

ԵՐԵՎԱՆԻ ՄԻԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ՄԱՐԴԱՆՅԱՆ ԼՈՒՍԻՆԵ ՍՈՒՐԵՆԻ

ԵՆԹԱՍՏԱՍՈՔՍԱՅԻՆ ԳԵՂՁԻ ՁԵՎԱԲԱՆԱԿԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՆ ԱՌԱՆՑ
ՃԱՐՊԱԿԱԼՄԱՆ ԵՎ ՃԱՐՊԱԿԱԼՈՒՄՈՎ ՈՒՂԵԿՑՎՈՂ ԵՐԿՐՈՐԴ ՏԻՊԻ ՇԱՔԱՐԱՅԻՆ
ԴԻԱԲԵՏԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

ԺԴ.00.09 «Ախտաբանական անատոմիա և դատական բժշկություն»

մասնագիտությամբ բժշկական գիտությունների թեկնածուի

գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ 2015

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ МХИТАРА
ГЕРАЦИ

МАРДАНЯН ЛУСИНЕ СУРЕНОВНА

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ САХАРНОМ
ДИАБЕТЕ ВТОРОГО ТИПА, СОПРОВОЖДАЮЩЕМСЯ ОЖИРЕНИЕМ И ДИАБЕТЕ
ВТОРОГО ТИПА БЕЗ ОЖИРЕНИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
14.00.09 - «Патологическая анатомия и судебная медицина»

ЕРЕВАН 2015

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում

Գիտական ղեկավար՝ Բ.Գ.Ղ., պրոֆեսոր Ն. Գ. Խոստիկյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ Բ.Գ.Ղ., պրոֆեսոր Ա.Վ. Զիլֆյան

Բ.Գ.Ղ. Ե. Մ. Աղաջանովա

Առաջատար կազմակերպություն՝ «Միքայելյան վիրաբուժության ինստիտուտ» ՓԲԸ

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2015 թվականի դեկտեմբերի 10-ին, ժ. 15⁰⁰-ին Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում գործող ՀՀ ԲՈՂ-ի 026 «Տեսական բժշկություն» մասնագիտական խորհրդի նիստում (հասցե՝ 0025, ք. Երևան, Կորյունի 2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Երևանի Մխիթար Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 2015 թ. նոյեմբերի 10-ին

Մասնագիտական խորհրդի

գիտական քարտուղար՝



Կ.Գ.Ղ., պրոֆ. Ա.Ս. Տեր-Մարկոսյան

Тема диссертации утверждена в Ереванском государственном медицинском университете имени Мхитара Гераци

Научный руководитель:

д.м.н., профессор Н.Г. Хостикян

Официальные оппоненты:

д.м.н., профессор А.В. Зильфян

д.м.н., Е. М. Агаджанова

Ведущая организация:

"Институт хирургии Микаяелян" ЗАО

Защита состоится 10-ого декабря 2015 года, в 15⁰⁰ на заседании специализированного совета ВАК РА 026 «Теоретическая медицина» при Ереванском государственном медицинском университете имени Мхитара Гераци (адрес: 0025, г. Ереван, ул. Корюна 2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ереванского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан 10-ого ноября 2015г.

Ученый секретарь

специализированного совета



д.б.н., профессор А. С. Тер-Маркосян

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ՆԿԱՐԱԳԻՐԸ

Թեմայի արդիականությունը

Շաքարային դիաբետը մարդկությանը հայտնի ամենահին հիվանդություններից է: Չնայած այս հանգամանքին, շաքարային դիաբետով, մասնավորապես երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետով պայմանավորված, հիվանդացությունը տարեցտարի աճում է: Այսպես, 2010 թվականի տվյալներով՝ դիաբետով հիվանդ էր 285 մլն մարդ, իսկ արդեն 2013 թվականին՝ 381 մլն մարդ: Կանխատեսվում է, որ 2030 թվականին այս ցուցանիշը կկրկնապատկվի [[http://www.idf.org /media-events/ press-releases](http://www.idf.org/media-events/press-releases), 2011, diabetes-atlas-5th-edition]: Աճի բարձրացումը կապված է ուրբանիզացման, կենսակերպի փոփոխման և, այսպես կոչված «Արևմտյան ոճ-Western Style» դիետայի համատարած օգտագործման հետ [Wang J., Luben R., 2008]: Մեր հանրապետությունում նույնպես, երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետով պայմանավորված, հիվանդացությունը բարձր է և աճի միտումներ ունի: 2012 թվականին Հայաստանի Հանրապետության ընդհանուր բնակչության մեջ շաքարային դիաբետով գրանցված հիվանդների ընդհանուր թիվը կազմել է 61732, որը 100000 բնակչի հաշվով՝ կազմում է 2514.7 հիվանդ, իսկ արդեն 2014 թվականին այս ցուցանիշը հասել է 71955-ի [Վիճակագրական տարեգիրք, 2012, 2014]:

Ինչպես շատ հիվանդություններ, այնպես էլ երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետը, ֆենոտիպորեն հետերոգեն է: Հաստատված է, որ շատ հիվանդությունների, այդ թվում նաև երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ֆենոտիպային հետերոգենության հիմքում ընկած է գենոտիպային հետերոգենությունը: Գենետիկորեն պայմանավորված հետերոգենությունն է բացատրում այն փաստը, որ ճարպակալումով անձանց մոտ միշտ չէ, որ զարգանում է շաքարային դիաբետ: Հաստատված է նաև այն փաստը, որ առանց ճարպակալման անձանց մոտ դիաբետով հիվանդանալու ռիսկը անհամեմատ ավելի բարձր է [Perry J.R., Voight B.F., 2012]: Եվ անկախ օբյեկտիվ կլինիկական հատկանիշներից, մասնավորապես անթրոպոմետրիկ ցուցիչներից, (մարմնի զանգվածի ինդեքս, գոտկագոտի/կոնքագոտի շրջագծերի հարաբերություն), հիվանդները դրսևորում են միևնույն՝ գերշաքարայունային ախտանիշը [Jimoh K.A., Adediran O.S., 2009]: Սակայն հենց այս նույն հիպերգլիկեմիան տարբեր ֆենոտիպերի դեպքում պատճառ է դառնում տարբեր բարդությունների առաջացման [American Diabetes Association, 2012]: Այդ իսկ պատճառով կարևոր է առանձնացնել այս հետերոգենության տարբերակները՝ առավել նպատակաուղղված բուժում իրականացնելու համար: Ախտաձևաբանորեն կոդակների վնասումն երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ լինում է գլյուկո-, լիպոտոքսիկությամբ պայմանավորված սպոպտոզի [Butler Alexandra, 2003], պիրոպոտոզի մեխանիզմներով [Bolormaa Vandanmagsar, 2011], բորբոքման շնորհիվ [Donath Marc Y., 2009], ամիլոիդային դեպոզիտների կուտակման հետևանքով [Jurgens Catherine A., 2011]: Գրականության մեջ չհաջողվեց գտնել տվյալներ, թե երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ, առանց ճարպակալման և ճարպակալմամբ ուղեկցվող ֆենոտիպերի պարագայում, այս ախտաբանական գործընթացներն ինչպիսի ինտենսիվությամբ են արտահայտված: Միննույն է արդյոք պանկրեատիկ օղակի ախտահարման ձևաբանությունն «առանց ճարպակալում» և «ճարպակալում» ֆենոտիպերի պարագայում:

Հետազոտության նպատակը

Այս հետազոտության նպատակն էր՝ գնահատել ենթաստամոքսային գեղձի արտազատիչ և ներզատիչ հատվածների ձևաբանական փոփոխություններն առանց ճարպակալման և ճարպակալումով ուղեկցվող երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ: Նշված նպատակին հասնելու համար առաջադրվել էին հետևյալ խնդիրները՝

1. Ուսումնասիրել ենթաստամոքսային գեղձի ձևաբանական փոփոխությունները դիաբետով հիվանդ և ստուգիչ խմբերում:
2. Շաքարային դիաբետով հիվանդ և ստուգիչ խմբերում կատարել կլինիկական տվյալների վերլուծություն:
3. Շաքարային դիաբետով հիվանդների խմբում բացահայտել ենթաստամոքսային գեղձի ախտաբանական փոփոխությունների առանձնահատկությունները:
4. Ուսումնասիրել ենթաստամոքսային գեղձի ձևաբանական փոփոխությունների և հետազոտված կլինիկական հատկանիշների միջև եղած օրինաչափությունները:

Աշխատանքի գիտական նորույթը

- Մեր հետազոտության ընթացքում պարզվեց, որ առանց ճարպակալման և ճարպակալումով ուղեկցվող երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետով հիվանդ անձանց ենթաստամոքսային գեղձի ձևաբանական փոփոխություններն ունեն ինչպես նմանություններ, այնպես էլ տարբերություններ:
- Միննույն՝ «երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ» կլինիկական ախտորոշման դեպքում, ենթաստամոքսային գեղձում, մասնավորապես կոլոններում, առկա տարբեր ձևաբանական փոփոխությունները վկայում են այս հիվանդության տարբեր էթիոպաթոգենետիկ մեխանիզմների մասին:
- Ենթաստամոքսային գեղձի արտազատիչ հատվածում առաջանում է դիաբետոզուզակցված մեկ ախտաբանական գործընթաց ևս՝ աղիքային էպիթելի տիպի մետապլազիա:

Աշխատանքի գործնական նշանակությունը

- Ձևաբանական և ձևաչափական հետազոտությունների և կլինիկական տվյալների համադրման արդյունքում ենթաստամոքսային գեղձի ինկրետոր ապարատում հայտնաբերված բորբոքային և դիստրոֆիկ բնույթի տեղաշարժերը թույլ են տալիս առանց ճարպակալման և ճարպակալումով ուղեկցվող երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ առաջարկել սիմպտոմատիկ և պաթոգենետիկ թերապիայի նոր մոտեցումներ:
- Քանի որ հետազոտված դեպքերի 13,5%-ի (8/59) դեպքում «երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ» ախտորոշումը փոխվեց երկրորդային դիաբետ ախտորոշման, ուստի առաջնային օղակում կարելի է նախնական կիրառել «հիպերգլիկեմիկ ախտանիշ» ախտորոշումը: Դիաբետի երկրորդային ձևերը բացառելուց հետո ախտորոշել՝ երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ:

Աշխատանքի նախնական քննարկումները

Աշխատանքի հիմնական դրույթները ներկայացվել են ախտաբանական անատոմիայի և կլինիկական մորֆոլոգիայի ամբիոնի նիստում, գիտակոորդինացիոն խորհրդի նիստում:

Ատենախոսության կառուցվածքը

Ատենախոսությունը կազմված է համակարգչային տեքստի 105 էջից՝ բաղկացած ներածությունից, երեք գլուխներից (գրականության տեսություն, հետազոտության նյութը և մեթոդները, սեփական հետազոտությունների արդյունքների վերլուծությունից և ամփոփումից), եզրակացություններից, գործնական առաջարկություններից, օգտագործված գրականության ցանկից, որը ներառել է 119 սկզբնաղբյուր: Աշխատանքում ներկայացված է 28 նկար, 12 աղյուսակ, 12 գծապատկեր և 3 գրաֆիկական պատկեր:

