

С.А. Живолупов, Л.С. Онищенко, Е.Н. Гневышев,
Н.А. Рашидов, И.Н. Самарцев,
Е.В. Яковлев, В.Д. Пронин

Особенности нейродистрофических изменений дельтовидной мышцы при травматической плечевой плексопатии

Военно-медицинская академия, им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Установлено, что неудовлетворительные результаты лечения травматических плексопатий, отсутствие точных знаний о закономерностях восстановления структуры и функций нейро-моторного аппарата после травматической аксономии, определяют теоретическую и практическую актуальность проблемы восстановления нервного контроля за денервированными мышечными волокнами. Несмотря на то, что периферическая нервная система, в отличие от центральной, обладает большим регенераторным потенциалом, восстановление двигательных и чувствительных функций конечности после повреждения сплетения чаще всего не достигает исходного уровня. Выявлено, что травма плечевого сплетения вызывает грубые антероградные изменения в иннервируемой мышечной ткани в виде участков вторичного миолиза с исчезновением миофибрилл и органелл, скопления в отдельных мышечных волокнах измененных митохондрий и замещения ими в отдельных случаях Z-дисков. Обнаружено, что нейродистрофические изменения мышечных волокон зависят от паттерна регенерации прерванных аксонов, наличия и сохранности нервно-мышечных синапсов. Установленные морфологические изменения в денервированной дельтовидной мышце свидетельствуют о низком регенераторном потенциале поврежденного плечевого сплетения и позволяют прогнозировать условно неблагоприятный клинический исход. У человека выделяют пять стадий развития денервационно-реиннервационного процесса, главным проявлением которого является трансформация двигательных единиц от мелких до гигантских. Выявление в клинических условиях фактора (или факторов), модулирующих регенерацию аксонов у пациентов с плексопатиями, может улучшить перспективу медикаментозного влияния на восстановление функции конечности после денервации.

Ключевые слова: травматическая плексопатия, денервация, регенерация, аксономезис, антероградная дегенерация, миопатия, аксонопатия, световая и электронная микроскопия.

Введение. Среди военнослужащих по призыву и контракту поражения периферической нервной системы (ПНС) составляют основную долю заболеваемости (от 4,44 до 11,8%). Это, в частности, связано с тем, что заболевания и травмы ПНС составляют 48% в структуре нервных болезней; им принадлежит третье место (5,8%) после гриппа и бытового травматизма в общей структуре заболеваемости гражданского населения, а среди хронических заболеваний человека они занимают первое место. Причем распространенность травм ПНС в мирное, особенно в военное время составляет 15–100% среди общего травматизма. Повреждения плечевого сплетения занимают особое место среди травм периферических нервов как верхней конечности, так и ПНС в целом и составляют 3–6% от всех повреждений ПНС. Несомненно социально-экономическая значимость этой проблемы, поскольку страдают лица трудоспособного возраста, а инвалидизация их достигает 81%; в связи с этим проблема лечения больных с повреждениями периферических нервов в проксимальных отделах и сплетений имеет не только медицинское, но и социальное значение [1, 2, 8, 13]. Несмотря на расширение арсенала лекарственных средств, совершенствование

микрохирургической техники, шовного материала, оптики, стимуляционных методов лечения возможности терапевтической и хирургической коррекции травматических невропатий и плексопатий остаются достаточно скромными. Прикладные задачи этой проблемы не могут быть решены без фундаментальных исследований молекулярных механизмов развития патологических и восстановительных (регенерации) процессов при травмах нервов и сплетений, причем инновации в медицинских технологиях последнего десятилетия сделали возможным их проведение.

В настоящее время известно, что аксономия инициирует антеро- и ретроградную (Валлеровскую) дегенерацию аксонов, а также развитие денервационных изменений в органах-мишенях (главным образом в мышцах) [5, 8, 9].

