

И.С.Платонова

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

НИИ пульмонологии Государственного медицинского университета
им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург

MORPHOLOGICAL CHANGES OF RESPIRATORY MUSCLES
IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
AND DIFFERENT SEVERITY OF RESPIRATORY FAILURE

I.S. Platonova

Summary

Morphologic examination of respiratory muscles in 71 cases using light and electronic microscopy and morphometry revealed respiratory muscle pathology in COPD patients with different severity of respiratory failure. Mild respiratory failure was characterized by dystrophic and hypertrophic changes prevailed, moderate respiratory failure showed predominant necrotic changes, severe respiratory failure was accompanied by fibrotic tissue spread in necrotic foci and in stroma. The greatest lesions were observed in the inner intercostal muscles, and the slightest ones were in the diaphragm. The morphometric study revealed shifts of the ratio of the parenchyma and stroma due to enlargement of the stromal component. Correlations were found between the latter parameters and FEV₁ (forced expiratory volume at one second).

Резюме

На основании изучения дыхательных мышц в 71 случае с использованием световой, электронной микроскопии и морфометрии выявлен их патоморфоз при различной степени дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). При слабой степени дыхательной недостаточности преобладают дистрофические и гипертрофические изменения, при средней степени — некротические, при тяжелой — замещение участков некроза фиброзом и разрастание фиброзной ткани в строме. Наибольшие изменения отмечены во внутренней межреберной мышце, а наименьшие — в диафрагме. Морфометрическим методом выявлены изменения соотношения паренхимы и стромы за счет увеличения стромальных компонентов и корреляционные связи между ними и показателем ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1-ю с).

Материалы и методы

В последнее время большое внимание врачей обращено на сократительную способность дыхательных мышц (ДМ). Несмотря на очевидность значения изменения дыхательных мышц в развитии дыхательной недостаточности, морфологическое изучение ограничено небольшим количеством экспериментальных исследований [1–4]. Отсутствуют работы, касающиеся клинико-морфологического изучения дыхательных мышц у больных с различной степенью дыхательной недостаточности и оценкой их морфо-функционального состояния [5, 6].

Целью исследования было сравнительное изучение морфо-функционального состояния разных групп дыхательных мышц у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от степени дыхательной недостаточности.

Материалом исследования были 71 наблюдение, из них: операционных — 21, секционных — 50. Исследованы 3 группы дыхательных мышц: диафрагма, наружная межреберная и внутренняя межреберные мышцы в различных группах наблюдений. В работе выделены 3 группы наблюдения: основная группа (больные ХОБЛ) — 39 пациентов; группа сравнения — 25 человек (больные с острой сердечной недостаточностью — 6, с диссеминированными — 7 и онкологическими поражениями легких — 9; с редкими формами поражения: актиномикоз диафрагмы и внутренних органов — 1, остеомиелит ребер — 1, полная релаксация диафрагмы — 1); контрольная группа — 7 человек (судебно-медицинские вскрытия).

Распределение больных ХОБЛ на группы осуществлялось на основании градации, рекомендованной

Европейским респираторным обществом и принятой в России 1999 г. Исходя из данной классификации, все больные ХОБЛ, в зависимости от тяжести состояния, были разделены на 3 группы: легкой, средней и тяжелой степени. Легкая степень дыхательной недостаточности (ДН) — 8 наблюдений — больные, поступившие в клинику с явлениями спонтанного пневмоторакса, сопровождавшегося острой ДН. У пациентов во время операции на исследование бралась только наружная межреберная мышца. Средняя степень ДН — 14, тяжелая степень ДН — 17 наблюдений.

Проведено гистологическое, поляризационное, электронно-микроскопическое исследования: Помимо обзорной окраски (гематоксилином и эозином), срезы окрашивали пикрофуксином (метод Ван Гизона), альциановым синим, осуществлялась ПАС-реакция. Для электронного микроскопирования биоптаты фиксировались в растворе 2,5%-ного глутарового альдегида, с последующей обработкой 1%-ным раствором четырех окиси осмия. Материал дегидратировали в спиртах, заливали в эпоксидную смолу. Полутонкие срезы окрашивали толуидиновым синим. Ультратонкие срезы — по Рейнольдсу (цитратом свинца) и изучали в электронном микроскопе JEM-100S.

