

О.О. Гончарук

Особливості регенерації оперованого нерва при декомпенсованій формі цукрового діабету

Изучали влияние сахарного диабета на функционирование нервной системы, в частности регенерацию периферических нервов. Проведен хронический эксперимент при моделировании сахарного диабета с абсолютной инсулиновой недостаточностью, формируемой вследствие тотальной панкреатектомии у 8 минисвиной (массой 35–40 кг); в этот же день на втором этапе операции седалищный нерв животного пересекали на 5–6 см выше его разветвления на порции и сшивали периневральным швом. На 60-е сутки после операции нейрографии зону шва вместе с прилежащими тканями удаляли, исследовали морфологические макро- и микроскопические особенности проксимальной и дистальной культы оперированного седалищного нерва, регенерационную неврому, гематомикроциркуляторное русло нерва, соединительную ткань неврального анастомоза и ствола нерва, уровень синаптогенеза, состояние отдельных мышц, иннервируемых оперированным нервом. Каждые 3 сут контролировали содержание в крови сахара, инсулина, глюкозурию. Результаты макро- и микроскопических исследований свидетельствуют о том, что восстановление оперированного нерва путем сшивания его концов при декомпенсированных нарушениях, вызванных сахарным диабетом, значительно замедленно, а в поздние сроки практически невозможно.

ВСТУП

Проводячи операції на нервах нижніх кінцівок з приводу їх ушкодження ми в багатьох випадках спостерігали негативний вплив на процеси регенерації гемодинамічних порушень, нейродистрофічних, первинних і вторинних компресійних процесів, особливо у хворих на цукровий діабет [1–3, 5, 6]. Доведено, що незалежно від причин розвитку захворювання дефіцит інсуліну в організмі призводить до порушення вуглеводного, жирового, білкового та мінерального обміну [5]. Аналіз результатів хірургічного лікування цих хворих дозволив зробити висновок про необхідність проведення доопераційної корекції стану хворих на цукровий діабет. Особливості регенерації оперованого нерва при цукровому діабеті в різні терміни післяопераційного періоду недостатньо висвітлені в літературі

та потребують детального вивчення, що і стало метою нашої роботи.

МЕТОДИКА

У хронічному експерименті 8 мінісвином масою 35–40 кг під інтубаційним наркозом з лапаротомного доступу виконували тотальну панкреатектомію. Після зупинки кровотечі рану зашивали, після чого оголювали сідничний нерв тварини і перерізували його на 5–6 см проксимальніше від місця розгалуження на гомілкові порції. Відрізки нерва під збільшенням операційного мікроскопа зшивали периневральним швом. Післяопераційну рану зашивали пошарово. Далі тварин утримували за звичайних умов віварію. Кожні три доби контролювали вміст цукру та інсуліну в крові, та вміст цукру в сечі. Через 60 діб тварин виводили з хронічного експерименту

© О.О. Гончарук

за допомогою летальної дози тіопенталу натрію. Зону шва разом з навколишніми тканинами видаляли та проводили гістологічне дослідження. Об'єктами дослідження були також проксимальна та дистальна кукса оперованого нерва, регенераційна неврома, гаматомікроциркуляторне русло нерва, сполучна тканина неврального анастомозу та стовбура нерва. Оцінювали також рівень синаптогенезу, стан окремих м'язів, що іннервуються оперованим нервом.

Оперовані нерви вивчали під збільшенням операційного мікроскопа. Видалений фрагмент фіксували в рідині Ліллі, за допомогою мікротома робили заморожені зрізи, котрі імпрегнували нітратом срібла. Мієлінові нервові волокна виявляли за методом Шпильмейера. Видалені ділянки гомілкових м'язів фіксували у 10%-му розчині нейтрального формаліну. Заморожені зрізи імпрегнували за методом Кампоса.

Для вивчення гематомікроциркуляції досліджуваної ділянки нерва перфузували артеріальне русло задньої кінцівки тварини через черевну аорту та клубову артерію відповідної кінцівки 30%-ю суспензією туші у 5%-му розчині желатину. Для вивчення сполучної тканини оперованого нерва його парафінові зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином або азур-11-еозином, пірофуксином імпрегнували та ставили Шик-реакцію [4].

З метою вивчення характеристик відновних процесів у нерві визначали склад нервових волокон. Щільність розміщення осьових циліндрів оцінювали за методом Чайковського [7]. Ступінь впорядкування регенеруючих нервових волокон у зоні невральних анастомозів оцінювали за допомогою визначення кута відхилення аксонів від поздовжньої осі нерва.