Обнаружение участков вторичного миолиза различной локализации с исчезновением миофибрилл и органелл, скопления в отдельных участках большого количества измененных митохондрий и замещения ими в отдельных случаях Z-дисков свидетельствует об антероградной посттравматической миопатии и митохондриопатии, протекающих в рамках нейродистрофического процесса [3, 10–12]. Однако особенности развития

дегенеративных процессов в денервированных мышцах недостаточно исследованы в клинических условиях.

Цель исследования. Сопоставление клинических и электрофизиологических показателей при травматической плечевой плексопатии по типу аксонотмезиса, антероградными морфологическими изменениями дельтовидной мышцы в кожно-мышечном лоскуте у человека.

Материалы и методы. Представлен клинический случай пациента с травматической плечевой плексопатией по типу аксонотмезиса, подтвержденной клинико-неврологическим и электрофизиологическим исследованием. Длительность заболевания составила 2 года, в неврологическом статусе в течение всего срока наблюдения имелась отрицательная динамика. С целью детального изучения антероградных морфологических изменений под местной анестезией (0,25% раствор лидокаина) был взят биоптат кожно-мышечного лоскута в области дельтовидной мышцы и выполнено его исследование в световом и электронном микроскопе. Материал для исследования подготавливался по стандартным методикам [6, 7]. Гистологические срезы для световой микроскопии окрашивали гематоксилином и эозином. Полутонкие эпон-аралдитовые срезы кожно-мышечного лоскута толщиной до 1 мкм окрашивали по методу Ниссля для световой микроскопии. Ультратонкие срезы из того же участка биоптата толщиной 300–500 нм контрастировали цитратом свинца по Рейнольдсу и уранилацетатом и изучали в электронном микроскопе «LEO-910» (Германия).

Результаты и их обсуждение. Пациент К., 30 лет, поступил в клинику нервных болезней с жалобами на невозможность активного отведения в плечевом суставе и сгибания в локтевом суставе левой руки, слабость разгибания левой кисти, умеренную боль и чувство онемения по наружной поверхности левого плеча. Пациент считает себя больным в течение 2 лет, когда после травмы надплечья (удар тупым предметом), отметил слабость и постепенное уменьшение объема дельтовидной и двуглавой мышц левой руки, чувство онемения и боль по наружной поверхности левого плеча. Постепенно присоединилась слабость разгибателей левой кисти. Лечился амбулаторно с диагнозом спондилогенная радикулоишемия C₃–C₅ корешков слева на фоне остеохондроза шейного отдела позвоночника без положительного эффекта.

При поступлении в клинику нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова у пациента отмечалось снижение мышечной силы дельтовидной и двуглавой мышц плеча до 2 баллов, разгибателей кисти до 3 баллов, а также их гипотрофия и гипотония. Отсутствовал сгибательно-локтевой и был снижен карпорадиальный рефлекс слева. Выявлялась гипестезия по наружной поверхности левого плеча, боль в левом плечевом суставе при активных движениях.

Магнитно-резонансная томография позвоночника позволила диагностировать дорзальные протрузии

дисков C₃–C₇ размерами до 0,2 см, данных за дискоартикулярный конфликт не получено. Общий анализ крови и мочи – без патологии. Биохимический анализ крови: глюкоза, общий билирубин, общий белок, щелочная фосфатаза, мочевины, калий, натрий, хлориды, аспаратаминотрансфераза, креатинкиназа – норма, холестерин – 2,73 ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 72 Ед/л. Серологические реакции на вирус иммунодефицита человека и сифилис отрицательные. Электрокардиограмма и ультразвуковое исследование щитовидной железы без патологии. Рентгенография органов грудной полости и позвоночника: видимых костных дисплазий и деформаций верхних апертур грудной клетки не выявлено, легкие и средостение без патологии.

Электронеуромиографически выявлены признаки выраженной аксонопатии подмышечного и кожно-мышечного нервов слева, умеренной аксонопатии лучевого нерва слева с уровня точки Эрба, невралного поражения дельтовидной мышцы и двуглавой мышцы плеча. Подмышечный нерв: латентность – 4,0 мс, амплитуда – 0,9 мВ. Кожно-мышечный нерв: латентность – 4,6 мс, амплитуда – 0,7 мВ. Лучевой нерв: латентность – 6,3 мс, амплитуда – 1,9 мВ. В сравнении с ЭНМГ, выполненной одним годом ранее – отрицательная динамика в виде уменьшения амплитуды М-ответа на 20%.