Результаты

Проведенное морфологическое исследование дыхательных мышц в контрольной группе выявило незначительные изменения структуры мышечных волокон. Во всех группах мышц поперечная исчерченность сохранена, выявлены мелкие очаги контрактур, признаки ре-

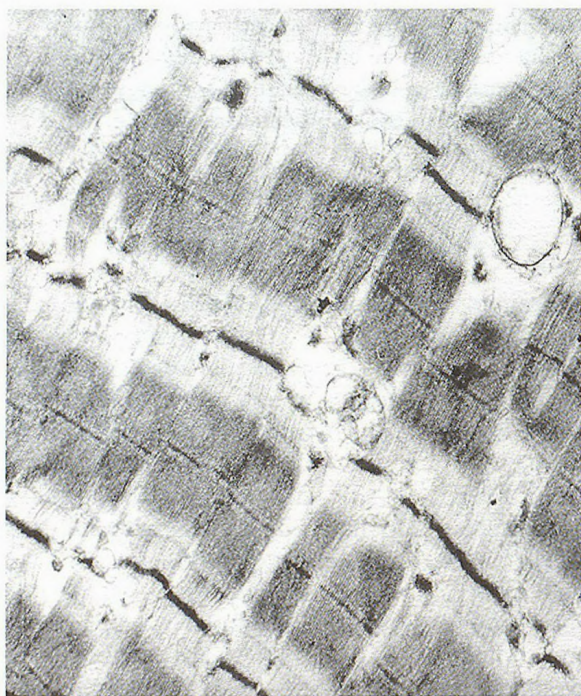


Рис. 1. Группа контроля, в диафрагме четко выражены анизотропные, изотропные диски. Незначительное нарушение ориентации миофибрилл, набухание митохондрий, $\times 20\ 000$

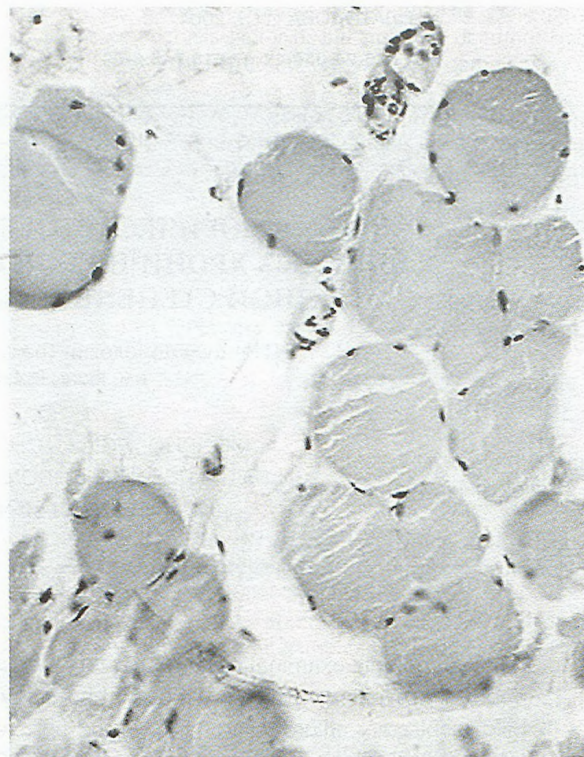


Рис. 2. ОДН, в наружной межреберной мышце — серозный отек в межмышечной ткани, гиперплазия мышц, васкулиты $\times 20$

генераторной активности с увеличением количества и размера ядер. Межмышечная ткань представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью с незначительным отеком интерстиция и стенок сосудов. Электронно-микроскопическое исследование не выявило ультраструктурной перестройки мышечной ткани. Строение мышц соответствует нормальному строению скелетной поперечнополосатой мускулатуры (рис. 1).

