. Rayfield EJ, Yoon JW. Role of viruses in diabetes. In: Cooperstein SJ, Watkins D, eds. The islets of Langerhans. New York // Academic Press. - 1981. - P. 427-451.
12. Secondary Diabetes. The Spectrum of the Diabetic Syndromes. Edited by Stephen Podolsky; M. Vismathan; 1980, New York. P. 58-63.
13. Spratt LJ. Seasonal increase of diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. - 1983. - Vol. 308. - P. 775-776.
14. Yoon JW, Tustin M, Onodera T, Notkins AJ. Virus-induced diabetes mellitus: isolation of virus from the pancreas of child with the encephalomyocarditis virus // N. Engl. J. Med. - 1979. - Vol. 300. - P. 1173-1179.