Проводилась терапия: нейромидин 20 мг по 1 табл. 3 раза в день, трентал 100 мг по 1 табл. 3 раза в день, комбилипен 2 мг по 1 табл. через день, октолипен 600 мг по 1 табл. 1 раз в день, магнитная стимуляция, электрофорез прозерина на область левого плеча, лечебная физкультура. На фоне лечения отмечено увеличение мышечной силы на 1 балл в разгибателях кисти и двуглавой мышце левой руки, уменьшение зоны гипестезии в области левого плеча и болевого синдрома. Неврологический дефицит в подмышечном нерве и дельтовидной мышце слева сохранился в прежнем объеме.

В биоптате мышцы при световой микроскопии на фоне мышечных волокон (МВ) обычного размера встречались группы волокон с резко выраженной атрофией, скоплением ядер и скудной саркоплазмой. В ряде волокон обнаружены явления дистрофии: отсутствует поперечная исчерченность, имеет место продольное расслоение части волокон.

При электронномикроскопическом исследовании биоптата мышцы встречались как участки с сохранными миофибриллами и типичной структурой органоидов, включая нормальную исчерченность, так и участки миолиза различных размеров и выраженности нарушений. В одних случаях – это небольшие участки в пределах одного пучка миофибрилл между двумя Z-дисками, но чаще – обширные и располагающиеся как внутри миоцитов, так и (реже) участки вблизи сарколеммы (рис. 1а, б).

В участках миолиза располагались расширенные каналы саркоплазматической сети (СПС), иногда со скоплениями грубых гранул внутри, возможно, являющихся измененным гликогеном. Там же, как правило, находились крупные, вакуолизированные вследствие потери матрикса и крист митохондрии, иногда содержащие скопления грубо гранулярного материала, который

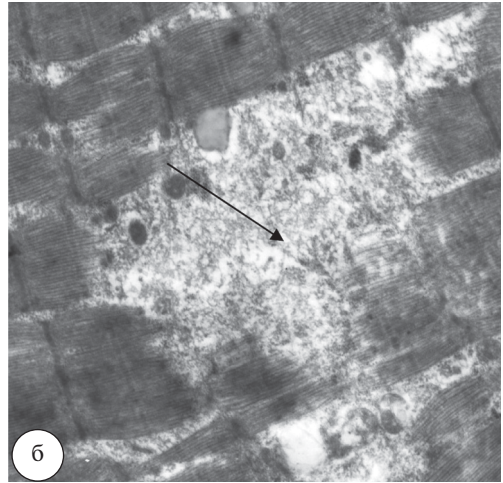
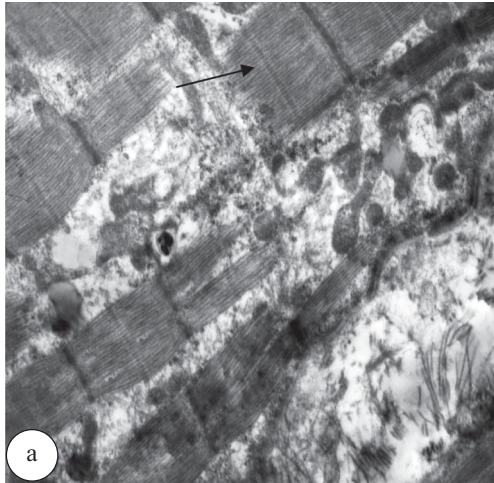


Рис. 1. Электронограмма биоптата дельтовидной мышцы: а – участки миолиза внутри мышцы, вместо Z-дисков располагаются митохондрии (→); б – обширный участок миолиза с опустошением саркоплазмы (→). Ув. ×12500

представляет собой, скорее всего, остатки разрушенных крист и матрикса. Кроме того, в расширенных канальцах СПС и в разрушенных крупных митохондриях встречались ламеллярные структуры, и вакуолизированные митохондрии нередко образовывали плотные контакты со слабо осмиофильными включениями, являющимися незрелыми липидами (рис. 2а). В миоцитах было также много мелких плотных митохондрий, которые иногда находились на месте разрушенных Z-дисков, а иногда образовывали массивные скопления под сарколеммой и вблизи ядер (рис. 1а, 2б).