Для електронно-мікроскопічних досліджень мікрооб'єкти тканин фіксували у глютаральдегіді і потім у чотириокисному осмію. Далі зразки заливали епоном-812, різали на ультратомі LKM-12 (Швеція) в

аксіальній і фронтальній проекціях нерва. Контрастували ураніацетатом та азотно-кислим свинцем і вивчали після фотореєстрації під електронним мікроскопом JEM-100S (Японія).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У мінісвиней з цукровим діабетом після тотальної панкреатектомії й операції зшивання сідничного нерва клінічно відмічали швидку втрату маси, яка на момент завершення експерименту (60-та доба) зменшилася в середньому на 55,6 %, з $39,6 \pm 4,5$ до $17,1 \text{ кг} \pm 1,4 \text{ кг}$. Підшкірно-жирової клітковини не було практично на всіх ділянках тіла тварини. Вміст цукру в крові збільшився до 25 ммоль/л, глюкозурія становила понад 70 г/л, інсуліну в крові не виявлено.

Тварини практично не користувались оперованою кінцівкою, яка знаходилась у вимушеному положенні згинання в дистальних суглобах (плегія), складові шкіри були в стані атрофії.

Результати морфологічних досліджень базувалися на порівняльній оцінці стану структур зони мікрохірургічної нейрорафії сідничного нерва у дослідних тварин з цукровим діабетом і контрольних тварин, які були інтактні. Сідничний нерв у контрольних тварин зшивали за тією самою методикою мікрохірургічної нейрорафії, але умови для регенерації оперованого нерва можна вважати звичайними, тобто неускладненими.

При макроскопічному дослідженні видаленої ділянки нерва в зоні шва у дослідних тварин з цукровим діабетом відмічено наступні ознаки: практично повна відсутність регенераційної невроми, нерв блідий, зменшений у діаметрі, природна його еластичність пальпаторно втрачена. На проксимальному та дистальному зрізах нерва зернистість слабко виражена, самі фасцикули тонкі, атрофічні. Не спостерігалось звичної інтенсивності утворення аксональної плюс-тканини. М'язи гомілки

та стопи мали значний вміст сполучної тканини, майже не реагували на механічні подразнення, при їх зрізанні кровотеча була незначною. Тобто типова макроскопічна анатомія була майже відсутня, спостерігались ознаки повної денервації кінцівки.

Мікроскопічне дослідження ділянки шовного з'єднання кінців перерізаного стовбура виявило ознаки початкових етапів формування регенераційної невроми та гальмування або зупинку процесів де- та регенерації в оперованому нерві. Переважна кількість осьових циліндрів мали затримані колби росту та спіралі Гудендорфа–Перончито. Регенераційна неврома не відокремлена від навколишньої сполучної тканини, що свідчило про відсутність належних умов для регенерації нервових волокон, точніше, нервові волокна не могли реалізувати свою регенераторну потенцію. Більшість капілярів у зоні шва мали виражену звивистість, потовщені стінки, звужений просвіт, місцями на деяких ділянках просвіт судин майже не верифікували. Спостерігалися периваскулярні зміни, екстравазати та часткова деструкція ендотеліоцитів. Усе це свідчило про незворотну динаміку гемомікроциркуляторного русла та пов'язану з цим недостатність необхідного судинного забезпечення регенерації. Це підтверджували ознаки затримки процесів уоллерівської дегенерації, наявність значної кількості продуктів розпаду попередніх нервових волокон, мінімальної функції фагоцитозу. Складалося враження, що процеси де- та регенерації мали свій початок, але потім уповільнились і навіть зупинилися.

Кількісні показники регенерації сідничного нерва через 60 діб після мікрохірургічної нейрорафії у мінісвиней з панкреатектомією були такими. Щільність розміщення нервових волокон на 1 мм^2 зрізу у проксимальній куксі сідничного нерва була $9894 \pm 36,33$, у дистальній куксі – $2010 \pm 395,5$ (17,7 %). У контрольних тварин кількість

нервових волокон в 1 мм^2 проксимальної кукси була 10441, а дистальної – 9521, тобто 91,2 %. Таким чином, у тварин з цукровим діабетом через зону шва нерва регенерувала мінімальна кількість аксонів, що свідчить про негативний вплив цукрового діабету на регенерацію оперованого нерва.