У больных с острой дыхательной недостаточностью при морфологическом исследовании наружной межреберной мышцы на большем протяжении наблюдалось нормальное строение миофибрилл. При световой микроскопии выявлены очаги фрагментации и участки с исчезновением поперечной исчерченности, базофилия с мелкими очагами некроза. Гиперплазия мышц сопровождалась увеличением толщины миофибрилл в 2–3 раза. При поляризационно-микроскопическом исследовании выявлены множественные очаги контрактур на месте нарушения поперечной исчерченности. На ультраструктурном уровне выявлено нарушение ориентации анизотропных и изотропных дисков, сближение Z-линий, исчезновение изотропных дисков. По мнению ряда авторов [7–9], данные изменения имеют обратимый характер и относятся к компенсаторно-приспособительным процессам. Постоянными были набухание и отек мышечной ткани и особенно стромы. В эндомиоциуме обнаружены признаки нарушения микроциркуляции: серозный отек периваскулярной ткани, краевое стояние форменных элементов в сосудах, мелкие периваскулярные инфильтраты с преобладанием нейтрофильных лейкоцитов (рис. 2).

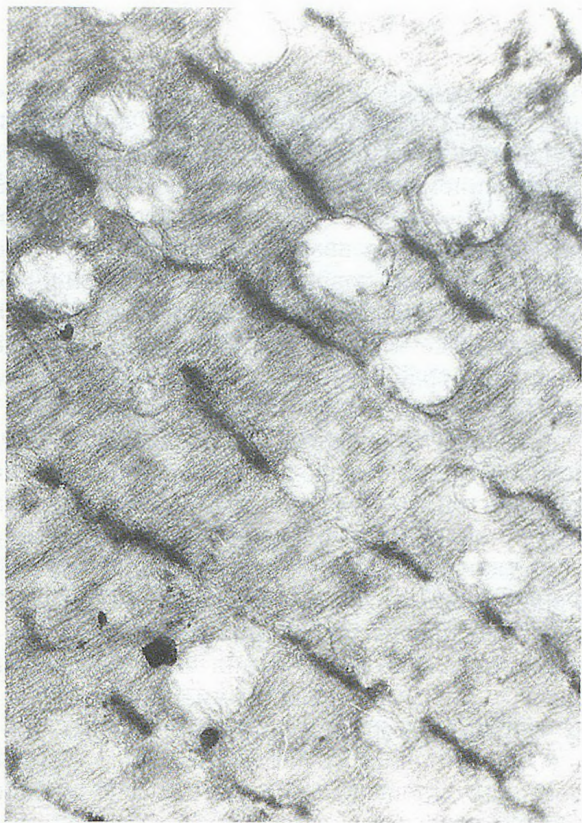


Рис. 3. Наружная межреберная мышца больного с ОССН. Очаги разрушения протофибрилл, $\times 20\ 000$

При сравнении изменений в дыхательных мышцах у пациентов, страдавших хронической ишемической болезнью сердца и умерших от острой сердечно-сосудистой недостаточности (ОССН), было выявлено преобладание изменений со стороны сосудов. На фоне незначительного серозного отека вокруг капилляров — спазм артериол, полнокровие венул. В мышечных волокнах: неравномерное утолщение мышечных волокон с очагами базофилии, контрактуры. При электронной микроскопии в миоцитах наблюдалась мелкие участки с полным разрушением протофибрилл (рис. 3).

У больных с онкологическими заболеваниями наиболее выражены дистрофические и атрофические процессы. Толщина миофибрилл у онкологических больных значительно меньше, чем у больных ХОБЛ. При сохранении поперечной исчерченности миоцитов в обеих группах контрактурные и дисрегенераторные изменения более выражены у больных ХОБЛ. Электронно-микроскопическое исследование препаратов выявило у онкологических больных нарушение нормального строения мышечных волокон в виде резкого снижения количества пучков актиновых и миозиновых нитей, свободных рибосом и глыбок гликогена в саркоплазме. Ядра уменьшены в размерах. Митохондрии преимущественно мелкие, узкие с редкими кристами и просветленным матриксом. Более тяжелое повреждение миоцитов у больных со злокачественными поражениями легких связано, по-видимому, с действием интоксикационного фактора [1, 10]. При гис-

тологическом исследовании в эндомизиуме обнаружены мелкие очаги фиброза, как в самих миофибриллах, так и в межмышечной ткани. Стенки сосудов утолщены за счет дисэластоза и умеренного фиброза (рис. 4). Тяжелые дистрофические и атрофические изменения миофибрилл в наружной межреберной мышце у пациента 13 лет с хроническим остеомиелитом ребер и диафрагмы у больного 24 лет с актиномикозом внутренних органов и диафрагмы, выявленные на значительном расстоянии от очагов воспаления, являются подтверждением роли интоксикационного фактора.

Наиболее разнообразные по характеру, выраженности и глубине повреждения отмечались в группе больных со средней степенью дыхательной недостаточности. При этом сравнительное изучение морфологических изменений в диафрагме, наружной и внутренней межреберных мышцах свидетельствует об отчетливых различиях в разных группах мышц. В диафрагме и наружной межреберной мышце преобладают дистрофические и дисрегенераторные изменения, во внутренней межреберной мышце — атрофические изменения, фрагментация и расщепление мышечных волокон. В диафрагме и наружной межреберной мышце повреждение миофибрилл в виде лизиса и некролиза имели мелкоочаговый характер, во внутренней межреберной мышце — более значительное, крупноочаговое распространение, а поляризационно-микроскопическое исследование выявило в ней очаги коагуляционного некроза. При электронной микроскопии в диафрагме и наружной межреберной мышце на большем протяжении выявлены участки с дез-



Рис. 4. В диафрагме онкологического больного — очаги дистрофии, атрофии, в межмышечной ткани — мелкие очаги фиброза, $\times 20$

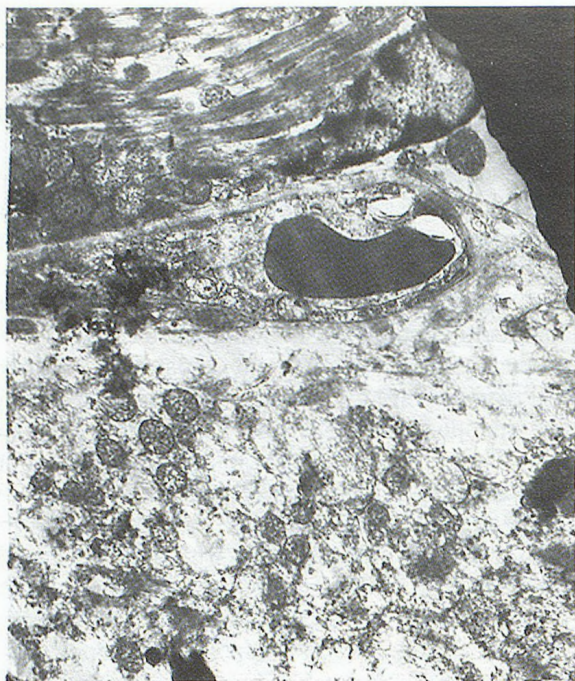


Рис. 5. Внутренняя межреберная мышца у больного ХОБЛ со средней степенью ДН. Очаг некроза, $\times 20\ 000$

организацией актиновых и миозиновых фибрилл. В миофибриллах внутренней межреберной мышцы преобладают не очаговые контрактуры, а участки с полным распадом отдельных протофибрилл (рис. 5), в центре мышечных волокон на поперечных срезах обнаружены просветления. Такие "мишеневидные просветления", по мнению *J.A.Campbell et al.*, являются показателем повреждения мышечных волокон нейрогенной природы [11]. На нашем материале это положение подтверждается морфологическими проявлениями дистрофии нервных волокон в нервных стволах дыхательных мышц наиболее выраженными у больного с полной релаксацией правого купола диафрагмы. На фоне резко увеличенных в размерах, дисрегенераторно измененных мышечных волокон, обнаружено большое количество с "мишеневидными просветлениями". В нервных окончаниях и межмышечной ткани имеются не только дистрофические изменения, но и лейкоцитарная инфильтрация. При этом следует отметить, что дистрофические изменения самих мышечных волокон слабее выражены, чем у больных ХОБЛ. Увеличение количества капилляров у больных ХОБЛ отмечалось и ранее [12, 13] и рассматривались как компенсаторно-приспособительный процесс.

Атрофические процессы во всех группах мышц превалируют при тяжелой степени дыхательной недостаточности. Во всех исследованных мышцах преобладают процессы фрагментации, расщепления, атрофии миофибрилл, протяженность данных участков значительно больше, чем при средней степени дыхательной недостаточности. Атрофия миофибрилл сочетается с появлением мелких очагов гипертрофированных мы-

шечных волокон. Поляризационно-микроскопическое исследование выявило в мышечных волокнах мелкие очаги с сохранением поперечной исчерченности, но и в этих участках наблюдался распад анизотропных конгломератов на глыбки. Эти изменения коррелируют с замещением мышечной ткани фиброзной и фиброзированием стромы (рис. 6). Ультраструктурный уровень исследования позволяет установить глубокое и распространенное повреждение миофибрилл: большая часть митохондрий превращено в крупные вакуоли, в матриксе многих митохондрий содержатся осмиофильные гранулы, в некоторых участках полностью разрушены клеточные компоненты и на их месте расположены гомогенные массы. Выявляются также очаги замещения мышечных волокон коллагеном с увеличением числа фибробластов и их атрофией. В межмышечной ткани выраженность фиброза нарастает, и определяются выраженные сосудистые изменения в виде ангиоматоза, фиброза, гиперэластоза с облитерацией просветов артерий и вен.

Выявлены тяжелые изменения дыхательных мышц у больных с диссеминированными процессами в легких. Существенные различия морфологических изменений мышц у больных ХОБЛ и больных с диссеминированными процессами в легких не выявлены. Следует отметить, что у больных с диссеминированными процессами тяжелая степень дыхательной недостаточности возникает в более молодом возрасте (разница — 10 лет), что, по-видимому, связано с более тяжелым течением самого заболевания.

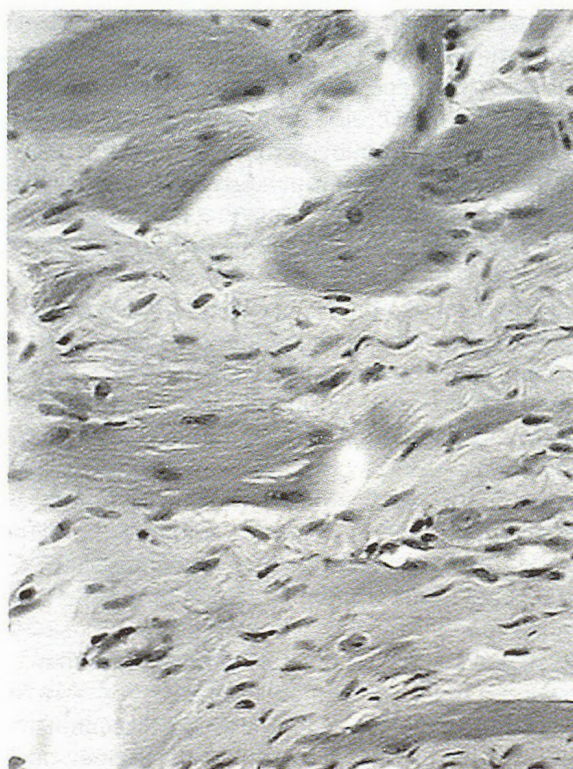


Рис. 6. Внутренняя межреберная мышца у больного ХОБЛ с тяжелой степенью ДН. В очагах фиброза — гипертрофированные мышечные волокна, $\times 20$

Заключение

Проведенное комплексное сравнительное клинικο-морфологическое исследование в различных группах дыхательных мышц: основной (ХОБЛ), группе сравнения (ДПЛ, ОССН, онкологические заболевания), при редких формах поражения мышц позволяет считать, что у больных ХОБЛ при дыхательной недостаточности возникает определенный комплекс патологических процессов с характерными морфогенетическими особенностями. На ранних этапах развития дыхательной недостаточности преобладают процессы гипертрофии и дистрофии. При средней степени нарастают дистрофические и атрофические изменения с очаговым замещением соединительной тканью и липоматозом. При тяжелой форме происходят необратимые процессы в виде некроза, замещения мышечной ткани фиброзной и фиброзирования стромы. Ранние изменения структуры миофибрилл выявляются на ультраструктурном уровне. Наибольшие изменения происходят во внутренней межреберной мышце, а наименьшие — в диафрагме, что говорит о ее более значительных компенсаторных возможностях. Особенности морфогенеза зависят от степени дыхательной недостаточности. При легкой степени дыхательной недостаточности изменения в мышцах носят обратимый характер, при ее нарастании дистрофические изменения сменяются некробиотическими с разрастанием фиброзной ткани и последующей инвалидизацией мышц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Calore E.E., Sesso A., Puga F., et al. Early expression of ubiquitin in myofibers of rats in organophosphate intoxication // J. Ecotoxicol. Environ. — 1999. — Vol. 43, N. 2. — P. 187–194.
2. Fontana M.D., Gea J., 1998 Farkas G.A., Gosselin L.E., Zhan W.Z. et al. Histochemical and mechanical properties of diaphragm muscle in morbidly obese Zucker rats // J. Appl. Physiol. — 1994. — Vol. 77, № 5. — P. 2250–2259.
3. Shrager Y.B., Kim D.K., Hashmi Y.J. et al. Sarcomeres are added in series to emphysematous rat diaphragm after lung volume reduction surgery // J. Chest. — 2002. — Vol. 121, № 1. — P. 210–215.
4. Tomilin N.V., Kuznetsov V.G., Mashanskii V.F. et al. Ultrastructure of neuromuscular synapses of 3 types of muscle fibers of the rat diaphragm in acute chlorophos poisoning // J. Arkh. Anat. Gistol. Embriol. — 1990. — Vol. 99, № 9. — P. 20–25.
5. Beljanski-Conkic R., Kuruc V. Morphologic and Morphometric Characteristics of Inspiratory Muscles in Patients with and without Respiratory Insufficiency (RI) // Eur. Respir. J. — 1996. — Vol. 9, Suppl. 23. — P. 72.
6. Jimenez-Fuentes M.A., Gea J., Aguar M.C., Minguella J Lloreta J. et al. Capillary density and respiratory function in the external intercostals muscle. // J. Arch. Bronconeumol. — 1999. — Vol. 35, № 10. — P. 471–476. 130.
7. Бузуева И.И., Филюшина Е.Е., Шмерлинг М.Д. Изменения ультраструктуры мышечных волокон диафрагмы при физических нагрузках (морфометрический метод) // Архив анатомии, гистологии, эмбриологии. — 1986. — № 6. — С. 45–53.
8. Саркисов Д. С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Руководство. — М. — 1987.
9. Farkas G.A., Gosselin L.E., Zhan W.Z. et al. Histochemical and mechanical properties of diaphragm muscle in morbidly obese Zucker rats // J. Appl. Physiol. — 1994. — Vol. 77, № 5. — P. 2250–2259.
10. Cruz-Hofling M.A., Rodrigues-Simioni L. In vitro studies of the ultrastructural changes induced by guanidine in the nerves, muscle fibers and neuromuscular junction of the mouse diaphragm // J. Gen. Pharmacol. — 1998. — Vol. 130, № 5. — P. 705–11.
11. Campbell J.A., Richard L., Sahgal V. Alterations in Intercostal Muscle Morphology and Biochemistry in Patients with Obstructive Lung Disease // American Review of Respiratory Disease. — 1980. — Vol. 122.
12. Gea J., Pasto M., Carmona M.A. et al. Metabolic characteristics of the deltoid muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J. Eur. Respir. — 2001. — Vol. 17. — P. 935 — 945.
13. Marini J.J. Fiber Properties and Orientation // J. Respiratory Medicine for the House Officer. — 1987. — P. 32.

Поступила 26.08.04