В последнем случае, особенно вблизи ядер с изменениями по типу апоптоза, наблюдались скопления вакуолизированных митохондрий. Вблизи сарколеммы нередко встречались липофуциновые включения различных размеров. Внутри некоторых участков миолиза находились обширные скопления гранул гликогена обычного вида. Ядра миоцитов были расположены

чаще всего типично, т.е. под сарколеммой, но отличались полиморфизмом структуры. Так, большинство ядер имели различную степень изрезанности кариолеммы, типичный рисунок хроматина в кариоплазме и часто – вакуолизированные крупные ядрышки (рис. 3а). Однако встречались ядра с изменениями по типу апоптоза, имеющие нетипично глубокую изрезанность кариолеммы и характерные для апоптоза изменения упаковки хроматина в кариоплазме. В клетках-сателлитах обнаруживались крупные фаголизосомы (рис. 3б). Сосуды микроциркуляторного русла не имели каких-либо особенностей.

Реже встречались участки с расщеплением миофибрилл и участки с совершенно нарушенной исчерченностью (рис. 4а, б).

Нервно-мышечные синапсы большей частью имели нарушения в пре- и в постсинаптической мембранах. Складки пресинаптической мембраны, как правило,

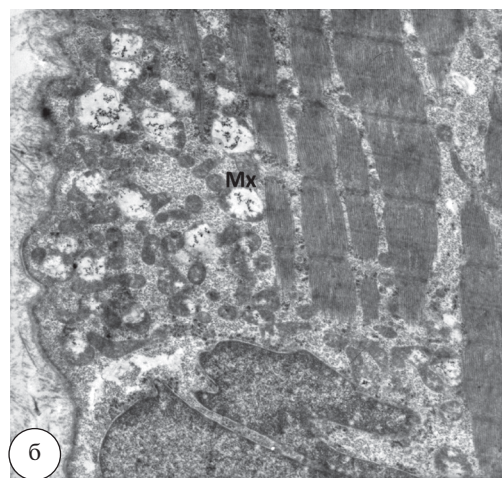
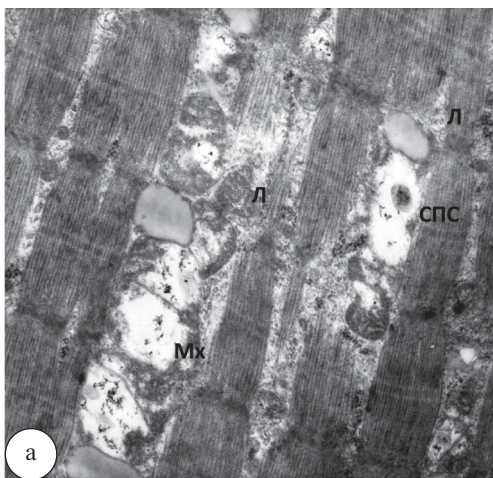


Рис. 2. Электронограмма биоптата дельтовидной мышцы: а – участки умеренного миолиза и умеренного расслоения миофибрилл. В промежутках между пучками миофибрилл располагались крупные прозрачные митохондрии (Мх) и липиды (Л), а также расширенные канальцы СПС с включениями. Ув. ×12500; б – плеюкония митохондрий вблизи ядра и сарколеммы. В крупных митохондриях разрушенные кристы. Ув. ×8000