Встановлено, що у мінісвиней, котрі перенесли панкреатектомію, через 60 діб після зшивання сідничного нерва, щільність капілярів у проксимальній куксі становить $30,1 \pm 1,7$ (приймаємо за 100 %) у дистальній – $9,2 \pm 2,4$, тобто 30,6 %. У контрольних тварин ці показники були у проксимальній куксі – $55,4 \pm 1,5$ (приймаємо за 100 %) та $52,3 \pm 1,2$ у дистальній, що становить 94,4 %. Таким чином, у тварин з цукровим діабетом щільність капілярів навіть у проксимальній куксі оперованого нерва була зменшена на 45,7 %, в обох куксах можна відмітити різку втрату щільності капілярів, що свідчить про загальну мікроангіопатію.

У клінічній практиці вторинний симптоматичний цукровий діабет розвивається внаслідок деструкції β -клітин панкреатичних острівців при захворюваннях підшлункової залози, гемохроматозі, тотальному або субтотальному видаленні підшлункової залози (панкреатит, пухлина, кіста, травма). Таку форму цукрового діабету називають панкреатопривною. Ця різновидність вторинного симптоматичного цукрового діабету зумовлена захворюваннями, які проходять з гіперпродукцією контрінсулінових гормонів (акромегалія, хвороба Іценко–Кушинга, феохромацитома, пухлини кори наднирникових залоз, дифузний токсичний зоб). На частку вторинного цукрового діабету припадає 5–10 % усіх випадків [3]. Проблема етіології та патогенезу різноманітних типів цукрового діабету, механізм дії інсуліну, змінам органів і систем, зокрема нервової та серцево-судинної, присвячені численні праці. В рубриках МКБ-10 з етіологічної класифікації порушень глікемії (ВООЗ,

1999), цю форму цукрового діабету I типу позначено як деструкцію β -клітин, яка призводить до абсолютної інсулінової нестачі [6].

Таким чином, результати макро- та мікроскопічних досліджень свідчать, що відновлення оперованого нерва за допомогою зшивання його кінців при декомпенсованих порушеннях, викликаних цукровим діабетом, значно уповільнене, а у пізні строки практично неможливе.

О.О. Goncharuk

FEATURES OF OPERATED NERVE REGENERATION UNDER DECOMPENSATED FORM OF DIABETES

Work is devoted to a problem of the influence of diabetes on nervous system function, in particular, the regeneration of peripheral nerves. Chronic experiment were carried out on 8 mini-pigs (weight 35-40 kg) in two stages. Absolute insulin insufficiency was formed by total pancreatectomy (the first stage); on the same day the sciatic nerve of an animal was severed 5-6 cm above its branching and sewed by perineural seam (the second stage). 60 days after neurorrhaphy a seam zone with the adjacent tissues was dissected for the investigation of morphological macro- and microscopic features of proximal and distal stump in the operated sciatic nerve, regenerative neuroma, micro-circulating channel of a nerve, a connecting tissue of neural anastomosis and a nerve trunk as well as a level

of synaptogenesis and a condition of separate muscles innervated by the operated nerve. The blood level of glucose and other biochemical parameters were assessed every three days. Macro- and microscopic examination testifies that the restoration of the operated nerve by sewing together of its ends under the decompensated diabetes, is considerably attenuated and is practically impossible during the late stages.

A.P. Romodanov Institute Neurosurgery AMS of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бразалук А.З. Роль аксоплазматического тока седалищного нерва в обмене веществ икроножной мышцы при ее денервации // Вестн. проблем биологии и медицины. – Харьков, 1997. – Вып. 2. – С. 106–120.
2. Гончарук О.О., Лісайчук Ю.С., Парпалей Я.І. Електронейроміографічні особливості діабетичної полінейропатії // Укр. вісник психоневрології. – 2005. – 12, № 41. – С. 11–14.
3. Ефимов А.С., Скребонская Н.А. Клиническая диабетология. – К.: Здоров'я, 1998. – 320 с.
4. Косинський Г.Б. Скелетний м'яз – проблеми реінервації. – К., 1997. – 136 с.
5. Пупышев М.Л. Техника операции эпиневролиза большеберцового нерва: Тез. докл. регионал. конф. «Актуальные вопросы современной медицины». – Новосибирск, 2000. – С. 225.
6. Сахарный диабет в рубриках МКБ-10 // Doctor. – 2003. – №5. – С. 11–12.
7. Чайковський Ю.Б. Регенерація периферического нерва в условиях его ауто- и аллопластика: Автореф. дис. ... д-ра мед. Наук, 1988. – К., 1988. – 38 с.

Ин-т нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 21.01.2005