

В.И. Головкин, Д.А. Гулак, Т.А. Гаран, И.П. Магонов

## Случаи амилоидоза при диабетической энцефалопатии

Санкт-Петербургский клинический госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург

**Резюме.** Рассматриваются основные клинические проявления диабетической энцефалопатии в доинсультной и в инсультной стадии у больных пожилого и старческого возраста. Для выявления когнитивных нарушений, являющихся маркером прогрессирования диабетической энцефалопатии, использованы психометрические методики (таблицы Шульте и шкала минимального исследования психических функций). Подробно описан случай прижизненной визуализации диабетической церебральной ангиопатии при проведении магнитно-резонансной томографии в режиме сверхчувствительного взвешенного изображения и амилоидоза, выявленного при окраске биоптата почки конго красным. Приведены результаты иммунологического обследования, показавшего высокий уровень продукции интерлейкина-1 – инициатора синтеза сывороточного аналога амилоида в печени (*serum amyloid A*). Изучены истории болезни летальных случаев и данные патогистологического анализа ультратонких срезов, полученных при аутопсии головного мозга с окраской препаратов конго красным. Препараты, у которых окраска конго красным оказалась положительной на наличие амилоида, взяты для досмотра в поляризуемом свете и типирования амилоида. Во всех случаях выявлен АА-амилоид. При окраске гистологических препаратов гематоксилином, эозином, по Ван-Гизону выявлена морфологическая характеристика диабетической энцефалопатии: ангиодистрофии, микрогеморрагии, лейкоареоз, глиоматоз и атрофия нейронов. Подробно описан случай генуинного полиорганного АА-амилоидоза, не диагностированного при жизни. Установлено, что достаточно частым и ранним проявлением метаболических нарушений при диабетической энцефалопатии является нарушение обмена белка с конечной его конформацией в токсичные амилоидные компоненты тканей. Высказывается обоснованное мнение о необходимости более тщательного изучения белкового обмена при диабетической энцефалопатии. Предложено обсудить введение в классификацию диабетической энцефалопатии термина «диабетическая амилоидная ангиоэнцефалопатия».

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, диабетическая энцефалопатия, когнитивные нарушения, амилоидоз, магнитно-резонансная томография в режиме сверхчувствительного взвешенного изображения, окраска биоптатов и аутопсийных препаратов конго красным, интерлейкин-1, диабетическая амилоидная ангиоэнцефалопатия.

**Введение.** Изучение когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом (СД) начато W.R. Miles, H.F. Root [13] в 1922 г., а после исследований R.N. DeJong [9] в 1950 г. они признаны маркером диабетической энцефалопатии (ДЭ). Деменция при СД 2-го типа диагностируется в 1,9 раза чаще, чем у людей того же возраста, но без диабета [5]. В настоящее время считается, что инсулинорезистентность клеток гиппокампа является условием снижения кратковременной и долговременной памяти, а также познавательных функций [12]. Препятствует взаимодействию инсулина и специфичных к нему рецепторов гиппокампа бета-амилоид – аномальное эозинофильное белковое вещество, так называемый конформационный белок, исследование которого так популярно при болезни Альцгеймера. S.M. de la Monte [8] даже назвал болезнь Альцгеймера диабетом мозга. Однако, несмотря на лавинообразный рост числа больных СД во всём мире с 110,4 млн в 1994 г. до прогнозируемых Всемирной организацией здравоохранения 300 млн человек в 2025 г., белковый обмен у больных СД-2 изучается недостаточно даже на уровне докторских диссертаций

[6], не говоря уже о внедрении в лечебную практику средств, растворяющих бета-амилоид [10], например EPPS (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinepropanesulphonic acid).

**Цель работы.** Выявить некоторые клинкоморфологические особенности доинсультной и инсультной стадии ДЭ при использовании магнитно-резонансной томографии (МРТ) «Toshiba» 1,5 Тесла в режиме сверхчувствительного взвешенного изображения (susceptibility weighted imaging – SWI) и световой микроскопии биопсийных и аутопсийных препаратов.

**Материалы и методы.** Обследовано 37 больных в доинсультной стадии ДЭ в возрасте 78–80 лет с длительностью заболевания СД-2 от 6 до 17 лет, поступивших в госпиталь для ветеранов войн (ГВВ) в состоянии декомпенсации СД-2 и уровнем гипергликемии более 11 ммоль/л. Все больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 19 человек, во 2-ю группу – 18 человек с разным стажем СД-2: 6,18±1,05 и 17,25±4,1 лет,

но примерно одинакового возраста:  $78,54 \pm 4,15$  и  $80,5 \pm 3,2$  лет – и одинакового уровня гипергликемии:  $13,54 \pm 4,2$  и  $13,51 \pm 3,2$  ммоль/л соответственно. Всем больным проводилось неврологическое и психометрическое обследование с применением таблиц Шульте и шкальной оценки когнитивных функций: Mini Mental Score Examination (MMSE). Кроме того, изучены истории болезни 20 больных того же возраста, поступивших в ГВВ по поводу острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), которое закончилось летальным исходом (инсультная стадия ДЭ).

Кусочки головного мозга фиксировали в растворе ИНС Zink Fixative, изготавливали серийные парафиновые срезы толщиной  $10 \pm 1$  мкм. Препараты окрашивали гематоксилином, эозином, по Ван-Гизону, когорот по общепринятым методикам [1, 3, 7]. В случаях положительного конгофильного результата для типирования АА- и АL-амилоидоза гистологические срезы инкубировали в растворе марганцевокислого калия и окрашивали повторно. Препараты просматривали под микроскопом «Olympus AX70» с цифровой камерой «Olympus DP50». Микрофотографирование препаратов осуществлялось с использованием программы AnalysisPro 3.2. Конгофильные результаты для выявления дихромии повторно анализировали в поляризующем свете. Цифровые результаты психометрических методик обработаны на персональном компьютере с использованием t-критерия Стьюдента в пределах 95% достоверности.

**Результаты и их обсуждение.** Неврологические проявления ДЭ заключались в неврозоподобных жалобах (головная боль, не купируемая анальгетиками,

головокружение, сниженное настроение, общая повышенная утомляемость, рассеянность внимания, снижение памяти на текущие события, замедленность мышления и предпринимаемых действий, нарушения сна ночью и сонливость днём), в рассеянной очаговой неврологической микросимптоматике (нарушения координации, шаткость при ходьбе, анизокория, слабость конвергенции, пирамидные и экстрапирамидные знаки) и когнитивных нарушениях (от умеренных до выраженных), нарастающих по мере увеличения стажа заболевания, но не зависящих от уровня гипергликемии. Скорость чтения таблиц Шульте в 1-й группе была  $1,5 \pm 0,7$  мин, во 2-й –  $2,42 \pm 0,75$  мин ( $p < 0,05$ ). Суммарный балл по шкале MMSE в 1-й группе оказался  $26,6 \pm 1$ , во 2-й –  $21,3 \pm 1,25$  ( $p < 0,05$ ). У 10 больных 2-й группы с более выраженной симптоматикой ДЭ выполнена МРТ головного мозга, по результатам которой обнаружены признаки перивентрикулярной демиелинизации, кистозно-глиозных изменений и ангиопатии.

Наиболее показательным является наблюдение 50-летнего больного Т., страдающего СД-2, ожирением 2 ст. в течение 5 лет и гипертонической болезнью (ГБ) с 20-летнего возраста. У старшей сестры больного – СД-2. Больной поступил на терапевтическое отделение госпиталя в связи с гипертоническим кризом, который быстро купировали гипотензивными средствами. Однако больной продолжал жаловаться на сильные головные боли, не уменьшающиеся при пероральном приёме и инъекционном введении анальгетиков. Отчётливой неврологической очаговой симптоматики не обнаружено. В связи с этим назначена МРТ головного мозга, которая выявила признаки перивентрикулярного глиоза и ангиопатии (рис. 1).

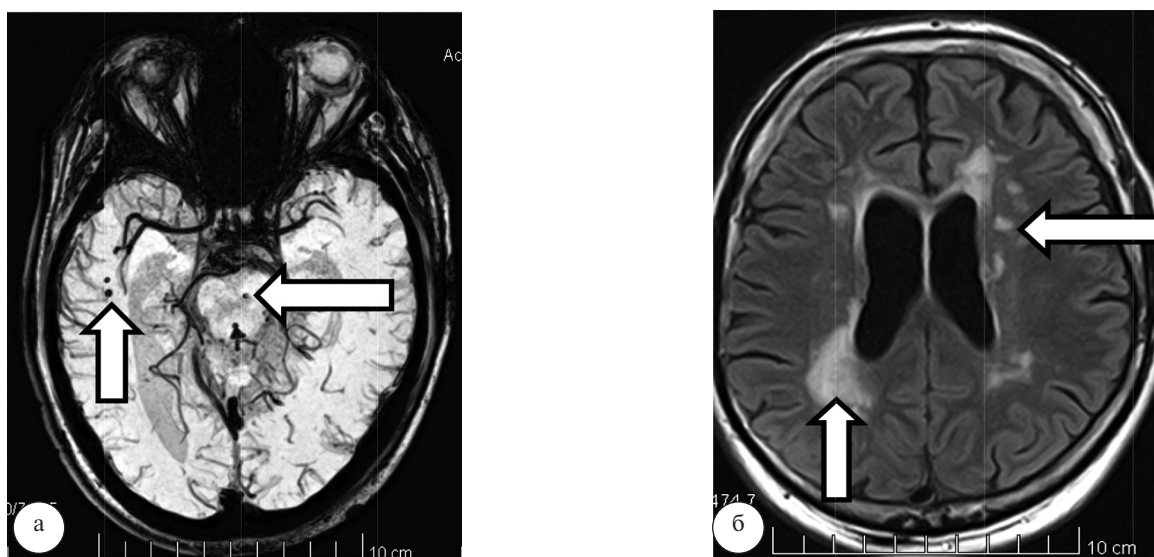


Рис. 1. Прижизненная морфология диабетической энцефалопатии доинсультного периода: а – МРТ SWI-картина диабетической ангиопатии с микрокровоизлияниями в области Варолиева моста и мозолистого тела; б – МРТ T1 ВИ-перивентрикулярные множественные очаги демиелинизации и глиоза. Стрелки указывают на характерные нейровизуализационные объекты

С учётом наличия множественной фокальной демиелинизации проведено иммунологическое обследование. Исследование пролиферативной активности лимфоцитов с митогенами и с основным белком миелина патологии не выявило. Спонтанная, индуцированная продукция и сывороточное содержание цитокина фактора некроза опухолей альфа (обычного участника демиелинизации) были нормальными. Типирование HLA-генов 2-го класса гистосовместимости (PCR-SSP) не выявило характерного для первичной демиелинизации аллеля HLA-DRB1\*15. В то же время индуцированная продукция интерлейкина-1 (IL-1b) достигала 1608 пг/мл, что в 4–5 раз превышало результаты допустимо нормальной индивидуальной продукции этого цитокина при спонтанной его продукции 39 пг/мл. Кроме того, выявлено значительное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – 40 мл/мин, что потребовало ультразвукового обследования почек, в результате которого найдена киста правой почки с пристеночным тканевым компонентом. Контрастная компьютерная томография (КТ) почек определила накопление контраста элементами стенки кисты (III-я категория по Босняку). Проведена секторальная резекция почки. Биоптат почки направлен в патологоанатомическую лабораторию.

При окраске гематоксилином и эозином биопсийного материала почки обнаружено отложение аморфных розовых эозинофильных масс по ходу капиллярных петель клубочков, базальной мембраны канальцев. При окраске конго красным обнаружена очагово-диффузная полиморфноклеточная кирпично-красная (конгофильная) инфильтрация стромы.

Картина MPT в режиме SWI, повышенное содержание интерлейкина-1 крови и результаты окраски срезов биоптата почки конгорот свидетельствуют о наличии у больного Т. ДЭ со стажем СД-2 всего 5 лет, амилоидоза почек и ангиопатии головного мозга с микрокровоизлияниями в паренхиматозную ткань, что характерно для амилоидного поражения сосудов.

У 20 больных СД-2, поступивших в ГВВ по поводу ОНМК, наблюдалось тяжёлое клиническое состояние, которое закончилось летальным исходом. Судя по документально подтверждённому анамнезу, у 90% больных данный инсульт был третьим, у 10% – вторым. При производстве КТ выявлялись территориальные инфаркты мозга с максимальным диаметром очага от 10,8 до 17,4 см, захватывающие 2 или 3 доли мозга. Кроме того, у всех больных визуализировались множественные кисты базальных ганглиев, не превышавшие 1,3–2,0 см в диаметре, что свидетельствовало о ранее перенесённых субклинических лакунарных инсультах, характерных для инсультного периода ДЭ. Кроме фатальных церебральных инсультов, причиной смерти в 2 случаях были разрывы аневризм аорты, в одном – некроз тонкого кишечника и ещё в одном – клиновидный инфаркт почки. У 60% больных в анам-

незе был перенесённый острый инфаркт миокарда, у 50% больных сопутствующей сосудистой патологией был облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей.

Гистопатология аутопсийного мозгового материала имела следующие особенности:

1. Некроз стенок сосудов с множественными микрогеморрагиями в паренхиме мозга (в 15% аутопсий).

2. Склероз сосудов с перивазальной атрофией нейронов и аневризматическими микрополостями в стенках сосудов с глиальной инфильтрацией (в 30% аутопсий).

3. Ангиодистрофические очаги с образованием лакун и криблюр, диффузным разрежением нейрона, лейкоареозом и фокусами глыбчатого распада паренхиматозной ткани (в 55% аутопсий).

Все ультратонкие срезы аутопсийных препаратов с выявленными микрогеморрагическими изменениями головного мозга положительно окрашивались конго красным и имели подтверждение в виде дихромии при просмотре препаратов в поляризирующем микроскопе. При обработке препаратов с целью типирования амилоида регистрировалась потеря сродства ткани к окраске конго красным, что указывало на присутствие в ней АА-амилоида, тинкториальные свойства которого отличаются от AL-амилоида.

Во всех панкреатических препаратах имелись признаки либо гиалиноза, либо липоматоза, либо некроза и воспаления, либо их различные сочетания, что при некотором допущении можно расценивать как результат диабетической ангиопатии и дисметаболических изменений [14], тем более что гиалиновые включения ведущими специалистами расцениваются как «заполненные белками, задышающиеся и распадающиеся лизосомы» [4].

Приводим случай не диагностированного при жизни системного амилоидоза. Больная П-ва, 80 лет, поступила в госпиталь по скорой помощи в связи с декомпенсацией СД-2 (гипергликемия 17 ммоль/л) и клиникой декомпенсации ХСН. Страдает СД-2 около 20 лет, диету соблюдает не строго, принимает диабетон 2 таблетки утром, глюкофаж-850 во время ужина. Сахар натощак 8–9 ммоль/л, постпрандиальную гликемию не контролирует. Длительное время страдает ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью, диагностирована пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, 3 года назад установлен постоянный электрокардиостимулятор.

Объективно. Масса тела – 69 кг. Рост – 164 см. Состояние тяжёлое. Оглушение. Запах ацетона в выдыхаемом воздухе. Азотемия. Микотическое поражение ногтей стоп. Пастозность. Артериальное давление – 110/50 мм рт. ст. Пульс – 85 в 1 мин., аритмичный, слабого наполнения и напряжения, легко сжимаемый. Частота дыхания – 26 в 1 мин. Пульсация стопных артерий ослаблена. На электрокардиограмме – низкий вольтаж, коронарная недостаточность переднебоко-

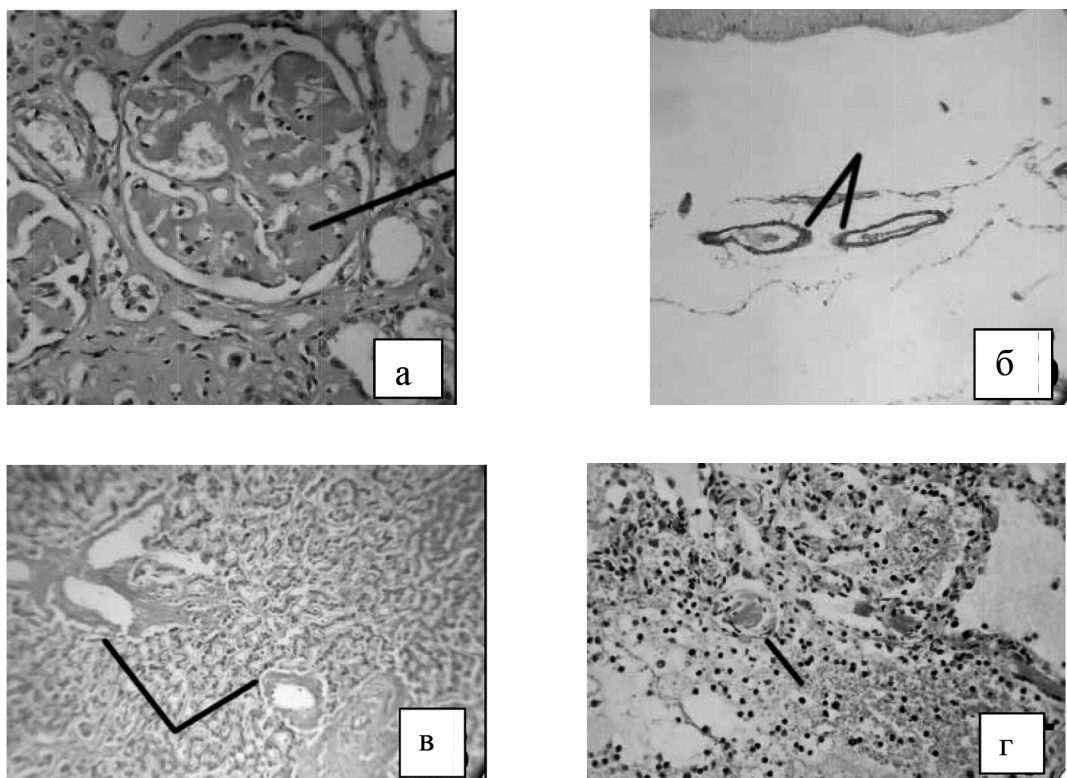


Рис 2. Полиорганный амилоидоз. Отложение амилоида: а – в кровеносных сосудах почечных клубочков; б – в стенках кровеносных сосудов мягкой мозговой оболочки; в – в стенках кровеносных сосудов печени; г – в стенках кровеносных сосудов легких (стрелками указаны перечисленные объекты)

вой стенки. Рентгенограмма лёгких в двух проекциях выявила двустороннюю пневмонию, двусторонний гидроторакс, больше справа, застой в малом круге кровообращения. Неврологически – рассеянная органическая симптоматика, симметричная гипестезия по типу носков. Анализ крови: гемоглобин – 80 г/л; эритроциты –  $2,71 \cdot 10^{12}$ ; тропонин – 0,470 нг/мл (норма 0,000–0,014); креатинин – 1116 мкмоль/л (норма 45–130). В моче выявлен белок – 0,935 г/л (норма 0,000–0,200).

За время наблюдения состояние больной оставалось тяжелым, нарастали явления полиорганной недостаточности. На седьмой день пребывания в блоке реанимации наступила остановка дыхания и кровообращения. Патолого-анатомический диагноз: идиопатический генерализованный амилоидоз.

При окраске гистологических препаратов конгорот выявлено отложение амилоида в кровеносных сосудах почечных клубочков, в стенках кровеносных сосудов мягкой мозговой оболочки, в стенках кровеносных сосудов печени, в стенках кровеносных сосудов легких (рис. 2).

В целом картина амилоидоза у б-ной П. соответствует тетраде Шварца, что и объясняет полиорганную старческую дегенерацию и смерть.

**Заключение.** Установлено более частое (в 15% случаях аутопсий) и более раннее (с 50-летнего

возраста) нарушение белкового обмена при ДЭ доинсультного и инсультного периода по сравнению с данными литературных источников: 5,5% и 60 лет соответственно [3, 4, 10], а также и более раннее начало стромально-сосудистого диспротеиноза (при 5-летнем стаже СД-2), тогда как методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации указывают на осложнения диабета после 10 лет заболевания [2]. Конечно, патологический процесс, приводящий к амилоидозу, начинается задолго до клинических проявлений и осложнений СД-2, поэтому важным является возможность его предиктивной диагностики на предамилоидной стадии инициации, а именно воспаления. Для этого следует чаще определять продукцию индуцированного интерлейкина-1b – макрофагального медиатора синтеза сывороточного аналога амилоида в печени [3], а в качестве предиктивной терапии использовать антиоксидантные препараты [11]. Нам кажется возможным обсуждение нового термина «диабетическая амилоидная ангиоэнцефалопатия» для введения его в классификацию ДЭ.

#### Литература

1. Меркулов, Г.А. Курс патолого-гистологической техники / Г.А. Меркулов. – М.: Медицина, 1969. – 246 с.
2. Рошин, Д.О. Принципы кодирования состояний у лиц, страдающих сахарным диабетом: метод. рек. / Д.О. Рошин, Т.П. Сабгайда, Е.М. Секриеру. – М., 2013. – 25 с.

3. Саркисов, Д.А. Общие принципы и методы окрашивания гистологических препаратов / Д.А. Саркисов, Ю.Л. Перов. – М.: Медицина, 1996. – 314 с.
4. Серов, В.В. Старческий амилоидоз и его место в патологии человека / В.В. Серов // Клин. геронтология. – 1995. – № 1. – С. 3–8.
5. Табеева, Г.Р. Цереброваскулярные расстройства в пожилом возрасте / Г.Р. Табеева, Ю.Э. Азимова // Практик. мед. – 2010. – С. 1–56.
6. Янишевский, С.Н. Поражение головного мозга при сахарном диабете 2-го типа: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.Н. Янишевский. – СПб.: ВМА, 2014. – 32 с.
7. Bennhold, H. Eine spezifische Amyloidfärbung mit kongorot / H. Bennhold // Munchen medizinischer wochenschrift. – 1922. – № 2. – S. 1537–1538.
8. De la Monte, S.M. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease / S.M. de la Monte, Wands J.R. // J. Alzheimers Dis. – 2005. – Vol. 7 (1). – P. 45–61.
9. DeJong, R.N. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes / R.N. DeJong // J. Nerv. Ment. Dis. – 1950. – Vol. 111. – P. 181–206.
10. Eisele, Y.S. Targeting protein aggregation for the treatment of degenerative diseases / Y.S. Eisele [et al.] // Nat. Rev. Drug. Discov. – 2015. – Vol. 14, № 11. – P. 759–780.
11. Greenberg, S. Cerebral amyloid angiopathy: prospects for clinical diagnosis and treatment / S. Greenberg // Neurology. – 1998. – Vol. 51. – P. 690–694.
12. McNay, E.C. Brain insulin signaling: A key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes / E.C. McNay, A.K. Recknagel // Neurobiology of learning and memory. – 2011. – Vol. 96 (4). – P. 517–528.
13. Miles, W.R. Psychologic tests applied to diabetic patients / W.R. Miles, H.F. Root // Arch. Int. Med. – 1922. – Vol. 30. – P. 767–777.
14. Opie, E.L. Disease of Pancreas. Its cause and Nature. 2-nd ed. / E.L. Opie // Philadelphia/London: Lippincott. – 1910. – 130 p.

V.I. Golovkin, D.A. Gulak, T.A. Garan, I.P. Magonov

### Cases of amyloidosis with diabetic encephalopathy

**Abstract.** Basic clinical manifestations of diabetic encephalopathy in pre-stroke and stroke stages in the elderly are considered. Psychometrical tests (Shulte tables of and Mini Mental Score Examination scale) were used to reveal cognitive impairments, which are markers of diabetic encephalopathy progression. The case of intravital visualization of diabetic cerebral angiopathy using magnetic resonance imaging in susceptibility weighted imaging mode was described in detail. And the case of amyloidosis confirmed by kidney biopsy material coloring with Congo Red. The results of immunological examination are given, proving a high rate of Interleukin-1 production - initiator of serum amyloid A synthesis in liver (serum amyloid A). Histories of lethal cases and pathohistological analysis results of ultrathin sections, obtained by the means of cerebrum autopsy with Congo Red coloring, were investigated. Autopsy materials with positive qualitative reaction on amyloid were taken for further analyzing in polarizing light and amyloid typing. AA-amyloid was discovered in all cases. Morphologic characteristic of diabetic encephalopathy was revealed using coloring by hematoxylin, eosin and Van Gieson's stain: angioedema, microhemorrhagia, leukoaraiosis, gliomatosis and atrophy of neurons. Case of genetic polyorganic AA-amyloidosis, not diagnosed intravital, was described in detail. It was established that impaired protein metabolism with its final conformation in toxic amyloid components of tissues is an early and fairly frequent manifestation of diabetic encephalopathy metabolic disorders. The substantiated opinion, implying the necessity of deep protein metabolism investigation in cases of diabetes complicated with encephalopathy and amyloidosis, is given. The term «diabetic amyloid encephalopathy» is offered to include in diabetic encephalopathy classification.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, diabetic encephalopathy, cognitive impairment, amyloidosis, Magnetic Resonance Imaging in susceptibility weighted imaging mode, coloring of biopsies and autopsy preparations with Congo red, interleukin-1, diabetic amyloid angioencephalopathy.

Контактный телефон: 8-911-960-46-09; e-mail: golovkin@hotmail.com