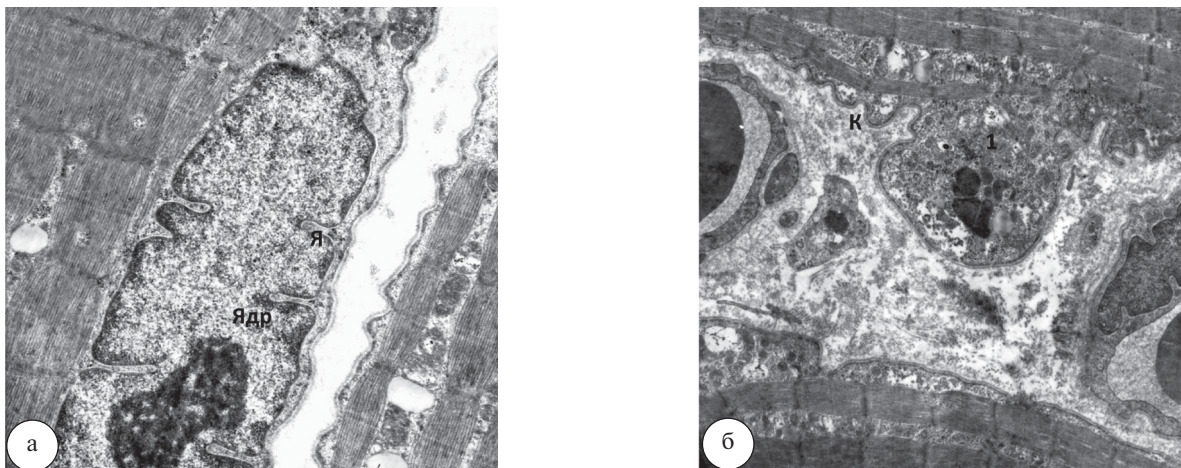


Рис. 3. Электронограмма биоптата дельтовидной мышцы: а – ядро (Я) типичного расположения и умеренной изрезанностью кариолеммы и содержащее крупное вакуолизированное ядрышко (Ядр). Ув. $\times 12500$; б – клетка сателлит (1) с фаголизосомами; капилляр (К) с эритроцитом в просвете. Ув. $\times 6300$

были заполнены рыхлым коллагеном, а приходящие нервные окончания почти всегда отсутствовали. В постсинаптической (мышечной) мембране сильно варьировало число митохондрий и их локализация. Сами митохондрии имели небольшие размеры и почти неразличимую внутреннюю структуру (рис. 5).

Обнаруженные ультраструктурные нарушения свидетельствуют о том, что повреждение плечевого сплетения по типу аксонотмезиса приводит не только к атрофии и миолизу денервированных МВ, но и к вторичной дисметаболической миопатии и митохондриопатии в рядом расположенных МВ.

Заключение. Установлено, что в основе моторного дефицита, возникающего при травматической плексопатии по типу аксонотмезиса, лежит острый вялый парез корреспондируемых мышц, который представляет собой основной компонент денервационного синдрома

пареза с деафферентацией и нейродистрофией в зоне иннервации. Основным проявлением денервационного синдрома в мышце является исчезновение концевой пластинки, где сосредоточен холинэргический аппарат, с последующим появлением новых ацетилхолиновых рецепторов на всем протяжении мышечного волокна. В последующем при неэффективной реиннервации развивается атрофия, некроз и миолиз мышечных волокон. Нейродистрофический процесс обусловлен, во-первых, «патологическим бездействием» мышечных волокон, во-вторых, прекращением поступления в мышечные волокна трофических факторов, транспортируемых в терминаль аксоплазматическим током. Причем, чем дальше от мышцы наблюдается аксонотмезис, тем больше трофогенов сохраняется в дистальном отрезке пересеченного аксона, следовательно, позднее наступает денервационный синдром. Спустя 2–10 дней после аксонотомии включается программа