Հրապարակումներ

Ատենախոսության թեմայով հրապարակվել է 6 գիտական հոդված հայրենական գիտաբժշկական պարբերականներում:

ՀԵՏԱԳՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹՆ ՈՒ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

Այս հետազոտության ժամանակ կատարվել է ենթաստամոքսային գեղձի հյուսվածքային կտորների ձևաբանական հետազոտություն: Ուսումնասիրվել են 99 դիախերձումների ժամանակ վերցված ենթաստամոքսային գեղձի հյուսվածքային կտորները: Հետազոտության համար օգտագործվել են 99 հիվանդության պատմություններ, ամբուլատոր քարտեր, մահվան արձանագրություններ: Ուսումնասիրությունը կատարվել է Երևանի պետական բժշկական համալսարանի կլինիկական բազա հանդիսացող «Արմենիա» հանրապետական բժշկական կենտրոնում: Գրականության հայտնի տվյալների ուսումնասիրության համար օգտագործվել է medline search տվյալների բազան և համացանցում առկա հավաստի բժշկական տվյալները:

Դեպքերի ընտրության համար կիրառվել է «մեխանիկական ռանդոմիզացիայի մեթոդը»: Դեպքերի հավաքագրումը կատարվել է 2013 թվականի հունվարի մեկից մինչ 2014 թվականի դեկտեմբերն ընկած ժամանակահատվածը: Հավաքագրվել են յուրաքանչյուր շաբաթվա չորեքշաբթի օրվա դիախերձումներից վերցված ենթաստամոքսային գեղձի հյուսվածքային կտորները: Արդյունքում հավաքագրվել է 99 դեպք: Վերջիններս բաժանվել են հիմնական և ստուգիչ խմբերի: Հիմնական խմբի բնորոշիչը եղել է կլինիկորեն հաստատված «երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ» ախտորոշումը: Յուրաքանչյուր դեպքի համար հավաքվել են կատամնեստիկ տվյալներ, որոնք ներառում էին՝ 1. ժառանգականությունը 2. հիվանդության տևողությունը 3. հակազիկեմիկ պրեպարատների օգտագործումը, հակազիկեմիկ միջոցառումների կիրառումը և դրանց հետևողականությունը: Կատամնեստիկ տվյալներ հավաքագրելուց հետո կատարվել է հիվանդության պատմությունների և ամբուլատոր քարտերի ուսումնասիրություն: Յուրաքանչյուր դեպքի համար կազմվել է անհրաժեշտ տվյալներ պարունակող աղյուսակ, որը լրացվել է ըստ կատամնեզի, հիվանդության պատմության և ամբուլատոր քարտերի տվյալների: Այս աղյուսակում ներառված էին հանգուցյալի անձնագրային տվյալները, գոտկագոտու/կոնքագոտու շրջագծերի հարաբերության, մարմնի զանգվածի ինդեքսի արժեքները, մահվան անմիջական պատճառը, հիվանդության բարդությունները, կլինիկական-լաբորատոր տվյալներից՝ գլյուկոզայի միջին կոնցենտրացիան, խոլեստերինի, կրեատինինի, գլիկոլիզացված հեմոգլոբինի կոնցենտրացիաները և պրոտեինուրիայի առկայությունը կամ բացակայությունը: Այն կլինիկոլաբորատոր ցուցանիշներն, որոնց քանակությունը սակավաթիվ էր, հետազոտության արդյունքների վերլուծության մեջ չընդգրկվեցին: Դիախերձումները առավելապես կատարվել էին մահվանից հետո մինչև 12 ժամվա ընթացքում: Մինչ դիախերձումը որոշվել է դիակի կշիռը և հասակը, կատարվել են գոտկագոտու, կոնքագոտու շրջագծերի համապատասխան չափումներ: Հասակը և կշիռը որոշելուց հետո յուրաքանչյուր դեպքի համար որոշվեց մարմնի զանգվածի ինդեքսը: Գոտկագոտու, կոնքագոտու շրջագծերի երկարությունները չափելուց հետո, որոշվեց դրանց հարաբերությունը: Վերջինս, համաձայն Համաշխարհային առողջապահության կազմակերպության հանձնարարականների, համարվում է կենտրոնական ճարպակալման ցուցանիշ: Ընդ որում, ճարպակալում է համարվում՝ կանանց համար՝ երբ վերը նշված հարաբերությունը մեծ է 0.85-ից, տղամարդկանց համար՝ 0.9-ից

[Report of a WHO Expert Consultation, 2008]: Ըստ այս ցուցանիշի էլ կատարվել է հիմնական և ստուգիչ խմբերի բաժանումը՝ ճարպակալումով և առանց ճարպակալման ենթախմբերի:

Հյուսվածաբանական հետազոտության համար վերցրել ենք ենթաստամոքսային գեղձի հյուսվածքային կտոր պոչի պահպանված հատվածից, որոշ դեպքերում նաև՝ գլխից, մարմնից: Այս կտորները ենթարկվել են հյուսվածաբանական մշակումների և ներկվել են հեմատոքսիլին-էոզինով, կոնգո կարմիրով՝ ամիլոիդի հայտնաբերման համար, Վան-Գիզոնի մեթոդով՝ ֆիբրոզի հայտնաբերման համար, Հոմորիի մեթոդով՝ (որոշակի մոդիֆիկացիաներով) էնդոկրինոցիտների սպիտակուցային գրանուլաների հայտնաբերման համար: Ենթաստամոքսային գեղձի էկզոկրին և էնդոկրին հատվածների նկարագրման համար հիմք են ընդունվել հետևյալ ախտաբանական գործընթացները՝ բորբոքում (ներկղզյակային և հենքային բորբոքում), ֆիբրոզ (ներացինար և միջացինար), ծորանային էպիթելի բնույթի, լուսանցքի ձևի և պարունակության փոփոխություններ, լիպոմատոզ, հենքային բաղադրիչների ամիլոիդային ախտահարումներ, կղզյակներում ամիլոիդային դեպոզիտների կուտակում: Դեպքերի մեծ մասի առաջնային վերլուծությունից հետո, նկարագրության մեջ, էլնելով հանդիպման մեծ հաճախականությունից, ավելացրեցինք մեկ այլ գործընթաց ևս՝ աղիքային էպիթելի տիպի մետապլազիա: Էնդոկրին պանկրեասի վիճակի գնահատման համար կատարվեց նաև կղզյակների քանակական հաշվարկ, մեկ կղզյակի միջին տրամաչափի որոշում, և այդ կղզյակում պահպանված էնդոկրինոցիտների/ β -բջջիչների քանակի հաշվում:

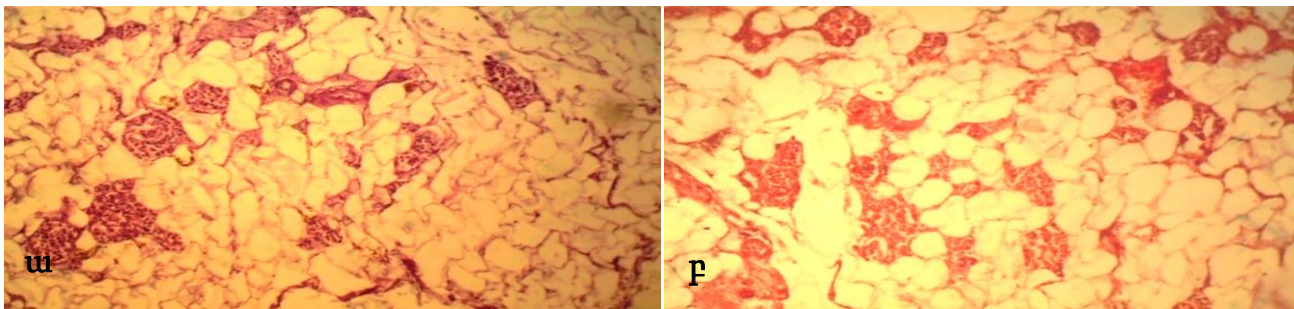
Բոլոր դեպքերի տվյալները գրանցվեցին համակարգչում տվյալների բազայի ձևով և լուսանկարվեցին AmScope 3.1 Mp կամերայով: Վերջինս ներառում էր համակարգչային ծրագիր, որը հնարավորություն տվեց կատարել հյուսվածաբանական պատկերների որոշ չափումներ: Դրանց միջոցով էլ կատարվեց հետազոտվող դեպքերի քանակական վերլուծություն:

Տվյալների վիճակագրական վերլուծության համար կիրառվել են EXCEL, QI MACROS EXCEL 2007 համակարգչային ծրագրերի համապատասխան գործիքները: Այսպես՝ պարամետրիկ փոփոխականների համար, որոնք ունենին նորմալ բաշխում, հաշվվել է նրանց միջինները (M), ստանդարտ սխալները (SEM), համապատասխանաբար նաև ստանդարտ շեղումները: Թվային տվյալների համար, որոնք չունենին նորմալ բաշխում, հաշվվեց նաև միջկվարտիլային լայնքը (Q1- Q3) և մեդիանան (Me): Պարամետրիկ թվային փոփոխականների խմբերի համեմատության համար կիրառվեց Ստյուդենտի t-տեստը: Պարամետրիկ տվյալների կորրելյացիան իրականացվեց Պիրսոնի, իսկ ոչ թվային փոփոխականների կորրելյացիոն կապը ստուգվեց Սպիրմենի գործակցի միջոցով: Ոչ պարամետրիկ փոփոխականների խմբերի վերլուծության համար կիրառվեց χ^2 թեստը: Վերջինս ցույց էր տալիս, թե տվյալ ախտաբանական փոփոխությունները պայմանավորված են գործոնի ազդեցությամբ, թե ոչ: Ոչ պարամետրիկ փոփոխականների խմբերի վերլուծման համար, որոնք չունենին նորմալ բաշխում, կիրառվեց Մանն-Ուիտնիի U-թեստը: Շանսերի հարաբերակցությունը կատարվեց հիմնական և ստուգիչ խմբերի համար, ինչպես նաև հիմնական խմբում որոշ կլինիկական տվյալների վերլուծման համար: Վիճակագրական արդյունքները գնահատվել են վիճակագրորեն հավաստի, երբ p հուսալիության գործակցի արժեքը փոքր էր 0.05-ից և արդյունքների վստահելիության սահմանները «1» չէին պարունակում:

ՄԵՓԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ ԵՎ ԴՐԱՆՑ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄԸ

Բացառելով հավաքագրված դեպքերից երկրորդային և առաջին տիպ «շաքարային դիաբետ» ձևաբանորեն հիմնավորված ախտորոշումների տվյալները՝ հիմնական խմբում ունեցանք 50 դեպք (n=50): 50 դեպքից 23 -ը կազմեց «առանց ճարպակալման» խումբը, իսկ 27-ը՝ «ճարպակալում» ֆենոտիպով դիաբետով հիվանդների խումբը: Ստուգիչ դեպքերի ընդհանուր թիվը կազմեց 40 (n=40), որից 18-ը կազմեց ճարպակալումով ուղեկցվող խումբը, իսկ 22-ը՝ առանց ճարպակալման ուղեկցվող խումբը:

Այս համամասնությամբ էլ կատարվեց ինչպես կլինիկական տվյալների, այնպես էլ ենթաստամոքսային գեղձի էկզոկրին և էնդոկրին հատվածների հյուսվածաբանական վերլուծությունը: Էկզոկրին հատվածի փոփոխությունները ներկայացված էին լիպոմատոզով, միջացինար, ներացինար ֆիբրոզով, ֆիբրոզ հյուսվածքում բորբոքումով, ծորանների լուսանցքի ձևի, ծորաններում առավելապես խառը բնույթի պարունակության առաջացմամբ, ծորանային էպիթելի փոփոխությամբ: Վերջինս ներկայացված էր ինչպես պրոլիֆերատիվ (ռեգեներատիվ), դիսռեգեներատոր, այնպես էլ՝ աստրոֆիկ փոփոխություններով: Համեմատելով այս ձևաբանական փոփոխությունները՝ շաքարային դիաբետ ունեցող խմբի և ստուգիչ խմբի համապատասխան ձևաբանական փոփոխությունների հետ, պարզեցինք հետևյալը. լիպոմատոզը, որը առկա էր, ինչպես հիմնական, այնպես էլ՝ ստուգիչ խմբում, վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն չտվեց, ինչպես դիաբետով հիվանդ առանց ճարպակալման և ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում ($\chi^2=2,49$, $p>0,05$), այնպես էլ՝ դիաբետով հիվանդ և ստուգիչ խմբի վիճակագրական վերլուծության արդյունքում ($\chi^2=1,08$, $p>0,05$): Այսինքն՝ ազինար հյուսվածքը տեղակայող այս ախտաբանական գործընթացը պայմանավորված չէր ինչպես շաքարային դիաբետ, այնպես էլ՝ առանց ճարպակալում/ճարպակալում ֆենոտիպ գործոնով: Հետազոտության մեջ նկարագրում էինք դեպքեր, երբ ազինար հյուսվածքը ամբողջությամբ տեղակայված էր ճարպով, սակայն կղզյակները պահպանվել էին (նկ.1):

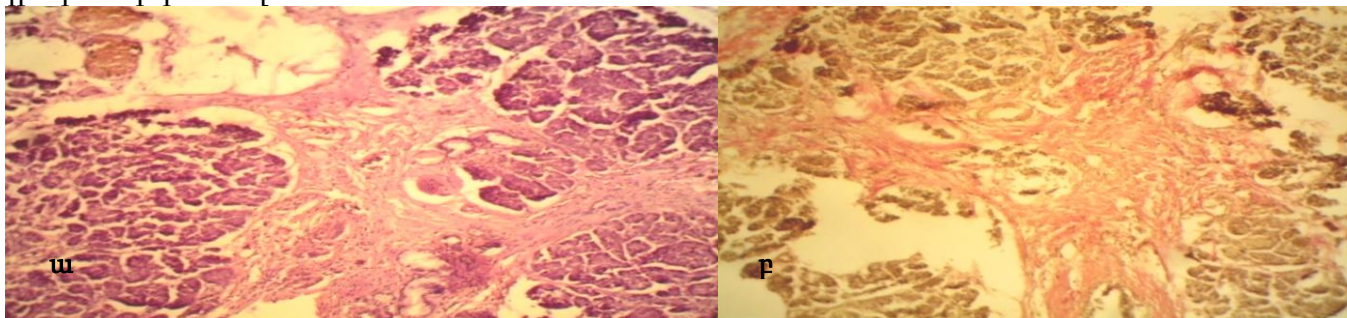


Նկար 1. Ազինար հյուսվածքը տեղակայող լիպոմատոզ ախտաբանական գործընթացը և նրանում «գոյատևած», լիմֆոպլազմոցիտար ներսփռանքներով կղզյակները: ա)Ներկումը հեմ-էոզինով, $\times 100$, բ)Ներկումը կոնգո կարմիրով, $\times 100$

«Միջացինար ֆիբրոզ» ձևաբանական գործընթացի (նկ.2) վերլուծության արդյունքում պարզեցինք, որ վիճակագրորեն հավաստի գուգակցում չկա դիաբետով հիվանդ երկու ֆենոտիպերի միջև ($\chi^2=6,88$, $p>0,05$), իսկ հիմնական խմբի և ստուգիչ խմբի միջև առկա է վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն ($\chi^2=12,69$, $p<0,05$): Այսինքն՝ միջացինար ֆիբրոզ գործընթացը դիաբետով պայմանավորված ախտաբանական փոփոխություն է: Վերջինս ֆենոտիպով պայմանավորված չէ:

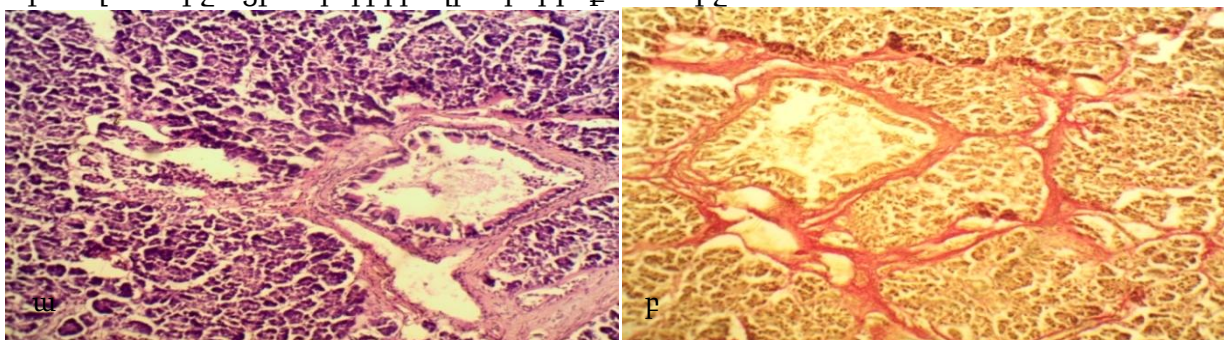
Ներացինար ֆիբրոզ ախտաբանական գործընթացի (նկ.3) վերլուծությունը տվեց համանման արդյունք. վիճակագրորեն հավաստի գուգակցումը հիմնական խմբի առանց

ճարպակալում և ճարպակալում ֆենոտիպերի միջև բացակայում էր ($\chi^2=7,24$; $p>0,05$), իսկ հիմնական և ստուգիչ խմբերի միջև առկա էր վիճակագրորեն հավաստի կապ ($\chi^2=72$, $p<0,0001$): Նշանակում է՝ ներացինար ֆիբրոզը նույնպես պայմանավորված էր շաքարային դիաբետ գործոնով:



Նկար 2. Միջացինար ֆիբրոզը և նրանում պարփակված ացինար հյուսվածքը, առանց ճարպակալման ֆենոտիպով շաքարային դիաբետով հիվանդների խումբ: ա) Ներկումը հեմ-էոզինով, $\times 100$: բ) Ներկումը Վան-գիզոնով, $\times 100$

Գրականության մեջ չհաջողվեց գտնել հստակ տվյալներ դիաբետին բնորոշ ներացինար ֆիբրոզի վերաբերյալ: Կարելի է եզրակացնել, որ ներացինար ֆիբրոզի տեղամասերը իրենցից ներկայացնում են նախկին Լանգերհանսյան կղզյակներ: «Բորբոքումը հենքում» գործընթացի վերլուծության ժամանակ բացահայտեցինք հետևյալը. դիաբետով հիվանդների խմբում վիճակագրորեն հավաստի զուգակցումը բացակայում է ($\chi^2=0,14$ $p>0,05$): Հավաստի տարբերություն չհայտնաբերվեց նաև հիմնական և ստուգիչ խմբերի վերլուծման ժամանակ ($\chi^2=3,8$, $p>0,05$): Հյուսվածաբանական հետազոտության ժամանակ նկատելի զուգակցում էր նկատվում միջացինար ֆիբրոզի և բորբոքման միջև:

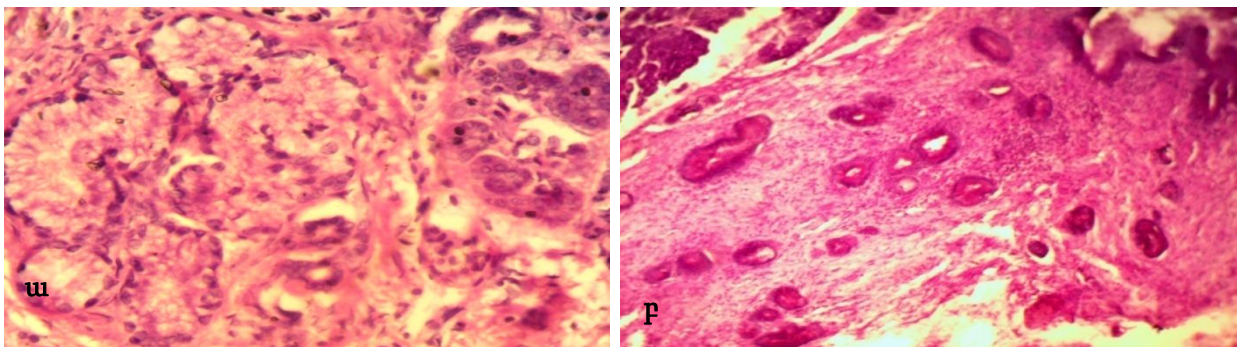


Նկար 3. Ներացինար ֆիբրոզը շաքարային դիաբետով հիվանդ, ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում: ա) Ներկումը հեմ-էոզինով, $\times 100$: բ) Ներկումը Վան-գիզոնով $\times 100$

Մեր հետազոտության ժամանակ կոնգո կարմիրով ներկումը նախատեսել էինք կիրառել ներկղցակային ամիլոիդային դեպոզիտները հայտնաբերելու համար: Սակայն հետազոտության ժամանակ դրական արդյունքներ ստացանք ոչ միայն կղզյակներում, այլ նաև հենքային բաղադրիչներում՝ հարանոթային (նկ.4), հարգանգլիոնար և ֆիբրոզ հյուսվածքում: Գրականության մեջ գտանք տվյալներ, որ իսկապես ենթաստամոքսային գեղձի ամիլոիդային ախտահարումները կարող են տարածուն բնույթ կրել և չընդգրկել միայն կղզյակները [Feng Wang, 2001]: Սակայն այդ աղբյուրում նշվում էր, որ տարածուն ախտահարումը ուղղակիորեն կապված է կղզյակային ամիլոիդային ախտահարման սրության հետ: Մեր հետազոտության մեջ, հայտնաբերում էինք հենքային ամիլոիդային դրական ռեակցիա՝ առանց կղզյակային ամիլոիդային դեպոզիտների: Այսինքն՝ կոնգո կարմիրով դրական ռեակցիա ստացվում էր այն հատվածներում, որոնք պարունակում էին

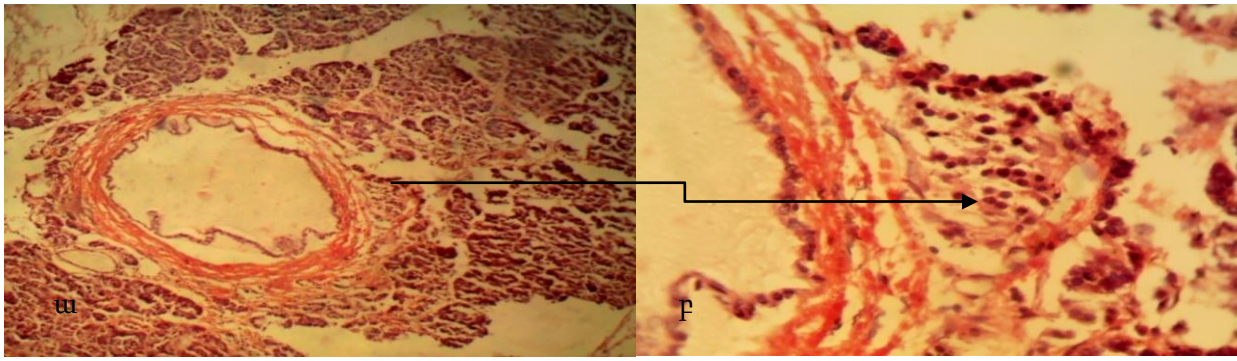
սպիտակուցային բաղադրիչ: Այդ իսկ պատճառով էլ ներմուծեցինք երրորդ հյուսվածաքիմիական մեթոդը՝ ներկումը ըստ Վան-Գիզոնի: Այս մեթոդի շնորհիվ շարակացահյուսվածքային թելերը տարբերակվում էին ամիլոիդային տարրեր պարունակող հատվածներից: Համեմատելով կոնգո-դրական և ֆուքսին-բացասական արդյունքները, բացահայտեցինք հետևյալը. դիաբետ ունեցող և ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում այս երկու ներկումների տարբերությունը կազմեց 7, իսկ առանց ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում տարբերությունը 5 էր: Այս երկու ֆենոտիպերի միջև, ներկումների տարբերության առումով, վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն չկար ($\chi^2=0,11$, $p>0,05$): Սակայն, համեմատելով ստուգիչ խմբի արդյունքների հետ, ստացանք վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն ($p<0,05$): Այսինքն՝ ենթաստամոքսային գեղձի ստրոմալ տարրերի այս դիստրոֆիկ փոփոխությունները պայմանավորված էին շաքարային դիաբետ գործոնով և ոչ թե ֆենոտիպով: Ճիշտ է, կոնգո կարմիրով ներկումը սպեցիֆիկ է ամիլոիդի հայտնաբերման համար, սակայն սպեցիֆիկ չէ ամիլոիդի տեսակի՝ նախորդող սպիտակուցի, հայտնաբերման համար: Ուստի կարող ենք միայն եզրակացնել ենթաստամոքսային գեղձի հենքային կոմպոնենտների և ծորանների դիաբետ-ասոցացված սպիտակուցային դիստրոֆիայի՝ «ամիլոիդոզի» առկայության մասին: Բայց պնդել, որ այս հենքային ամիլոիդային ախտահարումների «մեղավորը» դարձյալ ամիլինն է, չենք կարող: «Աղիքային էպիթելի տիպի մետապլազիա» ձևաբանական փոփոխությունը (նկ.4), հետազոտության ժամանակ սկսեցինք հաշվի առնել և վերլուծել միայն նյութի առաջնային վերլուծությունից հետո, երբ նկատեցինք այս գործընթացի առկայությունը ենթաստամոքսային գեղձի հյուսվածքում: Գրականության մեջ նկարագրված տվյալները, որոնք կապված են ենթաստամոքսային գեղձում «աղիքային տիպի» կառույցների հայտնվելու հետ, վերաբերվում են հիմնականում են ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղին [Schmid Roland M.,2002]: Այն, որ այս գործընթացը առկա է նաև երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ, գրականության մեջ գտնել չհաջողվեց: Միայն տվյալներ են հայտնի դիպեպդիլ-պեպտիդազա 4-ի ընկճողների (Nesina [aloglyptine], Onglyza[saxaglyptine]) և գլյուկագոնանման պեպտիդ-1-ի միմետիկների (Victosa,[lyraglutide], Bydureon [exenatide]) կանցերոզեն և ենթաստամոքսային գեղձում դիսպլազիայի առաջացման կողմնակի ազդեցության մասին [Wauters E., 2013]: Վերջինս էլ, սակայն, որոշ մետաանալիտիկ հետազոտությունների արդյունքում, ժխտվեց [FDA, Drug Safety Communication, 2013]: Այս գործընթացի վերլուծության արդյունքում պարզեցինք, որ երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ ունեցող հիվանդների խմբում երկու ֆենոտիպերի միջև վիճակագրորեն հավաստի զուգակցումներ չկային ($\chi^2=0,04$, $p>0,05$): Նշենք, որ այս գործընթացը կար նաև ստուգիչ խմբում, սակայն այս խմբի և դիաբետ ունեցող խմբի միջև առկա էր վիճակագրորեն հավաստի տարբերություն ($\chi^2=20,5$, $p<0,0001$): Այսպիսով՝ աղիքային տիպի մետապլազիան դիաբետ-ասոցացված ախտաբանական գործընթաց է: Այն կարող է համարվել նախաքաղցկեղային, այնպես, ինչպես աղիքային մետապլազիան նախաքաղցկեղային է ստամոքսի քաղցկեղի առաջացման համար: Նշենք, որ մեր հետազոտված դեպքերից մեկում, աղիքային էպիթելի տիպի մետապլազիա-դիսպլազիա և ծորանային ինտրաէպիթելիալ նեոպլազիա տրանսֆորմացիան մենք հայտնաբերել ենք: Սակայն, մեկ դեպքի վրա հիմնվելով, հավաստիության մասին խոսելը անիմաստ է: Միգուցե, եթե հիվանդները այլ բարդություններից չմահանային և երկար ապրեին, ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղը դիաբետով հիվանդների մոտ ավելի հաճախ նկարագրվեր: «Աղիքային տիպի մետապլազիա ենթաստամոքսային գեղձում» պրոցեսի ախտածնության վերաբերյալ նույնպես հստակ տվյալներ գտնել չհաջողվեց: Հնարավոր է, որ այն առաջանում է իբրև կոմպենսատոր մեխանիզմ, և նրա կողմից արտադրվում են ինկրետիններ, ինչպես աղիքային

Լ-տիպի բջիջների կողմից: Կամ էլ՝ ենթաստամոքսային գեղձում ծորանային էպիթելի, լուսանցքի ձևի փոփոխությունները, ֆիբրոզը բերում են ներծորանային կանգի առաջացման, աղիքային հետհոսքի և, միզուցե, ինչ-որ աղիքային պաթոզեն (ինֆեկցիա՞), ինչպես հելիկոբակտեր պիլորին ստամոքսում) պատճառ է դառնում աղիքային մետապլազիայի առաջացման: Նշենք, որ մեր հետազոտված դեպքերում հիվանդները դիպեպտիլ-պեպտիդազա 4-ի ընկճողներ և/կամ գլյուկագոնանման պեպտիդ-1-ի միմետիկներ չէին կիրառել: Այսինքն, աղիքային մետապլազիան առկա է անկախ այս խմբի հիպոգլիկեմիկ պրեպարատների օգտագործումից: Նշանակում է, որ դիպեպտիլ-պեպտիդազայի ընկճողները և/կամ գլյուկագոնանման պեպտիդ-1-ի միմետիկները, հատկապես ընտրողական ազդեցության, պատճառ չեն հանդիսանում ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղի առաջացման: Բայց ինչ-որ մեխանիզմներով խթանելով էկզոկրին դիսպլազիան ենթաստամոքսային գեղձում՝ կարող են բարձրացնել ենթաստամոքսային գեղձի՝ քաղցկեղով հիվանդացության ռիսկը:



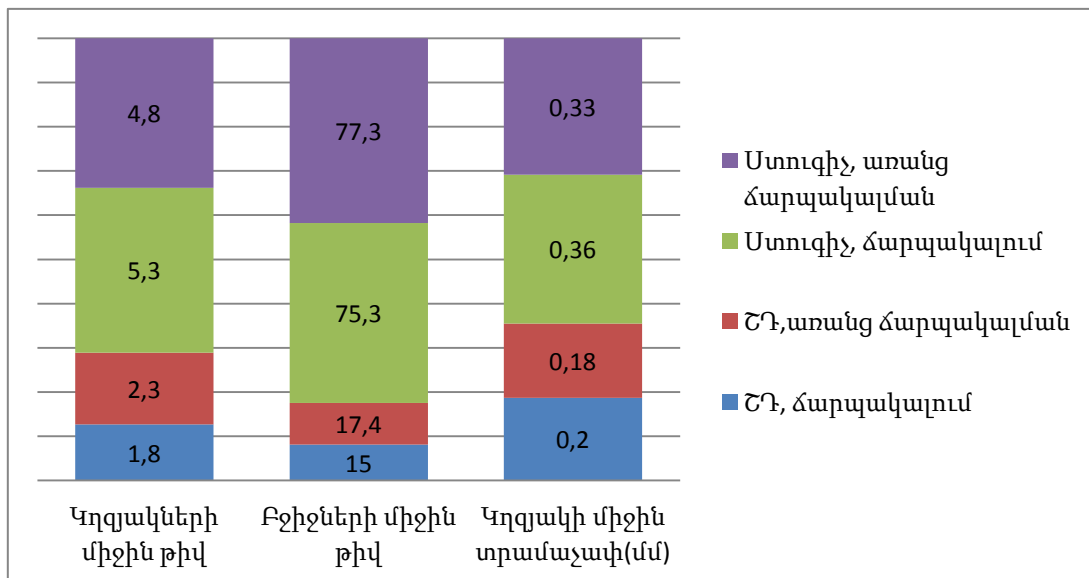
Նկար 4. Աղիքային էպիթելի տիպի մետապլազիա: ա) Ացինար հյուսվածքի տրանսֆորմացիան աղիքային էպիթելի տիպի հյուսվածքի, ներկումը հեմ-էոզինով, $\times 400$ բ) Սուցինոզ մետապլազիան խոշոր ծորանի պատում, ներկումը Հոմորիի մեթոդով $\times 100$

Համեմատելով ծորանային էպիթելի փոփոխությունները դիաֆետով հիվանդների խմբում՝ եկանք այն եզրակացության, որ երկու ֆենոտիպերի միջև չկա վիճակագրորեն հավաստի զուգակցում ($\chi^2=3,8$, $p>0,05$): Սակայն, ըստ էպիթելի փոփոխությունների, վիճակագրորեն հավաստի զուգակցում հայտնաբերեցինք հիմնական և ստուգիչ խմբերի միջև ($\chi^2=17,4$, $p<0,05$): Վերլուծելով «ծորանի լուսանցքի ձև» և «ծորանային պարունակություն» ձևաբանական չափանիշները դիաֆետով հիվանդների խմբում՝ վիճակագրորեն հավաստի զուգակցումներ չհայտնաբերեցինք (համապատասխանաբար $\chi^2=1,37$ $p>0,05$ և $\chi^2=0,027$ $p>0,05$): Ըստ այս ձևաբանական միավորների՝ վիճակագրորեն հավաստի կապեր ստացվեցին հիմնական և ստուգիչ խմբերի միջև (համապատասխանաբար $\chi^2=13,18$, $p<0,05$ և $\chi^2=14,96$ $p<0,05$): Վերլուծելով «կղզյակային նեոզենեզ» (նկ.5) ախտաբանական գործընթացը՝ պարզվեց, որ դիաֆետով հիվանդ երկու ֆենոտիպերի միջև չկա վիճակագրորեն հավաստի զուգակցում ($\chi^2=0,91$, $p>0,05$): Նույն այս ձևաբանական միավորը համեմատելով ստուգիչ և հիմնական խմբերում՝ ստացանք վիճակագրորեն հավաստի զուգակցում $\chi^2=22,04$, $p<0,0001$): (Նշենք, որ կղզյակային նեոզենեզ գործընթացը գնահատել ենք՝ հաշվի առնելով ծորանային էպիթելի պրոլիֆերատիվ փոփոխությունները, որոնք միաժամանակ պատճառ էին դարձել ծորանների պատում «գեղձային» պրոլիֆերացիաների և «կղզյականման կառույցներ»-ի հայտնվելուն):



Նկար 5. «Կղզյականման կառույցը» ծորանի պատում, առանց ճարպակալում ֆենոտիպով դիաբետով հիվանդների խումբ: ա) Ներկումը կոնգո-կարմիրով, խոշ.×100: բ) Նույն պատկերի դրվագը ×400 խոշորացմամբ:

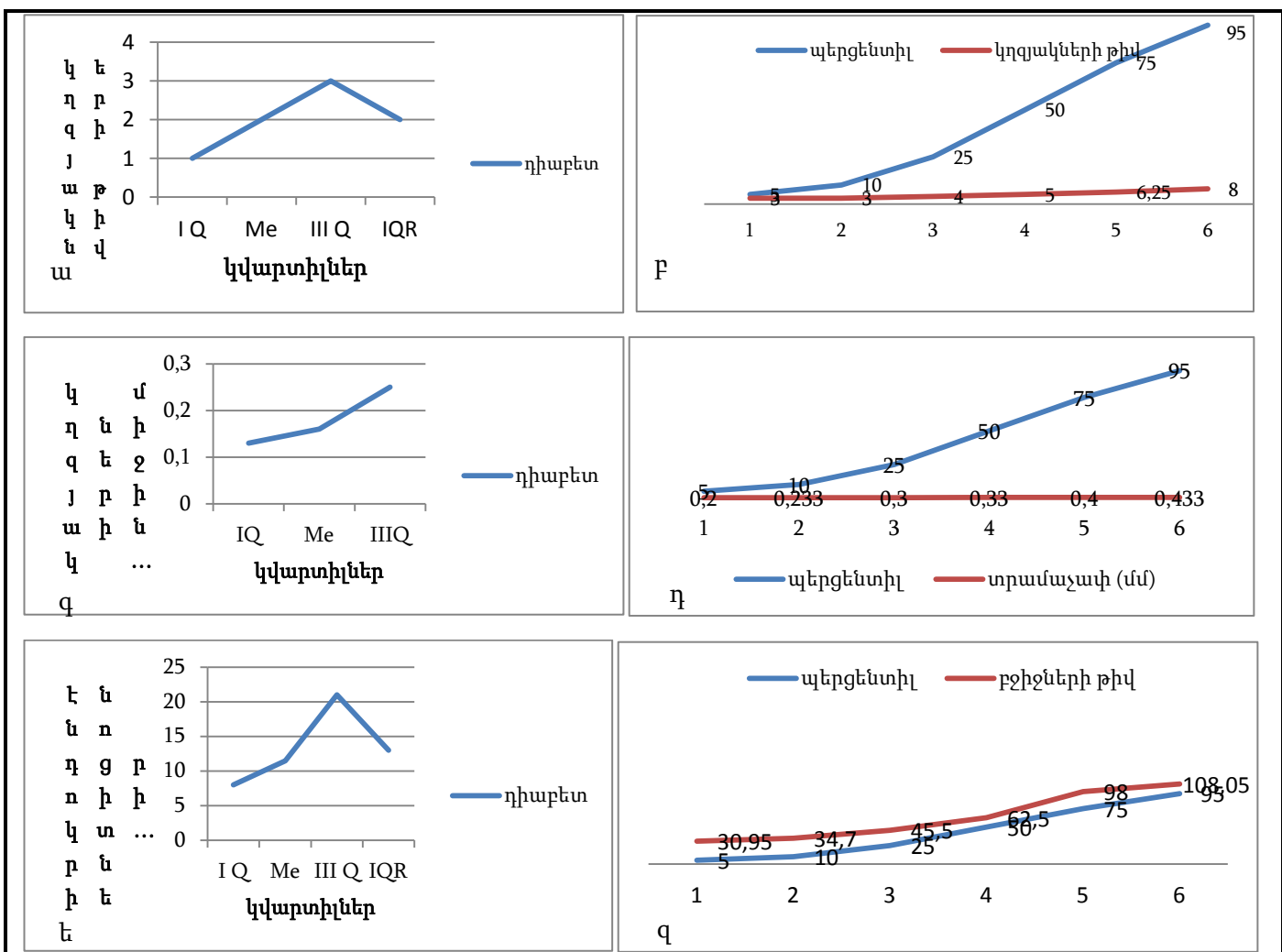
Էնդոկրին պանկրեասը բնութագրող թվային տվյալների արդյունքները հետազոտված խմբերում ներկայացված են գծապատկեր 1-ում:



Գծապատկեր 1. Պանկրեասի էնդոկրին բաղադրիչների համեմատական գծապատկերը ստուգիչ և դիաբետով հիվանդների խմբում

Վերլուծելով և համեմատելով էնդոկրին պանկրեասի՝ կղզյակների միջին թվի, կղզյակի միջին տրամաչափի և նրանում՝ բջջիջների միջին թվերի տվյալները, եկանք այն եզրակացության, որ դիաբետով հիվանդ առանց ճարպակալման և ճարպակալումով ֆենոտիպերի խմբերում, այս պարամետրերի միջինների միջև վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չկային ($p > 0,05$): Նույն այս պարամետրերի միջինների համեմատությունը ստուգիչ խմբի համանման պարամետրերի հետ, տվեց վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ ($p < 0.001$): Այսինքն՝ երկու ֆենոտիպերի պարագայում էլ առկա էր ինսուլինային տարբեր աստիճանի բացարձակ անբավարարություն: Վերլուծելով ստուգիչ խմբում տեսադաշտում կղզյակների թվի, նրանցում էնդոկրինոցիտների թվի, նրանց միջին տրամաչափի պերցենտիլների հաշվման հիման վրա կառուցված աղյուսակային տվյալները և արժեքները, և այդ տվյալները համեմատելով դիաբետով հիվանդների խմբում ստացված կվարտիլային արժեքների հետ, եկանք հետևյալ եզրակացության. ստուգիչ խմբի 5-րդ պերցենտիլի արժեքը կղզյակի թվի (կղզյակների թիվը 10 տեսադաշտի միջինում) համար 3 է,

իսկ հիմնական խմբի համար երրորդ կվարտիլը, այլ կերպ ասած, 75-րդ պերցենտիլի արժեքն է 2 (զձ.2 ա,բ)։ Ստուգիչ խմբի 5-րդ պերցենտիլը կոդյակի միջին տրամաչափի համար արտահայտված մմ-ով 0.2 է, իսկ հիմնական խմբի երրորդ կվարտիլը 0.25 է։ Համեմատության համար ստուգիչ խմբի 75-րդ պերցենտիլը 0.4 մմ արժեքն ունի (զձ. 2 գ,դ)։ Ստուգիչ խմբի 5-րդ պերցենտիլի արժեքը կոդյակում էնդոկրինոցիտների թվի համար 30,95 է, իսկ հիմնական խմբում երրորդ կվարտիլի արժեքը 21 է (զձ.2 ե,զ)։ Հետևաբար տվյալ վիճակագրական մեթոդը ևս փաստում է, որ դիաբետով հիվանդների շրջանում, երկու ֆենոտիպի պարագայում էլ առկա է կոդյակների թվի, նրանցում բջիջների թվի, և կոդյակի միջին տրամաչափի նվազում։ Ավելին, կարելի է եզրակացնել, որ նորմոգլիկեմիայի ապահովման համար անհրաժեշտ է 3 կոդյակ 10 տեսադաշտի միջինում, որոնցից յուրաքանչյուրն ունի 0.2մմ տրամաչափ և պարունակում է 30.95 էնդոկրինոցիտ։

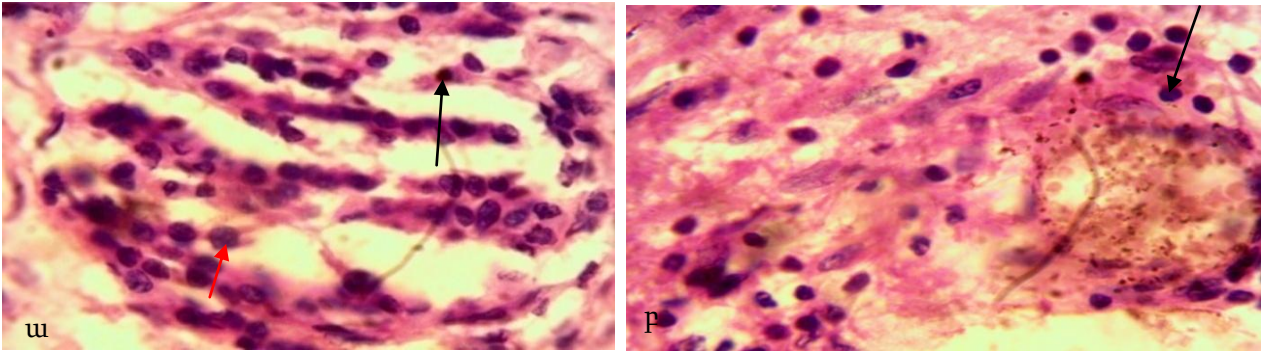


Գծապատկեր 2. Պերցենտիլային և կվարտիլային արժեքները հետազոտված խմբերում

- ա) Կոդյակների միջին թվի կվարտիլային արժեքները հիմնական խմբում
- բ) Կոդյակների միջին թվի պերցենտիլային արժեքները ստուգիչ խմբում
- գ) Կոդյակների միջին տրամաչափի կվարտիլային արժեքները հիմնական խմբում
- դ) Կոդյակների միջին տրամաչափի պերցենտիլային արժեքները ստուգիչ խմբում
- ե) Կոդյակում էնդոկրինոցիտների միջին թվի կվարտիլային արժեքները հիմնական խմբում
- զ) Կոդյակում էնդոկրինոցիտների միջին թվի պերցենտիլային արժեքները ստուգիչ խմբում

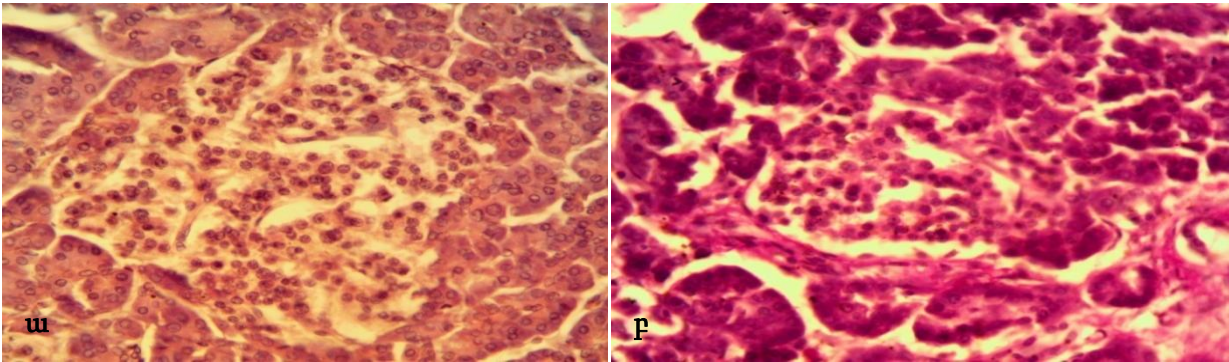
Համեմատելով ամփոփողային դեպոզիտներով ախտահարումը դիաբետով հիվանդ երկու ֆենոտիպերի միջև՝ ստացանք վիճակագրորեն հավաստի գուգակցում ($\chi^2=11,8$, $p<0,0001$): Վիճակագրորեն հավաստի գուգակցում ($p<0,001$) ստացանք նաև ստուգիչ խմբի հետ համեմատության արդյունքում: Քանի որ ամփոփողային ախտահարումները առավելապես հայտնաբերել էինք ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում, ուստի կարելի եզրակացնել, որ այն շաքարային դիաբետ և ճարպակալում գործոններով պայմանավորված գործընթաց է:

Ներկղցակային բորբոքումը (նկ.6) վերլուծելիս՝ ստացանք հետևյալ արդյունքները. վիճակագրորեն հավաստի գուգակցում էր առկա դիաբետով հիվանդ երկու ֆենոտիպերի միջև ($\chi^2=18$, $p<0,0001$): Քանի որ լավ արտահայտված բորբոքում հայտնաբերել էինք առանց ճարպակալման ֆենոտիպի պարագայում, ուստի կարելի եզրակացնել, որ այն բնորոշ ախտաբանական գործընթաց է դիաբետով հիվանդ այս ֆենոտիպի համար:



Նկար 6. Բորբոքային գործընթացը պանկրեատում: ա) Կղզյակը չափավոր արտահայտված բորբոքումով: բ) Հենքի բորբոքային բջիջներով ներսփռանքը: Ներկումը հեմ-էոզինով, խոշ.×1000: Նկարներում խրոնիկական բորբոքային բջիջները նշված են սև սլաքներով, իսկ էնդոկրինոցիտը՝ կարմիր սլաքով:

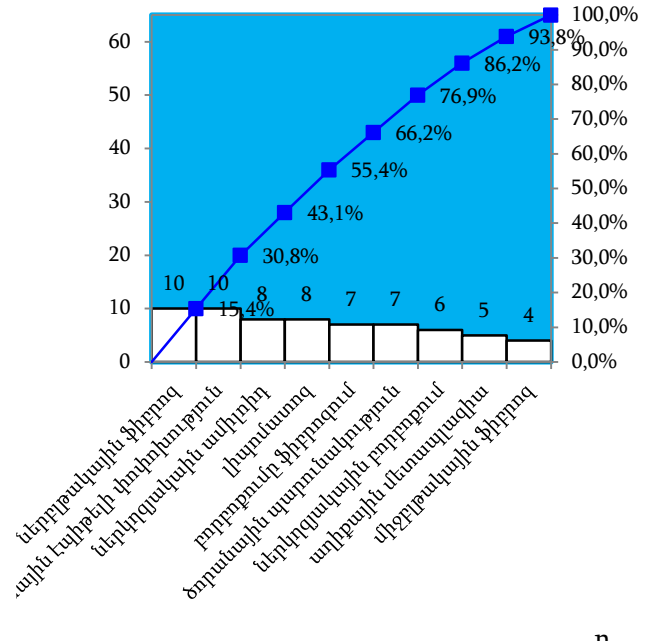
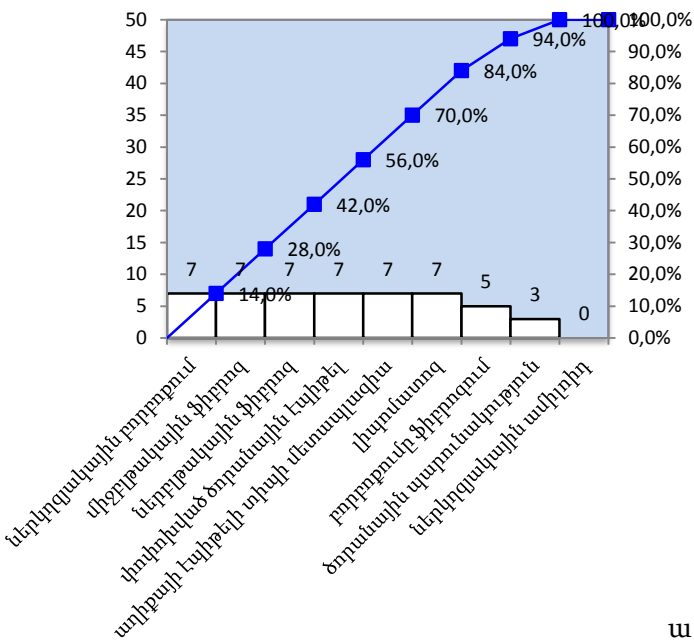
Համեմատության համար շաքարային դիաբետով հիվանդ և ստուգիչ խմբերի կղզյակները ներկայացված են նկար 7-ում:



Նկար 7. Ստուգիչ և դիաբետով հիվանդների խմբերում կղզյակները: ա) Ճարպակալումով ուղեկցվող ստուգիչ խմբում Լանգերհանսյան կղզյակ: Ներկումը կոնգո կարմիրով ×400 (կոնգո-բացասական ռեակցիա): բ) Լանգերհանսյան կղզյակը շաքարային դիաբետով հիվանդ խմբում: Ներկումը Հոմորիի ալդեհիդ ֆուքսինով, ×400:

Առանց ճարպակալում/շաքարային դիաբետ և ճարպակալում/շաքարային դիաբետ խմբերում, առանձնացրեցինք 1 կղզյակ ունեցող դեպքերը: Յուրաքանչյուր դեպքի պարագայում առանձնացրեցինք բնորոշ ձևաբանական փոփոխությունները: Ելնելով այդ ձևաբանական փոփոխությունների ինտենսիվությունից՝ կառուցեցինք գծապատկերներ (գծ.3

ա,բ): Վերջիններս արտացոլում էին այն առաջին ախտաբանական փոփոխություններն, որոնք պատճառ էին դարձել նվազագույն թվով կղզյակների առաջացման և էկզոկրին պանկրեասի վնասման: Ճարպակալում ֆենոտիպ ունեցող շաքարային դիաբետով հիվանդների շրջանում նվազագույն կղզյակների թիվ ապահովող առաջին երեք ախտաբանական փոփոխությունները ներառին ֆիբրոզն էր, ծորանային էպիթելի փոփոխություններն էին և ներկղզյակային ամիլոիդային դեպոզիտները: Այսինքն՝ բուժման պաթոգենետիկ մեխանիզմի թիրախները պետք է ուղղված լինեն դեպի այս գործոնները: Առանց ճարպակալման ուղեկցվող շաքարային դիաբետով հիվանդների խմբում ձևաբանական փոփոխությունների առաջին եռյակը կազմել էին ներկղզյակային բորբոքումը և ներ, միջացինար ֆիբրոզը: Այսինքն՝ հիպոգլիկեմիկ միջոցառումները պետք է ուղղված լինեն հենց այս փոփոխությունների ազդեցության նվազեցման ուղղությամբ: Դիաբետով հիվանդ այս ֆենոտիպով խմբում հիպոգլիկեմիկ միջոցառումները ցանկալի է, որ ներառեն հակաբորբոքայիններ և պանկրեատոպրոտեկտորներ:



Գծապատկեր 3. Նվազագույն 1 կղզյակ ապահովող ախտաբանական գործընթացներն ըստ առաջնահերթության ա) Առանց ճարպակալման շաքարային դիաբետով հիվանդների խմբում բ) Ճարպակալմամբ, շաքարային դիաբետով հիվանդների խմբում

Համեմատելով երկու խմբերում նվազագույն 1 կղզյակ ապահովող առաջին երեք գործոնները՝ եկանք այն եզրակացության, որ երկու խմբում էլ գերակայում են ֆիբրոտիկ փոփոխությունները: Ինչպես հայտնի է, ֆիբրոզը մեռուկ-բորբոքում հաջորդական գործընթացների ելք է: Ելնելով ենթաստամոքսային գեղձի անատոմիական առանձնահատկություններից՝ մասնավորապես գլխիկի, մարմնի, պոչի լայնական հատույթների առավելագույն տրամաչափերից, կարելի էզրակացնել, որ միննույն վնասող գործոնի ազդեցությամբ, որն առաջացնում է գեղձի պարենխիմալի մեռուկ և բորբոքում, ավելի խոցելի է պոչային հատվածը: Հավանաբար դա է պատճառը, որ կլինիկորեն էկզոկրին անբավարարությունը ավելի ուշ է դրսևորվում, քան էնդոկրին անբավարարությունը:

Առանձին ձևաբանական փոփոխությունների և կղզյակային բնութագրիչների միջև կապի առկայության կամ բացակայության համար կիրառեցինք Սպիրմենի կորրեկցիոն

վերլուծությունը (ոչ պարամետրիկ փոփոխականներն արժևորելու միջոցով): Արդյունքում պարզեցինք հետևյալը. միջին ինտենսիվության հակադարձ կապ է առկա առանց ճարպակալման ուղեկցվող շաքարային դիաբետով հիվանդների խմբում՝ ներկղյակային բորբոքման և կղզակում բջիջների թվի միջև ($r=-0,52$, $p<0,05$): Հետևաբար, որքան բորբոքումը ինտենսիվ է, այնքան էնդոկրինոցիտների թիվը քիչ է: Միջին ինտենսիվության հետադարձ կապ ստացանք նաև ճարպակալումով ուղեկցվող խմբում՝ կղզակների ամփոփոյային ախտահարման և կղզակում բջիջների թվի միջև ($r=-0,37$, $p<0,05$): Այսինքն՝ որքան կղզակները ախտահարված են ամփոփոյային դեպոզիտներով, այնքան կղզակում էնդոկրինոցիտների թիվը քիչ է: Մյուս ձևաբանական փոփոխությունների և պարամետրիկ ձևաբանական միավորների միջև ստացանք աննշան ինտենսիվության կապեր:

Հետազոտված խմբերի կլինիկական տվյալները ներկայացված են ստորև բերվող աղյուսակ 1-ում:

Աղյուսակ 1

Կլինիկական տվյալները հետազոտված խմբերում ($p<0,05$)*

Չափորոշիչ		Շաք. Դիաբետ /ճարպակալում	Շաք. Դիաբետ /առանց ճարպակալում	Ստուգիչ/ճարպակալում	Ստուգիչ/առանց ճարպակալման
Սեռ	Արական %	22.2	34.7	50	50
	Իգական %	78.2	65.3	50	50
Տարիք (տարի) (M±SD)		64.6 ±10.2	70.2 ±10.7	58.7±21.4	70.3±21.4
Մարմնի զանգվածի ինդեքս (կգ/մ ²) (M±SD)		29.5±2.7*	22.7±1.8*	27.6±1.69*	20.9±2.2*
Գոտկազոտի/կոնք ազոտի հար. (M±SD)		0.96±0.09	0.67±0.061*	0.97±0.069*	0.66±0.044*
Գլյուկոզայի միջին կոնց.		15.05±4.2*	14.1±5.1*	5.27±0.368*	4.59±0.796*
Դիաբետի տևողություն (M±SD)		12.8 ±5.2	11.6±6.69	-	-

Հիպոգլիկեմիկ միջոցառումների վերլուծության արդյունքում պարզեցինք, որ հետազոտված դեպքերի 22%-ում (11/50) բուժումը բացակայել էր:

Կլինիկական տվյալների վերլուծության արդյունքում, կիրառելով շանսերի հարաբերության վիճակագրական մեթոդը, պարզեցինք, որ մեր հետազոտված խմբում ճարպակալում գործոնը միայն 1.43 անգամ է բարձրացնում դիաբետով հիվանդացության շանսը, որի վատահեղիության սահմանները 95% նշանակելիության մակարդակի պայմաններում, վիճակագրորեն հավաստի չեն: Դա նշանակում է, որ ճարպակալում գործոնը «եզակի» գործոն չէ, որն առաջացնում է շաքարային դիաբետ: Շաքարային դիաբետի առաջացման համար անհրաժեշտ է մեկից ավել գործոնների գուգակցում: Եվս մեկ անգամ հաստատվեց երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի բազմագործոնայինն հիվանդություն լինելու փաստը: Նույն վիճակագրական մեթոդը՝ շանսերի հարաբերությունը, կիրառեցինք՝ պարզելու համար սիրտանոթային և ուղեղանոթային հիվանդություններով պայմանավորված մահացության կազմում «ճարպակալում» և «դիաբետ» գործոնների դերը: Եզրակացությունը հետևյալն էր՝ ստուգիչ խմբում ճարպակալում գործոնը 3.1 անգամ մեծացնում է սիրտանոթային հիվանդություններով պայմանավորված մահացության շանսը (OR=3,1[95% CI 0,66-15,1]): Հիմնական և ստուգիչ խմբերում արդյունքը հետևյալն էր. շանսերի հարաբերությունը 1,82 էր (OR=1,82[95% CI 1,12-5,08]): Սա նշանակում է, որ դիաբետով գուգակցվելու դեպքում սիրտանոթային հիվանդություններով պայմանավորված մահացության շանսը իջնում է: Տվյալ պարագայում մահացության պատճառական կազմում իրենց մասնաբաժինն են ունենում դիաբետով պայմանավորված այլ բարդություններ:

Կլինիկորեն հաստատված երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետը 8 դեպքի պարագայում փոխվեց երկրորդային դիաբետի: Այս դեպքերի կազմում էլ 7-ի պարագայում ախտորոշումը փոխվեց քրոնիկական պանկրեատիտի, որոնցից 6-ը դրսևորել էին առանց ճարպակալման ֆենոտիպ: Հետևաբար՝ հիպերգլիկեմիա ունեցող առանց ճարպակալման ֆենոտիպի պարագայում «քրոնիկական պանկրեատիտ» ախտորոշումը ավելի հավանական է:

Կլինիկոմորֆոլոգիական տվյալների վերլուծության արդյունքում պարզվեց, որ դիաբետով հիվանդների խմբում, ինչպես ճարպակալում, այնպես էլ առանց ճարպակալման ֆենոտիպերի պարագայում, կլինիկական տվյալների՝ տարիք, դիաբետի տևողություն, գլյուկոզայի կոնցենտրացիա և ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակների թվի, կղզյակի միջին տրամաչափի, կղզյակում էնդոկրինոցիտների միջին թվի միջև միջին և ուժեղ ինտենսիվության կապերը հիմնականում բացակայում էին ($r < 0,3$): Նշանակում է, որ բուժական միջոցառումները պետք է ուղղված լինեն ինսուլինային անբավարարության հետևանքով առաջացող ձևաբանական փոփոխությունների (որոնք հանդիսանում են արատավոր շրջանի միջանկյալ օղակ) կանխարգելմանը և/կամ նվազեցմանը:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ, առավելապես ճարպակալում ֆենոտիպի պարագայում, Լանգերհանսյան կղզյակները բնորոշվում են ամփոփոյային դեպոզիտների կուտակումով, ինչը վկայում է ինկրետոր ապարատի կողմից ինսուլինի և ամփոփոյի անհավասարակշիռ սինթեզի մասին:
2. Ենթաստամոքսային գեղձի ձևաբանական հետազոտությունների արդյունքում բացահայտվեց, որ երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ, առավելապես առանց ճարպակալման ֆենոտիպի պարագայում, կղզյակներում գերակայում են բորբոքային ռեակցիաները. ենթասուր ընթացող տեղային բորբոքային ռեակցիան ուղեկցվում է էնդոկրինոցիտների, էնդոթելիոցիտների դիստրոֆիկ փոփոխություններով, պլազմոռագիայով, չափավոր այտուցով և առավելապես լիմֆոիդ շարքի պերիվասկուլյար ներափռանքներով:
3. Երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ ենթաստամոքսային գեղձի էկզոկրին հատվածում առաջանում է ադիպային էպիթելի տիպի մետապլազիա, որը կարելի է դիտարկել որպես ռիսկի գործոն՝ ենթաստամոքսային գեղձի նորագոյացությունների առաջացման համար:
4. Ենթաստամոքսային գեղձի ինկրետոր ապարատի բարձր ադապտոզեն պոտենցիալի մասին են վկայում մեր կողմից ստացված ձևաբանական և ձևաչափական հետազոտությունների արդյունքները, համաձայն որոնց, նորմոգլիկեմիայի ապահովման համար անհրաժեշտ է առնվազն 3 կղզյակ 10 տեսադաշտի միջինում, որոնցից յուրաքանչյուրն ունի 0,2 մմ տրամաչափ և պարունակում է 30,95 էնդոկրինոցիտ:
5. Ձևաչափական և կլինիկական տվյալների վիճակագրական հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ձևաբանական չափանիշների (կղզյակների, էնդոկրինոցիտների թիվ, կղզյակի տրամաչափ) և կլինիկական տվյալների (դիաբետի տևողություն, գլյուկոզայի կոնցենտրացիա, հիվանդի տարի) միջև ուժեղ և միջին ինտենսիվության կորրելյացիոն կապերը բացակայում են:
6. Կլինիկոմորֆոլոգիական վերլուծությունների արդյունքում հաստատվեց, որ էկզոկրին հատվածում առկա դիֆուզ շարակցահյուսվածքային աճը չէր անդրադարձել ենթաստամոքսային գեղձի էքսկրետոր ֆունկցիայի վրա:

Գործնական առաջարկություններ

1. Ձևաբանական և ձևաչափական հետազոտությունների և կլինիկական տվյալների համադրման արդյունքում ենթաստամոքսային գեղձի ինկրետոր ապարատում հայտնաբերված բորբոքային և դիստրոֆիկ բնույթի տեղաշարժերը թույլ են տալիս առանց ճարպակալման և ճարպակալումով ուղեկցվող երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ առաջարկել սիմպտոմատիկ և պաթոգենետիկ թերապիայի նոր մոտեցումներ:
2. Առաջնային օղակում նախքան «երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետ» ախտորոշելը՝ բացառել երկրորդային դիաբետը, հատկապես ճարպակալում չունեցող հիվանդների շրջանում:

Ատենախոսության թեմայով տպագրված գիտական հոդվածների ցուցակ

1. Խոստիկյան Ն.Գ., Պապյան Ա.Վ., Մարդանյան Լ.Ս. *Էկզոկերին պանկրեասի ձևաբանական փոփոխությունները երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի տարբեր ֆենոտիպերի ժամանակ*: ԵՊԲՀ Հաշվետու գիտաժողով 2013 հատոր 1, էջ 29-34:
2. Խոստիկյան Ն.Գ., Մարդանյան Լ.Ս., Ավետիսյան Է. Ե. *Երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ֆենոտիպային հետերոգենությունը և ենթաստամոքսային գեղձի ձևաբանական փոփոխությունները*: Բժշկություն, Գիտություն եվ Կրթություն, Գիտատեղեկատվական հանդես, 2014, էջ 89-92:
3. Ն.Գ. Խոստիկյան, Լ.Ս. Մարդանյան, *Պանկրեասի ամփոփողային ախտահարման առանձնահատկությունները երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ*: Գիտական հոդվածների ժողովածու նվիրված ԵՊԲՀ Գիտահետազոտական կենտրոնի կազմավորման 50-ամյակին, 2014, էջ 44-49:
4. Մարդանյան Լ.Ս. *Ենթաստամոքսային գեղձի բորբոքումը երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ*: Գիտական հոդվածների ժողովածու նվիրված ԵՊԲՀ Գիտահետազոտական կենտրոնի կազմավորման 50-ամյակին , 2014, էջ 61-66:
5. Մարդանյան Լ.Ս. *Ենթաստամոքսային գեղձի կղզյակների ձևաչափական փոփոխությունների առանձնահատկությունները երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ*: Տեսական և Կլինիկական Բժշկության հարցեր, Գիտագործնական հանդես, հատոր 18, N 5 (102), 2015 թ. էջ 38-41:
6. Խոստիկյան Ն.Գ., Պապյան Ա.Վ., Մարդանյան Լ.Ս. *Աղիքային էպիթելի տիպի մետապլազիան ենթաստամոքսային գեղձի էկզոկերին հյուսվածքում երկրորդ տիպի շաքարային դիաբետի ժամանակ*: Տեսական և Կլինիկական Բժշկության հարցեր, Գիտագործնական հանդես, հատոր 18, N 5 (102), 2015 թ. էջ 47-50:

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ВТОРОГО ТИПА, СОПРОВОЖДАЮЩЕМСЯ ОЖИРЕНИЕМ И ДИАБЕТЕ ВТОРОГО ТИПА БЕЗ ОЖИРЕНИЯ

Резюме

Принятая классификация сахарного диабета второго типа не включает те фенотипически гетерогенные варианты, которые обусловлены антропометрическими показателями (индекс массы тела, соотношение окружности талии и таза). И поэтому, лечебные подходы недифференцированы, хотя индивидуализированы. Кроме того, в литературе мы не нашли четких данных, касающихся морфологическим изменениям панкреатического звена при сахарном диабете второго типа, сопровождающемся ожирением и без ожирения. Ввиду этих обстоятельств, сформировалась **цель работы:** у пациентов с сахарным диабетом второго типа, сопровождающемся ожирением и без ожирения, выявить характер и особенности структурных изменений в инкреторном и экскреторном аппарате поджелудочной железы с установлением корреляционной зависимости между морфологическими критериями и результатами клинического анализа. Для реализации поставленной цели были выдвинуты следующие **задачи.**

1. Исследовать морфологические изменения поджелудочной железы при сахарном диабете второго типа и в контрольной группе, разбивая их на подгруппы с ожирением и без ожирения.
2. В этих же группах проводить анализ клинических данных.
3. Выявить особенности морфологических изменений поджелудочной железы при сахарном диабете второго типа, сопровождающемся ожирением и без ожирения.
4. Исследовать закономерность между диабет ассоциированными морфологическими изменениями и клиническими данными.

Материалы и методы: исследовано 99 случаев: 59-с диагнозом сахарный диабет и 40 случаев без диабета (контрольная группа). После предварительного анализа диагноз «сахарный диабет второго типа» количественно изменился (15,25% (9/59)). Анализ гистологических, клинических данных (а также статистический анализ) был проведен в следующих соотношениях: 50 случаев (n=50) с сахарным диабетом (n=27 случаев с ожирением и n=23 без ожирения) и 40 случаев без диабета (n=40) (n=18 с ожирением и n=22 без ожирения). Во всех случаях нами были исследованы ткани поджелудочной железы с применением гистологических и гистохимических методов (гематоксилин-эозин, окраска конго красным, окраска пикрофуксином по Ван Гизону, и алдегидом фуксином по Гомори с некоторыми модификациями). Все случаи были сняты камерой AmScore 3,1mpx. Это дало нам возможность провести морфометрический анализ. Статистический анализ данных был выполнен с использованием пакета QI Macros Excel 2007. В эндокринной части поджелудочной железы были исследованы средние числа островков в 10 полях зрения, средние диаметры островков и средние числа эндокриноцитов, внутриостровковые воспаления и амилоидные поражения.

Результаты: сравнительный анализ количественных параметров эндокринной части показал, что есть статистически достоверные различия между группой с диабетом и контрольной группой ($p < 0,05$). Перцентильный анализ этих параметров показал, что для поддержки нормогликемии нужны как минимум 3 островка (в 10 полях зрения) с диаметром 0.2 мм и 30.95 эндокриноцитов в одном островке. Анализ внутриостровковых амилоидных поражений показал, что накопление амилоидных депозитов ассоциировано с диабетом и с фенотипом (ожирение) ($p < 0,05$). Внутриостровковое воспаление связано с диабетом и с фенотипом без ожирения ($p < 0,05$). В экзокринной части поджелудочной железы были исследованы следующие патологические процессы: фиброз (интра-, интерацинарный), амилоидные поражения стромальных компонентов, воспаление в строме, изменение протоков (состояние протокового эпителия-пролиферативный, атрофированный, дисрегенераторный), островковый неогенез, липоматоз и метаплазия экзокринной части по кишечному типу. Статистический анализ морфологических параметров

экзокринной части выявил, что все патологические процессы связаны с диабетом ($p < 0,05$), за исключением липоматоза ($p > 0,05$).

В клинических данных, взятых из историй болезней, амбулаторных карт и катамнеза, были исследованы: продолжительность диабета, проведенные гипогликемические мероприятия, причины смертей и средняя концентрация глюкозы в крови. Во всех случаях были учтены пол и возраст больного.

Выше изложенные исследования привели к следующим **выводам**:

- ✓ У больных с сахарным диабетом второго типа в экзокринном отделе имеет место метаплазия эпителия интра и межацинарных протоков по "кишечному типу", что следует рассмотреть в качестве степени риска возникновения новообразований.
- ✓ В пользу высоких адаптогенных потенциалов инкреторного аппарата свидетельствуют полученные нами результаты морфологического и морфометрического анализа, согласно которому, для обеспечения инкреторной функции достаточно наличие по меньшей мере трех островков круглой и/или овальной формы, с диаметром 0,2мм, в которых, как минимум, должны определиться 30,95 эндокриноцита, благодаря которым в сыворотке крови данного контингента поддерживается оптимальный уровень глюкозы.
- ✓ При морфологическом анализе поджелудочной железы у больных с сахарным диабетом второго типа, преимущественно с фенотипом "без ожирения", в островках доминировали изменения воспалительного характера: подостро протекающий региональный воспалительный процесс сопровождался признаками очаговой дистрофии эндокриноцитов, эндотелиоцитов, плазморрагии, умеренного отека и периваскулярной инфильтраций преимущественно лимфоидного ряда.
- ✓ У больных с сахарным диабетом второго типа, сопровождающемся ожирением, выявлены очаговые отложения амилоида на территории островков Лангерханса, что свидетельствует в пользу нарушения сбалансированного синтеза инсулина и амилина в эндокриноцитах инкреторного аппарата поджелудочной железы.
- ✓ При сопоставлении результатов морфологических и морфометрических исследований с данными клинического и параклинического анализа, было установлено, что наличие в интра- и интерацинарного отделах диффузный рост соединительной ткани, не отражался на функциональное состояние экскреторного аппарата поджелудочной железы.
- ✓ В результате проведенного статистического анализа между морфологическими параметрами (число островков, диаметр островка, количество эндокриноцитов) и клиническими данными (длительность диабета, возрастные показатели, количество глюкозы в крови) было установлено, что корреляционные связи сильней и средней интенсивности отсутствуют.

Практические рекомендации:

- ✓ При сопоставлении результатов морфологических и морфометрических данных с клиническими данными больных сахарным диабетом второго типа с ожирением и без ожирения, в обоих отделах поджелудочной железы выявлен симптомакомплекс воспалительных и дистрофических сдвигов, на основании которых создаются предпосылки для внесения общую схему лечения данного заболевания новых средств симптоматической и патогенетической терапии.
- ✓ При первичном диагнозе «сахарный диабет второго типа» нужно учесть варианты вторичного диабета, которые также приводят к развитию гипергликемического симптома.

Mardanyan L.S.

PANCREATIC MORPHOLOGICAL CHANGES IN OBESE AND NONE OBESE TYPES OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

Summary

Contemporary and adopted classification of type 2 diabetes mellitus (T2DM) doesn't include phenotypical variants based on anthropometric measurements (waist/hip ratio, body mass index). That means treatment recommendations are not different for obese and none obese T2DM. Besides, literary data concerning pancreatic morphological peculiarities in different phenotypes of T2DM are not clear and still controversial. And so, we formulated **aim** of this study: to evaluate pancreatic exocrine and endocrine parts morphological changes in obese and none obese types of T2DM. For realization of this purpose, we have offered following issues:

1. To investigate and compare the morphology of the pancreas in diabetic and control (without diabetes) groups by dividing them into obese and non obese subgroups.
2. To analyse clinical data in all the groups.
3. To reveal pancreatic morphological peculiarities in all the mentioned groups.
4. To investigate correlations between investigated morphological and clinical data.

Materials and methods- This is a retrospective, systematically randomized, case-control study. In this study we obtained human pancreatic tissue at autopsy from non diabetic subjects (as a control group), patients with type 2 diabetes. Potential cases were first identified by retrospective analysis of the clinical histories, which are registered in the «Armenia Republic Health Center». To be included, cases were required to have had a general medical examination, including at least one fasting blood glucose documented within the year before death and minimally two fixed blood glucose in a hospital before death. Potential subjects were divided into two main groups: subjects with diabetes and subjects without diabetes. Then each group was divided into obese and non obese subgroups according to waist/hip ratio data. At autopsy, we obtained pancreatic tissue from the preserved part of the tail, fixed in formaldehyde and embedded in paraffin for subsequent analysis.

As a result, we obtained 99 cases. 9 cases were mainly excluded due to the morphological diagnosis— "chronic pancreatitis" and "type 1 diabetes mellitus". The subsequent analysis was made by following proportions: 50 cases in the diabetic group (27 obese and 23 non obese cases) and 40 cases in the control group (18 obese and 22 non obese cases). In the endocrine part of the pancreas as quantitative morphological parameters we investigated (in 10 fields of view) mean amount, diameter, number of endocrinocytes of islets. As a morphological process, we evaluated intraislet amyloid depositions and intraislet inflammation. In the exocrine part of the pancreas we investigated intra and interacinar fibrosis, stromal inflammation, stromal components amyloid changes, ductal epithelium changes (proliferative, disregenerative, atrophic), lipomatosis and intestinal type metaplasia (formerly mucinous metaplasia) of the exocrine part of the tissue. Of the clinical data, we regarded the duration of diabetes, the mean concentration of glucose in blood, usage of hypoglycemic agents, cause of death, sex and age of subjects. For statistical analysis were used appropriate methods. A p value of 0.05 was considered to be significant.

Results: analysis of quantitative morphological data has revealed, that in case of diabetes mellitus type 2, in both phenotypes, number of islets, diameter and amount of endocrinocytes decreased ($p < 0.05$). For saving normoglycemia the pancreas needs minimally for 3 islets, 0.2mm diameter for an islet, and 30.95 endocrinocytes in each islet. The statistical analysis of morphological non parametric data has revealed that, intraislet amyloid deposition was associated with obese phenotype of T2DM ($p < 0.05$). Severe intraislet inflammation was associated with non obese phenotype of T2DM ($p < 0.05$). Testing of the exocrine part's morphological data (fibrosis, ductal epithelium changes, intestinal type metaplasia, stromal components dystrophic changes) revealed that, there was statistical association between control

and diabetic groups ($p < 0.05$). Only for the pathological process - lipomatosis we failed to find associations. That means this process independent of the factors- T2DM and phenotype.

Conclusions

- In case of T2DM pancreatic morphological changes include intra and interacinar fibrosis, which is not clinically relevant.
- In case of T2DM with non obese phenotype, islets were disturbed mainly by inflammation.
- The obese phenotype of T2DM was characterised by intraislet amyloid depositions.
- For the optimal insulin secreting function and saving normoglycemia pancreas needs for (in the 10 fields of view) 3 islets with the diameter 0.2mm and 30.95 endocrinocytes in the each islet.
- Intestinal type metaplasia is a diabetes mellitus associated pathological process too.
- The absence of severe and mild intensivity correlations between morphological data and clinical data states, that morphological changes (fibrosis, inflammation, amyloidosis) in pancreas are the middle ring of the vicious cycle.

Recommendations

- ✓ Detected inflammatory and dystrophic pathological changes in the exocrine and endocrine parts of the pancreas late us to suggest new approaches for the pathogenetic therapy in case of obese and none obese types of diabetes mellitus type 2.
- ✓ In initial diagnosis of T2DM secondary diabetes should be excluded.