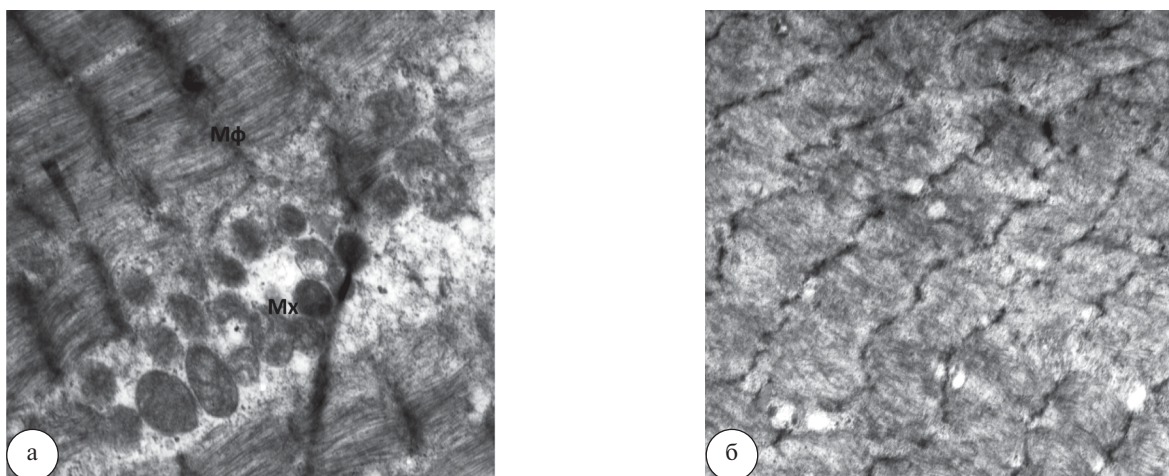


Рис. 4. Электронограмма биоптата дельтовидной мышцы: а – расщепление миофибрилл (Мф) между гипертрофированными Z-дисками с плейоконией митохондрий (Мх) в участке умеренного миолиза. Ув. $\times 12500$; б – участок мышцы с зигзагообразными Z-дисками без четко различимых миофибрилл. Ув. $\times 12500$

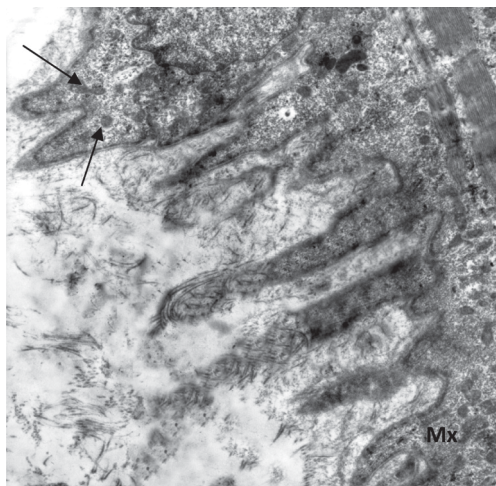


Рис. 5. Постсинаптическая мембрана нервно-мышечного синапса. Видны глубоко выраженные складки, в которых присутствуют единичные митохондрии (→). Внутри мышцы много мелких митохондрий (Мх) с неразличимой внутренней структурой. Ув. ×6300

реиннервации, в основе которой лежит терминальный и коллатеральный спрутинг. Именно поэтому Б.М. Гехт с соавт. [3] разработали концепцию денервационно-реиннервационного процесса, включающую 5 стадий его развития. Главным проявлением данного процесса является трансформация двигательных единиц от мелких до гигантских (развитие реиннервационного процесса сопровождается повышением длительности потенциала действия двигательных единиц).

Учитывая значимость нейродистрофии в течении денервационно-реиннервационных процессов, следует усовершенствовать комплексную терапию пострадавших с травмами сплетения в части усиления метаболического компонента.

Литература

1. Акимов, Г.А. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении травматических поражений нервных

стволов конечностей (обзор) / Г.А. Акимов [и др.] // Журн. невропат. и псих. им. С.С. Корсакова. – 1989. – Т. 89, вып. 5. – С. 126–132.

2. Акимов, Г.А. Отдаленные последствия огнестрельных ранений стволов конечностей / Г.А. Акимов, М.И. Попова, В.В. Семенова-Тян-Шанская // Сб. реф. науч. работ за 1951–1952 гг. – Л., 1955. – С. 164–166.
3. Гехт, Б.М. Механизмы компенсаторной реиннервации при повреждениях аксонов периферических нервов (обзор) / Б.М. Гехт, С.С. Никитина // Журн. невропат. и псих. им. С.С. Корсакова. – 1986. – Т. 86, № 2. – С. 294–300.
4. Живолупов, С.А. Особенности регенерации мышц голени при лечении экспериментальной невропатии седалищного нерва с помощью трансспинальной импульсной магнитной стимуляции / С.А. Живолупов [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2010. – № 2 (30). – С. 130–141.
5. Живолупов, С.А. Травматические невропатии и плексопатии (патогенез, клиника, диагностика и лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.А. Живолупов. – СПб.: ВМА, 2000. – 43 с.
6. Меркулов, Г.А. Курс патологистологической техники / Г.А. Меркулов. – Л.: Медицина, 1969. – 424 с.
7. Миронов, А.А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине / А.А. Миронов, Я.Ю. Комиссарчик, В.А. Миронов. – СПб.: Наука, 1995. – 400 с.
8. Одинак, М.М. Заболевания и травмы периферической нервной системы (обобщение клинического и экспериментального опыта) / М.М. Одинак, С.А. Живолупов. – СПб.: СпецЛит, 2009. – 367 с.
9. Рашидов, Н.А. Клинико-экспериментальная оценка эффективности некоторых видов консервативной терапии травматических невропатий (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Рашидов. – СПб.: ВМА, 2001 – 24 с.
10. DeSantis, M. An ultrastructural study of nerve terminal degeneration in muscle spindles of the tenuissimus muscle of the cat / M. DeSantis, W.P. Norman // J. neurocytol. – 1979. – Vol. 8 (1). – P. 67–80.
11. Fahim, M.A. Early morphological remodeling of neuromuscular junction in a murine model of diabetes / M.A. Fahim, M.Y. Hasan, W.B. Alshuaib // J. appl. physiol. – 2000. – Vol. 89 (6). – P. 2235–2240.
12. Martinez, A.J. Extraocular muscles: light microscopy and ultrastructural features / A.J. Martinez, S. Hay, K. McNeer // Acta neuropathol. – 1976. – Vol. 34 (3). – P. 237–253.
13. McDonald, W.I. Structural and functional changes in human and experimental neuropathy / W.I. McDonald // Mod. trends neurol. – 1967; Vol. 4. – P. 145–164.

S.A. Zhivolupov, L.S. Onishenko, E.N. Gnevyshev, N.A. Rashidov, I.N. Samartsev, E.V. Yakovlev, V.D. Pronin

Neurodystrophic characteristics of deltoid muscle after traumatic brachial plexopathy

Abstract. Unsatisfactory results of traumatic plexopathies treatment, lack of precise knowledge about restoration of structure and neuro-muscular apparatus after traumatic axotomy determine theoretical and practical importance of traumatic plexopathies. Despite the fact that peripheral nervous system unlike central nervous system has large regenerative potential, restoration of functions after plexus injury could be disappointing. We have estimated that plexopathy induces gross anterograde changes in muscle tissue: secondary myolysis with vanishing of myofibrils and organelles, accumulation of altered mitochondria in some muscle fibers, replacement of Z-discs. According to the clinical and electrophysiological studies, the morphological changes in muscle fibers are determined by characteristics of regenerating axons, presence and safety of neuro-muscular synapses. The revealed morphological changes in muscle indicates on low regenerative potential of injured brachial plexus and help to prognose the clinical outcome. In humans, there are five stages of degenerative-regenerative processes that are characterized by transformation of the motor units from small to gigantic. The discovery of factor (or factors) that induce regeneration in patients with plexopathies could reveal the challenge to influence on function's restoration after denervation.

Key words: traumatic plexopathies, denervation, regeneration, axonotmesis, anterograde degeneration, myopathy, axonopathy, light and electronic microscopy.

Контактный телефон: 8-906-255-93-71; e-mail: