

## **Гистопатологические изменения и корреляционные зависимости морфологических показателей состояния мышц конечностей и клинических данных у больных с последствиями травматических нарушений иннервации**

**В.В. Григоровский, С.С. Страфун, О.Г. Гайко, В.В. Гайович, Е.Н. Блинова**

ГУ "Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины", г. Киев, Украина

### **Histopathological changes and correlations of the morphological values of limb muscle status and clinical data in patients with the consequences of innervation traumatic disorders**

**V.V. Grigorovskii, S.S. Strafun, O.G. Gaiko, V.V. Gaiovich, E.N. Blinova**

SI "Traumatology and Orthopaedics Institute of NAMS of Ukraine", Kiev, Ukraine

**Цель.** На основе изучения качественно-полуколичественных патологических изменений и степени их выраженности в биоптатах скелетных мышц больных с последствиями травмы нервов конечностей установить корреляционные зависимости между проявлениями атрофических, заместительных и перестроенных процессов в мышцах, а также между структурными изменениями мышц, и некоторыми клиническими данными. **Материалы и методы.** Материалом работы послужили 74 инцизионных биоптата и данные клинического обследования 62 больных с последствиями травмы нервов верхней и нижней конечностей различной давности. Учитывали клинические показатели: возраст больных в момент травмирования; общая давность травмы, интегральный показатель функционального состояния мышцы, а также морфологические: степень атрофии мышцы, степень выраженности типогруппирования и степень замещения мышечных волокон (МВ) фиброзно-жировой тканью. Изучали корреляционные зависимости между клиническими и морфологическими показателями с расчетом коэффициента ассоциации, определением его параметра, знака и степени достоверности. **Результаты.** Степень развития патологических изменений мышц при последствиях травмы нервов конечностей может широко варьировать, что отражает как неоднородность начальных параметров повреждения нерва, так и разные темпы развития атрофических, дистрофических, заместительных, регенераторных и перестроенных процессов, но в отдаленные сроки степень этих изменений, в большинстве случаев, достигает средней или значительной выраженности. Сложный комплекс подобных изменений мышцы обуславливает определенную степень ее структурно-функциональной недостаточности. **Заключение.** Результаты корреляционного анализа связей между клиническими данными и морфологическими показателями проявлений нарушений иннервации в биоптатах мышц свидетельствуют, что параметры связей для аналогичных пар "морфология – морфология" и "клиника – морфология" для верхней и нижней конечностей несколько различаются. Морфологические показатели состояния мышц верхней конечности обнаруживают между собой более сильную связь, чем аналогичные показатели мышц нижней конечности, однако между показателями "типогруппирование МВ" и "замещение МВ фиброзно-жировой тканью" в мышцах верхней конечности связь очень слабая.

**Ключевые слова:** травма нервов конечностей, нарушения иннервации, патологические изменения мышц, клинические показатели, морфологические показатели, типогруппирование мышечных волокон, корреляционные зависимости клинических и морфологических показателей.

**Purpose.** To reveal correlations between the manifestations of atrophic, substitutive, and reorganization processes in muscles, as well as between muscle structural changes and some clinical data on the basis of studying the qualitative-and-semi-quantitative pathological changes and their manifestation degree in skeletal muscle biopates of patients with the consequences of limb nerve injury. **Materials and Methods.** 74 incision biopates and the data of clinical examinations of 62 patients with the consequences of injuries of upper and lower limb nerves of different duration served as the material for the work. The following clinical data were taken into consideration: patients' age at the time of injury; total duration of injury, the integral index of muscle functional state, as well as the morphological data were considered: a degree of muscle atrophy, a degree of type-grouping manifestation, and a degree of muscle fiber (MF) replacement by fibrofatty tissue. Correlations between clinical and morphological data investigated with calculating the coefficient of association, determining its parameter, the sign and degree of reliability. **Results.** The degree of developing muscle pathological changes for the consequences of limb nerve injury can vary widely thereby reflecting both the heterogeneity of the initial parameters of nerve injury, and different rates of developing atrophic, dystrophic, substitutive, regenerative, and reorganization processes, but the degree of these changes, in most cases, reaches moderate or significant manifestation in the long-term periods. A complex set of these changes in muscle causes a certain degree of its structural-and-functional insufficiency. **Conclusion.** The results of correlation analysis of the relationships between the clinical data and morphological parameters of innervation disorder manifestations in muscle biopates evidence of the fact that the relationship parameters for "morphology – morphology" and "clinical picture – morphology" analogous pairs for the upper and lower limbs somewhat differ. The morphological parameters of the upper limb muscle status show a stronger relationship between each other comparing with the analogous parameters of the lower limb muscles, however, the relationship between "MF hypo-grouping MB" and "MF replacement by fibrofatty tissue" parameters in the upper limb muscles is very weak.

**Keywords:** limb nerve injury, innervation disorders, pathological changes in muscles, clinical data, morphological data, type-grouping of muscle fibers, correlations of clinical and morphological data.

#### ВВЕДЕНИЕ

К патологическим состояниям, которые клинически характеризуются эффектом нарушения иннервации мышц, могут приводить различные патологические процессы, с разными исходными параметрами: темпами развития, "избирательностью" поражения и т.п. [2, 3, 11]. Нарушения иннервации, возникающие остро, чаще всего являются следствием комбинированной травмы конечностей с полным или неполным пересечением периферического нерва [4, 5]. Подобные состояния, особенно те, где в посттравматическом периоде складываются условия для регенерации нерва, сопро-

вождаются не только нарушением иннервации, но и, спустя некоторое время, – явлениями реиннервации, что отражается на электрофизиологических показателях и патогистологических изменениях мышц [1, 4, 20].

При диссеминированных атрофических изменениях МВ сначала определяются отдельные атрофированные МВ, распределенные в пучках первого порядка мышцы, позднее фасцикулы часто полностью состоят из атрофичных волокон, со всех сторон окруженных волокнами 1-го и 2-го типов, среднего размера. При этом атрофированные МВ приобретают определенную

ангулярность [3, 9, 11, 12]. По реакции на АТФ-азу оказывается, что атрофированные МВ принадлежат как к 1-му, так и ко 2-му типам [2, 19].

Хотя патологические изменения МВ при острой денервации достаточно хорошо изучены и описаны в литературе, некоторые аспекты патологии мышц при этом процессе, прежде всего у людей после травмы, освещены недостаточно, особенно это касается клинико-морфологических зависимостей, знание которых должно содействовать улучшению функциональной диагностики и, в определенной мере – прогнозированию структурно-функционального состояния мышц при застарелой травме периферических нервов конечностей.

В ранее опубликованной нами работе проводилось изучение морфологических и гистохимических особенностей патологических изменений скелетных мышц после нарушений иннервации, с определением параметров корреляции морфологических показателей

с отдельными клиническими показателями [1]. Позднее, по мере дальнейшего накопления материала исследования от больных с последствиями травм нервов, авторы приняли решение о необходимости проведения подобного исследования на более репрезентативном клинико-морфологическом материале, с расширенным набором показателей, кроме того, дать сравнительную оценку параметров корреляции градационных клинических и морфологических показателей в группах больных с последствиями повреждения нервов верхних и нижних конечностей.

Цель нашей работы: на основе изучения градационных показателей выраженности патологических изменений и степени их выраженности в биоптатах скелетных мышц больных с последствиями травмы нервов конечностей установить корреляционные зависимости между отдельными морфологическими показателями, а также между ними, с одной стороны, и клиническими данными – с другой стороны.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом нашей работы послужили 74 инцизионных биоптата и данные клинического обследования 62 больных с последствиями травмы нервов верхней и нижней конечностей различной давности, которая произошла на разных уровнях (табл. 1). Случаи сочетанной травмы сосудов, нервов и сухожилий конечности были исключены из материала. Объектом биопсии становились разные мышцы с клиническими и электромиографическими признаками нарушений иннервации.

Пациенты, от которых получали биоптаты мышц в ходе хирургических вмешательств, были информированы о необходимости проведения гистологических исследований и дали согласие на их выполнение.

Операции выполняли по соответствующим клиническим показаниям (большой частью – во время невролиза или транспозиции мышц), по ходу операции брали мышечные биоптаты размером до 0,5×0,5×1,0 см, концы биоптатов перед отсечением от мышцы

фиксируют лигатурами к небольшому стерильному стержню для предотвращения спонтанных сокращений мышечных волокон свежего биоптата – и в таком виде фиксировали в 10 %-ном растворе формалина. Из части биоптатов поперечно вырезанные фрагменты замораживали в жидком азоте и со временем использовали для гистохимического определения активности фермента АТФ-азы при рН 4,3, 9,4, PAS-реакции (periodic acid Schiff) на содержание гликогена в МВ и активности фермента сукцинатдегидрогеназы в саркоплазме МВ, по которым судили о степени их типогруппирования [1, 3, 9, 19]. Кусочки для гистологической проводки вырезали поперек и вдоль оси мышечных фасцикулов, заливали в целлоидин, из блоков изготавливали срезы толщиной 10 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином и гематоксилин-пикрофуксином по ван Гизон. Гистологические исследования препаратов и микрофотографии выполняли на микроскопе OLYMPUS CX-41.

Таблица 1

Материал клинико-морфологического исследования

Клинические характеристики материала	n больных, случаев биопсий, средняя и ошибка средней		Суммарные величины и разница средних
	верхние конечности	нижние конечности	
Всего обследовано пациентов	32	30	62
Всего проведено биопсийно-морфологических исследований мышц	42	32	74
Возраст пациентов во время травмирования нервов, лет (учтено по случаям биопсий)	41* min-max** 10-49 29,17±1,44	30* min-max** 6-55 27,50±2,21	← разница средних в группах недостоверна
Давность травмы нерва, месяцев (учтено по случаям биопсий)	40* min-max** 1,6-75 25,26±3,32	29* min-max** 0,3-156 17,18±5,40	← разница средних в группах недостоверна
Локализация поврежденных нервов (число больных/число биопсий иннервируемых мышц):			
Плечевое сплетение	14/24		
Лучевой нерв	11/11		
Сочетанное повреждение срединного, локтевого и лучевого нервов, в различных комбинациях	5/5		
Другие нервы верхней конечности	2/2		
Седалищный нерв			
Малоберцовый нерв	11/12		
Большеберцовый нерв	18/19		
Малоберцовый нерв	1/1		

Примечания: \* – число случаев с известными параметрами; \*\* – min-max – размах параметров соответствующего показателя в массиве биопсийно-морфологических исследований.

Для определения частот встречаемости отдельных градаций и корреляционных зависимостей были использованы параметры нескольких показателей:

- клинические – возраст больных в момент травмирования нервов конечности (лет); общая давность травмы нервов (месяцев), интегральный показатель функционального состояния мышцы, из которой был получен биоптат, выраженный в баллах [4]. Распределение биоптатов соответственно градаций клинических показателей приведено в таблице 2;
- морфологические – степень атрофических измене-

ний в биоптате патологически измененной мышцы, степень выраженности типогруппирования МВ и степень замещения МВ фиброзно-жировой тканью (градации степеней приведены в описательной части и в таблице 3).

Корреляционные зависимости между градационными клиническими показателями и морфометрическими показателями определяли по тетрагорическому показателю связи (коэффициенту ассоциации) после распределения случаев по таблице 2×2 с расчетом его параметра, знака и степени достоверности по критерию Стьюдента (табл. 4).

Таблица 2

Распределение количества биоптатов от больных с последствиями травм нервов конечностей по градациям клинических показателей

Клинические показатели	Градации клинических показателей		Число биоптатов, отнесенных к каждой градации, из общего числа репрезентативных случаев		Частота встречаемости случаев определенной градации, % от числа репрезентативных случаев	
	верхние конечности	нижние конечности	верхние конечности	нижние конечности	верхние конечности	нижние конечности
Возраст больных во время травмирования нерва, лет	< 30 (низкая степень)	< 25 (низкая степень)	22	16	53,66	53,33
	≥ 30 (высокая степень)	> 25 (высокая степень)	19	14	46,34	46,67
	Всего учтено биоптатов		41	30	100,00	100,00
Давность травмы нервов, месяцев	≤ 18 (низкая степень)	< 9 (низкая степень)	21	15	53,85	51,72
	> 18 (высокая степень)	≥ 9 (высокая степень)	18	14	46,15	48,28
	Всего учтено биоптатов		29	100,00	100,00	
Интегральный показатель функционального состояния мышцы, баллов суммарно	0 (низкая степень)	0 (низкая степень)	24	24	82,76	85,71
	1-4 (высокая степень)	1-3 (высокая степень)	5	4	17,24	14,29
	Всего учтено биоптатов		29	28	100,00	100,00

Таблица 3

Распределение количества биоптатов от больных с последствиями травм нервов конечностей по градациям морфологических показателей

Морфологические показатели патологических изменений	Градации выраженности изменений*	Число биоптатов, отнесенных к каждой градации, из общего числа репрезентативных случаев		Частота встречаемости случаев определенной градации, % от числа репрезентативных случаев	
		верхние конечности	нижние конечности	верхние конечности	нижние конечности
Атрофия мышечных волокон	низкая степень	4	1	9,52	3,13
	средняя степень	16	20	38,10	62,50
	высокая степень	22	11	52,38	34,37
	всего учтено биоптатов		42	32	100,00
Типогруппирование мышечных волокон	низкая степень	7	6	57,14	50,00
	высокая степень	6	6	42,86	50,00
	всего учтено биоптатов		13	12	100,00
Замещение мышечных волокон фиброзно-жировой тканью	низкая степень	10	7	23,81	23,33
	средняя степень	25	12	59,52	40,00
	высокая степень	7	11	16,67	36,67
	всего учтено биоптатов		42	30	100,00

Примечание: \* – описание градаций морфологических изменений – см. в тексте статьи.

Сравнение параметров корреляционных связей между отдельными градационными показателями для мышц верхней и нижней конечностей у больных с последствиями травмы нервов (градации показателей – см. табл. 2, 3)

Первый показатель	Второй показатель	Мышцы верхней конечности			Мышцы нижней конечности		
		n число пар параметров	тетракорический показатель связи (коэффициент ассоциации)		n число пар параметров	тетракорический показатель связи (коэффициент ассоциации)	
			$r_a$	p		$r_a$	p
"Морфология – морфология"							
Атрофия МВ (градации: "низкая или средняя" – "высокая")	Типо-группирование МВ (градаций "низкая" – "высокая")	13 *	+0,386	НД	12	+0,354	НД
Атрофия МВ	Замещение МВ фиброзно-жировой тканью (градации: "низкая" – "средняя или высокая")	42	+0,474	<0,001	30	+0,282	НД
Типо-группирование МВ		13	+0,098	НД	12	+0,354	НД
"Морфология – клиника"							
Атрофия МВ (градации: "низкая или средняя" – "высокая")	Возраст больных во время травмирования	41	-0,072	НД	31	+0,077	НД
Атрофия МВ	Давность травмы нерва	39	+0,024	НД	29	+0,544	<0,002
	Функциональное состояние мышцы	29	-0,013	НД	29	+0,100	НД
Типо-группирование МВ (градаций "низкая" – "высокая")	Возраст больных во время травмирования	13	+0,537	<0,05	11	-0,149	НД
Типо-группирование МВ	Давность травмы нерва	13	+0,052	НД	10	-0,167	НД
	Функциональное состояние мышцы	8	-0,293	НД	10	+0,102	НД
Замещение МВ фиброзно-жировой тканью (градации: "низкая" – "средняя или высокая")	Возраст больных во время травмирования	41	-0,042	НД	29	+0,369	<0,02
Замещение МВ фиброзно-жировой тканью	Давность травмы нерва	40	-0,058	НД	28	+0,219	НД
	Функциональное состояние мышцы	29	-0,483	<0,01	27	+0,112	НД

Примечания:  $r_a$  – значение коэффициента ассоциации; p – вероятность ошибки при оценке параметра  $r_a$  по критерию Стьюдента; НД – значение коэффициента ассоциации недостоверно при имеющемся числе наблюдений; \* – жирным шрифтом выделены пары коррелирующих показателей с абсолютными значениями  $r_a > 0,3$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Гистопатологические изменения мышц и градации морфологических показателей.** Изменения структурно-функциональных единиц скелетных мышц наблюдались во всех исследованных биоптатах. Первичные пучки МВ (мионы, фасцикулы) были уменьшены в размерах и, при значительной выраженности признака, слабо контурированы, в пределах мионов площадь поперечного сечения МВ варьировала, что отличалось от вида нормальной мышцы, где вариация размеров МВ в пределах фасцикул минимальная, при атрофии низкой степени доля измененных МВ не превышала 5 % от общего числа в биоптате (рис. 1). Часть МВ, прежде всего те, которые содержатся в глубине миона, обнаруживали разной степени уменьшение площади поперечного сечения, единичные из них, в случае низкой или средней степени атрофии, отличались ангулярностью, что не характерно для нормальной мышцы; при атрофии средней степени в некоторых МВ наблюдалась централизация ядер с увеличением и округлением их; доля измененных МВ достигала 30 % в общей массе МВ (рис. 2). При высокой степени атрофии МВ площадь поперечных сечений более чем 30 %, а часто – практически всех МВ в пределах биоптата была значительно уменьшена (рис. 3); ядра МВ группировались внутри волокна и на продольных срезах создавали подобие цепочек.

Наряду с атрофией части МВ, представлявшей основу патологических изменений мышцы с нарушенной иннервацией, в пределах фасцикула содержалось большее или меньшее количество дистрофичных МВ разного характера: наблюдалось увеличение площади поперечных сечений некоторых МВ, их округление, гипохромность и гомогенизация саркоплазмы, при этом

пучки миофибрилл были невыразительны, наблюдался отек МВ. В центральных отделах увеличенных МВ содержалось нечетко очерченное просветление и иногда размытые участки базофилии саркоплазмы, при этом МВ приобретали характер мишеневидных (рис. 2).

Атрофические и дистрофические изменения МВ в мионах сопровождалась разной степени выраженности изменениями стромы мышцы. Так, в части случаев определялось незначительное усиление фиброзно-жировой ткани, которое слегка отличалось от количества стромы в нормальной мышце и в срезах не превышало 5 % площади, что обозначалось как низкая степень выраженности показателя (рис. 4). При средней степени выраженности показателя в некоторых местах внутри миона наблюдалось утолщение прослойки эндомизия и перимизия, с увеличением количества фибробластов и липоцитов, причем площадь, занимаемая фиброзно-жировой тканью, не превышала 30 % (рис. 5). При высокой степени фиброзная и жировая ткань в срезах биоптата занимали значительную часть площади как внутри мионов, так и между ними (более 30 % площади среза мышцы), а иногда превышали суммарную площадь сечений всех МВ в фасцикулах (рис. 6).

Градации выраженности перестройки гистоархитектоники мышцы определяли по степени типогруппирования МВ. В норме распределение разных типов МВ (1-го, 2-го типов) создает картину мелко мозаичной структуры. При перестройке гистоархитектоники мышцы низкой степени МВ сохраняли характерное распределение, однако встречались группы МВ, где каждое МВ граничило более чем с двумя миоцитами того же самого типа (рис. 7), а

в группе однотипных МВ насчитывалось до 12-15 миоцитов одного типа. При перестройке гистоархитектоники мышцы высокой степени (рис. 8) гистоструктура выглядела как бы укрупненной: МВ формировали большие или очень большие группы из миоцитов одного типа, число их в каждой группе

обычно достигало 20 и более. Следует, однако, отметить, что при атрофии МВ высокой степени, когда миоциты были очень мелкими, типирование их по активности АТФ-азы становилось невозможным, поскольку серая окраска продукта реакции в саркоплазме всех мелких МВ выглядела однообразно.

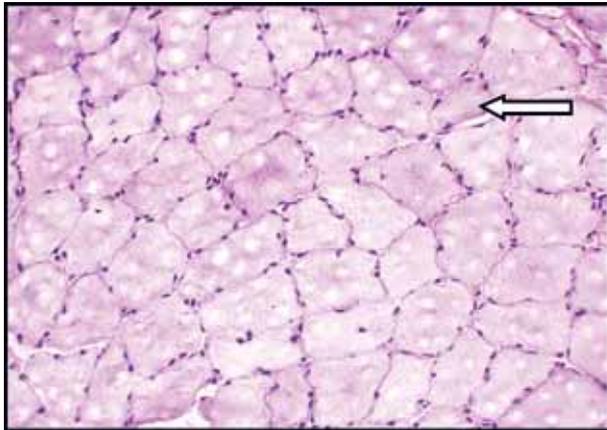


Рис. 1. Атрофия МВ низкой степени. Признаки атрофии обнаруживают лишь единичные миоциты (указано стрелкой). Фото гистопрепарата общего разгибателя пальцев и кисти 6-ного П., 35 лет, диагноз – повреждение лучевого нерва давностью 2 мес. PAS-реакция. Общее увеличение 160×

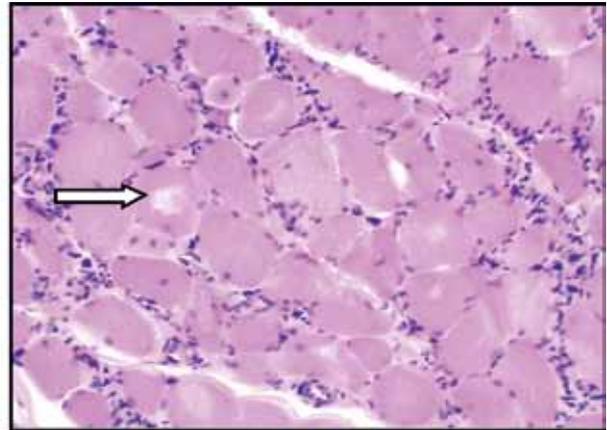


Рис. 2. Атрофия МВ средней степени. В пределах фасцикула площадь поперечных сечений МВ неоднородна: большинство МВ явно атрофичны, встречаются мишеневидные МВ (указано стрелкой). Фото гистопрепарата задней большеберцовой мышцы 6-ного Б., 17 лет, диагноз – повреждение седалищного нерва давностью 24 мес. Окраска гематоксилином и эозином. Общее увеличение 160×

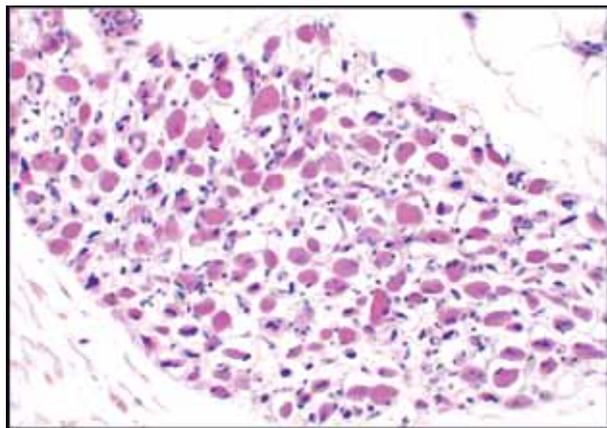


Рис. 3. Атрофия МВ высокой степени. Поперечное сечение всех МВ в пределах фасцикула резко уменьшено. Фото гистопрепарата икроножной мышцы 6-ного П., 22 лет, диагноз – повреждение седалищного нерва давностью 10 мес. Окраска гематоксилином и эозином. Общее увеличение 160×

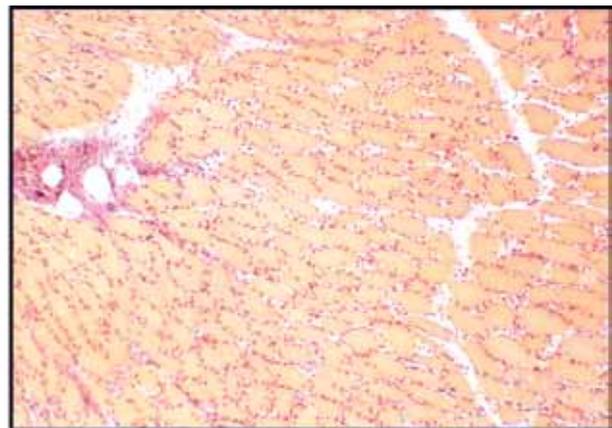


Рис. 4. Замещение МВ фибро-жировой тканью низкой степени. МВ в пределах фасцикула атрофичны, что сопровождается незначительной степенью замещения фибро-жировой тканью. Фото гистопрепарата лучевого разгибателя кисти 6-ного Д., 22 лет, диагноз – повреждение лучевого нерва давностью 2 мес. Окраска гематоксилин-пикрофуксином по Ван Гизон. Общее увеличение 80×

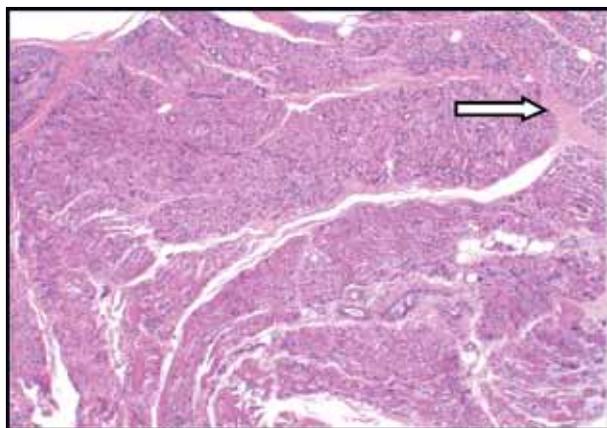


Рис. 5. Внутри и между фасцикулами, где наблюдается атрофия МВ, содержится повышенное количество фибро-жировой ткани (указана стрелкой), соответствующее средней степени замещения. Фото гистопрепарата разгибателя 1-го пальца стопы 6-ного Ф., 24 лет, диагноз – повреждение малоберцового нерва давностью 14 мес. Окраска гематоксилином и эозином. Общее увеличение 32×

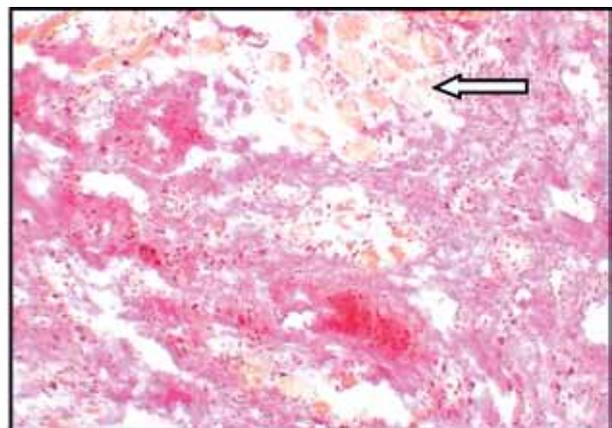


Рис. 6. Высокая степень замещения МВ фибро-жировой тканью, поля которой окружают мелкие фасцикулы атрофичных миоцитов (указано стрелкой). Фото гистопрепарата передней большеберцовой мышцы 6-ного З., 36 лет, диагноз – повреждение седалищного нерва давностью 6 мес. Окраска гематоксилин-пикрофуксином по Ван Гизон. Общее увеличение 80×

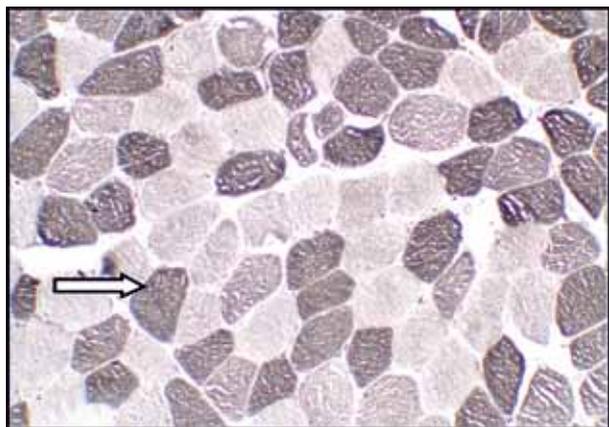


Рис. 7. Гистологическая картина типогруппирования МВ низкой степени; МВ 1-го типа содержат большее количество продукта реакции (указано стрелкой). Фото гистопрепарата длинного лучевого разгибателя кисти 6-ного С., 27 лет, диагноз – повреждение лучевого нерва давностью 12 мес. Реакция на выявление активности АТФ-азы при рН=4,3. Общее увеличение 160×

**Корреляционные связи между отдельными морфологическими показателями состояния мышц верхней конечности, а также клиническими данными.** Рассмотрение данных, помещенных в табл. 4, выявило, что из пар показателей "Морфология – морфология" наиболее тесная положительная связь существует между степенью "атрофии МВ" и степенью "замещения МВ фиброзно-жировой тканью" (значение коэффициента ассоциации приближается к диапазону значений средней силы и является высоко достоверным). Меньшее абсолютное значение коэффициента ассоциации получено между степенью "атрофии МВ" и выраженностью "типогруппирования МВ": параметр положительный, не достоверный при имеющемся числе наблюдений.

Корреляционный анализ связей между клиническими данными и морфологическими показателями ("клиника – морфология") показал, что между "возрастом больных во время травмирования нерва", с одной стороны, и выраженностью "типогруппирования МВ" существует положительная связь средней силы (значение коэффициента ассоциации достоверно) и приближающейся к диапазону средних – между показателем "функционального состояния мышцы" и выраженностью "замещения МВ фиброзно-жировой тканью" (значение коэффициента ассоциации также достоверно).

#### ДИСКУССИЯ

После повреждения периферических нервов в благоприятных условиях могут наступать реиннервационные изменения – вплоть до моторных бляшек МВ – раньше, чем развиваются необратимые изменения миоцитов [8, 15, 16]. При большинстве прогрессирующих нейрогенных расстройств реиннервация происходит путем коллатерального почкования терминальных аксонов мотонейронов передних рогов спинного мозга, которые иннервируют эти МВ [3, 10, 16], причем подобное почкование возможно в пределах нескольких сотен микрон. Коллатеральная реиннервация может происходить из моторных единиц различного гистоэнзимного типа, которая приводит к изменению прежнего, т.е. бывшего до травмы, типа денервированного МВ, типогруппированию МВ, увеличению численности МВ в восстановленной моторной единице и, вероятно, уменьшению числа

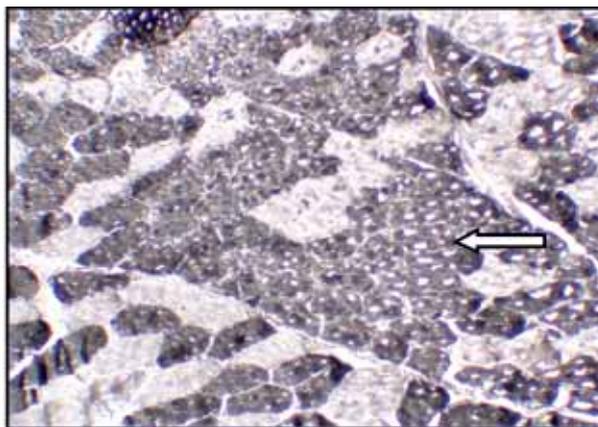


Рис. 8. Гистологическая картина типогруппирования МВ высокой степени; крупная группа волокон 2-го типа (более темные) указана стрелкой. Фото гистопрепарата разгибателя 1-го пальца 6-ного П., 28 лет, диагноз – повреждение лучевого нерва давностью 30 мес. Реакция на выявление активности АТФ-азы при рН=9,4. Общее увеличение 160×

Другие пары клинических и морфологических показателей обнаруживают связи слабые или очень слабые и недостоверные при имеющемся числе наблюдений.

**Корреляционные связи между отдельными морфологическими показателями состояния мышц нижней конечности, а также клиническими данными.** Между морфологическими показателями (табл. 4) слабая положительная связь (параметр коэффициента ассоциации недостоверен при имеющемся числе наблюдений) выявлена между степенью выраженности "атрофии МВ" и "замещения МВ фиброзно-жировой тканью", с одной стороны, и степенью выраженности "типогруппирования МВ" – с другой.

Корреляционный анализ связей между клиническими данными и морфологическими показателями ("клиника – морфология") определил положительную зависимость средней силы между "давностью травмы нерва" и "атрофией МВ" (значение коэффициента достоверно), а также – слабую положительную зависимость между "возрастом больного во время травмирования" и "замещением МВ фиброзно-жировой тканью" (значение коэффициента также достоверно). Все другие пары клинических и морфологических показателей обнаруживают связи слабые или очень слабые и недостоверные при имеющемся числе наблюдений.

самых моторных единиц [2, 3, 11].

Результаты корреляционного анализа связей между клиническими данными и морфологическими показателями проявлений нарушения иннервации в биоптатах мышц свидетельствуют (табл. 4), что параметры связей для аналогичных пар "морфология – морфология" и "клиника – морфология" для верхней и нижней конечностей несколько различаются. Морфологические показатели состояния мышц верхней конечности обнаруживают между собой более сильную связь, чем аналогичные показатели мышц нижней конечности, однако между показателями "типогруппирование МВ" и "замещение МВ фиброзно-жировой тканью" в мышцах верхней конечности связь очень слабая.

Отсутствие ожидаемых параметров тесной связи свидетельствует о возможной многофакторности

влияний на динамику и состояние изменений мышцы, связанных с нарушением иннервации, в частности – о возможности неполной денервации во время травмы, степень которой очень трудно учесть в ближайшие сроки после травмы, топографической неоднородности атрофических и реиннервационных процессов, вероятное сочетание с ишемическими изменениями и т.п.

Сложность оценок структурно-функционального состояния МВ заключается в значительной топографической неоднородности патологических изменений мышц как довольно объемистого органа, ведь объектом биопсийно-морфологического исследования обычно становятся довольно мелкие фрагменты мышцы, вероятно, эти фрагменты могут не всегда отражать пространственное разнообразие морфологических изменений, которые наблюдаются во всей мышце как целостном органе, то есть биоптаты являются ограниченно репрезентативными.

Динамика морфологических изменений мышц конечности с нарушенной иннервацией довольно подробно изучена в экспериментальных работах [5, 10, 14, 17]. Однако исследований выраженности и динамики этих изменений при застарелой травме нервов конечностей на клиничко-биопсийном материале, полученном от пациентов в клинике, в литературе немного [1, 7, 13, 18, 20]. И хотя атрофически-дистрофические изменения в мышцах людей при денервации непременно развиваются, степень их во времени оказывается неодинаковой как по топографии, так и по выраженности. Полученные в нашем исследовании результаты показали, что по частоте встречаемости среди биоптатов мышц верхней и нижней конечностей с нарушенной иннервацией параметры связи отличаются: если при нарушениях иннервации мышц нижней конечности между "давностью травмы" и степенью "атрофии МВ" существует положительная зависимость средней силы, то при последствиях нарушения иннервации мышц верхней конечности подобную зависимость обнаруживают "возраст больных" и выраженность "типо-группирования МВ". Если для мышц верхней конечности между степенью "замещения МВ фиброзно-жировой тканью" и показателем "функционального состояния мышцы" существует отрицательная связь со значением коэффициента ассоциации, близким к диапазону средней силы (достоверным при имеющемся числе наблюдений), то для мышц нижней конечности зависимость в этой паре показателей параметр связи очень низкий и не достоверный. Отрицательная зависимость для мышц верхней конечности, с достоверным значением коэффициента ассоциации, в паре показателей "замещение МВ фиброзно-жировой тканью" и "функциональное состояние мышцы" выглядит естественной: большая степень замещения МВ фиброзно-жировой тканью в мышце чаще сочетается с низким (большей частью нулевые значения) значением интегрального показателя функционального состояния мышцы.

Слабые зависимости со значением коэффициента ассоциации, недостоверным при имеющемся числе наблюдений, для мышц верхней конечности выявлены между выраженностью "атрофии МВ" и клиническими показателями, а для мышц нижней конечности – между степенью "типо-группирования МВ" и клиническими показателями.

Вероятное объяснение выявленных зависимостей разной степени тесноты и знака (положительные, отри-

цательные) между клиническими и морфологическими показателями может состоять в ограниченной репрезентативности морфологических показателей, с предложенными градациями – относительно состояния разнонаправленных процессов неоднородной выраженности в мышце, которая подверглась нарушению иннервации: атрофии, дистрофии, регенерации, гипертрофии – все они у разных больных от начала являются неодинаковыми, в дальнейшем также имеют неоднородную динамику, которая приводит к разным результатам, проявления этой патологии оказываются довольно разнообразными. Клинические проявления этих разнонаправленных факторов трудно учесть, временные характеристики их влияния и последствия также могут сильно варьировать.

В последние годы выполнен ряд исследований структурно-функционального состояния мышц, которые раскрывают некоторые механизмы формирования патологических состояний при последствиях травмы нервов. Так, в работе [18] при применении иммуногистохимического метода для типирования МВ больного через 3,5 года после транспозиции мышц бедра по поводу застарелой травмы мягких тканей выявлена высокая степень атрофии МВ, наряду со значительной степенью замещения фиброзно-жировой тканью (до 75 % площади среза) и принадлежности атрофичных МВ преимущественно к "быстрым" МВ (2-го типа), последние отображают возможности регенерации при тяжелой травме мышцы. В эксперименте на кроликах с денервацией мышц голени [6] было установлено, что выраженная атрофия преимущественно МВ 2-го типа (МВ 1-го типа сохраняются лучше) происходит уже через 10 недель после денервации, однако количество жизнеспособных МВ остается неизменным вплоть до 1 года наблюдения, а удельная сила сокращения атрофированных МВ заметно не падает, что предопределяет возможности реиннервации мышцы. В другом исследовании [10] в эксперименте с денервацией и нейрографией на передней конечности крыс было показано, что происходит успешная регенерация срединного и локтевого нервов вплоть до частичного восстановления утраченных функций мышц; биомолекулярный анализ методом обратной транскрипционной полимеразной цепной реакции (RT-PCR) выявил при регенерации нерва увеличение экспрессии глиотрофного фактора NRG1 и двух его рецепторов *erbB2* и *erbB3*.

Упомянутые работы подтверждают результаты изучения воздействия травмы нервов конечности на структуру и функции мышц, иннервированных поврежденными нервами, однако обнаруживают значительные вариации в проявлениях этих процессов, вероятно – из-за многофакторности влияний как в эксперименте на животных, так и, особенно, при последствиях травмы нервов у человека, которые были показаны в нашем исследовании.

Проведенное нами исследование имеет преимущественно теоретическое значение, так как раскрывает некоторые ранее не известные или неочевидные зависимости между клиническими данными и морфологическими показателями состояния скелетных мышц у больных с перенесенной травмой нервов. Используя найденные значения показателя корреляции до некоторой степени можно прогнозировать морфологические особенности скелетных мышц, учитывая клинические данные этого контингента пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Выраженность патологических изменений мышц при последствиях травмы нервов конечностей может широко варьировать, что отражает как неоднородность начальных параметров повреждения нерва, так и разные темпы развития атрофических, дистрофических, заместительных, регенераторных и перестроочных процессов, но в отдаленные сроки эти изменения в большинстве случаев достигают средней или значительной степени. Сложный комплекс подобных изменений мышцы обуславливает ее структурно-функциональную недостаточность.

2. Параметры корреляционной связи (показатель – коэффициент ассоциации) между основными градационными морфологическими показателями патологических изменений в мышцах с нарушенной иннервацией верхней и нижней конечностей, различаются: для верхней конечности наиболее тесная и достоверная положительная связь (по коэффициенту ассоциации) существует между степенью "атрофии МВ" и степенью "замещения МВ фиброзно-жировой тканью"; для нижней конечности слабая положительная связь выявлена между степенью "атрофии МВ" и степенью выраженности "типо-группирования МВ", а также между степенью выраженности "типо-группирования МВ" и степенью "замещения МВ фиброзно-жировой тканью" (оба параметра связи недо-

стоверны при имеющемся числе наблюдений).

3. Между такими клиническими показателями как возраст больных во время травмирования нерва, давность травмы нерва, интегральный показатель функционального состояния мышцы, с одной стороны, и морфологическими показателями: степенью выраженности атрофических, заместительных и перестроочных изменений в мышцах с нарушенной иннервацией – с другой, существуют определенной силы корреляционные зависимости, параметры которых для верхней и нижней конечностей различаются. Для верхней конечности наиболее высокие и достоверные значения установлены между показателями "возраст больных" и "типо-группирование МВ" (связь положительная средней силы), а также показателями "функциональное состояние мышцы" и "замещение МВ фиброзно-жировой тканью" (связь отрицательная, параметр близкий к диапазону средних); для нижней конечности наиболее высокие, положительные и достоверные значения коэффициента существуют между показателями "давность травмы нерва" и "атрофия МВ" (связь положительная, средней силы), а также – между показателями "возраст больного во время травмирования нерва" и "замещение МВ фиброзно-жировой тканью" (связь положительная, слабая).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Патоморфологічні зміни скелетних м'язів та залежності деяких клінічних, електрофізіологічних та морфологічних показників у хворих з пошкодженнями нервів верхньої кінцівки / В.В. Григоровський, С.С. Страфун, О.Г. Гайко, В.В. Гайович, О.М. Блінова // Ортопедія, травматологія і протезування. 2011. № 2. С. 17-25.
2. Мак-Комас А. Дж. Скелетные мышцы (строение и функции). Киев: Олимпийская литература, 2001. 407 с.
3. Сапрыкин В.П., Турбин Д.А. Основы морфологической диагностики заболеваний скелетных мышц. М., 1997. 331 с.
4. Страфун С.С., Бруско А.Т. Профилактика и лечение местного гипертензивного ишемического синдрома // Ортопедія, травматологія і протезування. 1995. № 1. С. 33-37.
5. Численно-размерный состав мышечных волокон передней большеберцовой мышцы при регенерации пересеченного седалищного нерва собак в условиях нейтрального и дистракционного остеосинтеза / Н.А. Щудло, Г.Н. Филимонова, С.В. Панасенко, О.А. Виноградова // Гений ортопедии. 2007. № 3. С. 22-26.
6. Atrophy, but not necrosis, in rabbit skeletal muscle denervated for periods up to one year / Z. Ashley, H. Sutherland, H. Lanmüller, M.F. Russold, E. Unger, M. Bijak, W. Mayr, S. Boncompagni, F. Protasi, S. Salmons, J.C. Jarvis // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2007. Vol. 292, No 1. P. C440-C451.
7. Structural differentiation of skeletal muscle fibers in the absence of innervation in humans / S. Boncompagni, H. Kern, K. Rossini, C. Hofer, W. Mayr, U. Carraro, F. Protasi // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104, No 49. P. 19339-19344.
8. Borisov A.B, Huang S.K, Carlson B.M. Remodeling of the vascular bed and progressive loss of capillaries in denervated skeletal muscle // Anat. Rec. 2000. Vol. 258, No 3. P. 292-304.
9. Dubowitz V., Sewry C.A., Oldfors A. Muscle biopsy. A practical approach. Saunders Elsevier. Fourth edition. 2013. 572 p.
10. Functional, morphological and biomolecular assessment of posttraumatic neuro-muscular recovery in the rat forelimb model / S. Geuna, P. Tos, S. Raimondo, J.M. Lee, G. Gambarotta, S. Nicolino, M. Fornaro, I. Papalia, I. Perroteau, B. Battiston // Acta Neurochir. Suppl. 2007. Vol. 100. P. 173-177.
11. Hays A.P., Armbrustmacher V.W. Skeletal Muscle // Pathology / Eds. E. Rubin, J.L. Farber. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999. P. 1415-1440.
12. Heffner R.R., Schochet S.S.Jr. Skeletal Muscle // Anderson's Pathology. 10-th ed. St. Louis: Mosby, 1996. Vol. 2. P. 2653-2690.
13. Some observations on muscle biopsies before and after denervation. Histological and biochemical changes in human extensor hallucis and digitorum brevis muscles two weeks after denervation / J.P. Nicolai, H.J. ter Laak, A.M. Stadhouders, J.H. Veerkamp, M.E. Vossen // Eur. Surg. Res. 1983. Vol. 15, No 1. P. 45-56.
14. Denervation and reinnervation of adult skeletal muscle modulate mRNA expression of neuregulin-1 and ErbB receptors / S. Nicolino, A. Panetto, S. Raimondo, G. Gambarotta, M. Guzzini, M. Fornaro, B. Battiston, P. Tos, S. Geuna, I. Perroteau // Microsurgery. 2009. Vol. 29, No 6. P. 464-472.
15. Evaluation of morphological and functional regeneration of rat nerve-muscle units after temporary and permanent tubulization / M. Odaka, Y. Uchiyama, Y. Oka, T. Tamaki // Muscle Nerve. 2003. Vol. 28, No 2. P. 194-203.
16. Effects of short-term denervation and subsequent reinnervation on motor endplates and the soleus muscle in the rat / H. Sakakima, S. Kawamata, S. Kai, J. Ozawa, N. Matsuura // Arch. Histol. Cytol. 2000. Vol. 63, No 5. P. 495-506.
17. Schmalbruch H., al-Amood W.S., Lewis D.M. Morphology of long-term denervated rat soleus muscle and the effect of chronic electrical stimulation // J. Physiol. 1991. Vol. 441. P. 233-241.
18. Myofiber regeneration in a denervated human muscle 3.5 years after posttraumatic free flap reconstruction / R. Sferrazza, V. Vindigni, N. Adami, U. Carraro, F. Mazzoleni // Basic Appl. Myol. 2007. Vol. 17, No 3-4. P. 137-139.
19. Swash M., Schwartz M.S. Biopsy Pathology of Muscle. London: Chapman and Hall, 1984. 205 p.
20. Muscle magnetic resonance imaging of denervation and reinnervation: correlation with electrophysiology and histology / C. Wessig, M. Koltzenburg, K. Reiners, L. Solymosi, M. Bendszus // Exp. Neurol. 2004. Vol. 185, No 2. P. 254-261.

## REFERENCES

1. Патоморфологічні зміни скелетних м'язів та залежності деяких клінічних, електрофізіологічних та морфологічних показників у хворих з пошкодженнями нервів верхньої кінцівки [Morphological changes in skeletal muscles and the dependence of some clinical, electrophysiological, and morphological parameters in patients with the injuries of the upper limb nerves] / V.V. Grigorovskii, S.S. Strafun, O.G. Gaiko, V.V. Gaiovich, O.M. Blinova

// Ortop. Travmatol. Protez. 2011. N 2. S. 17-25.

2. Mak-Komas A.Dzh. Skeletnye myshitsy (stroenie i funktsii) [Skeletal muscles (structure and functions)]. Kiev: Olimpiiskaia literatura, 2001. 407 s.
3. Saprykin V.P., Turbin D.A. Osnovy morfologicheskoi diagnostiki zabolevaniy skeletnykh myshits [Basics of the morphological diagnosis of skeletal muscle diseases]. M., 1997. 331 s.
4. Strafun S.S., Brusko A.T. Profilaktika i lechenie mestnogo gipertenzivnogo ishemiicheskogo sindroma [Prevention and treatment of the local hypertensive ischemic syndrome] // Ortop. Travmatol. Protez. 1995. N 1. S. 33-37.
5. Chislenno-razmernyi sostav myshechnykh volokon perednei bol'shebertsovoi myshitsy pri regeneratsii peresechennogo sedalishchnogo nerva sobak v usloviakh neutral'nogo i distraktsionnogo osteosinteza [The numerical-and-sized composition of the muscular fibers of the anterior tibial muscle for regeneration of canine crossed sciatic nerve under the condition of neutral and distraction osteosynthesis] / N.A. Chtchoudlo, G.N. Filimonova, S.V. Panasenko, O.A. Vinogradova // Genij Ortop. 2007. N 3. S. 22-26.
6. Atrophy, but not necrosis, in rabbit skeletal muscle denervated for periods up to one year / Z. Ashley, H. Sutherland, H. Lanmüller, M.F. Russold, E. Unger, M. Bijak, W. Mayr, S. Boncompagni, F. Protasi, S. Salmons, J.C. Jarvis // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2007. Vol. 292, No 1. P. C440-C451.
7. Structural differentiation of skeletal muscle fibers in the absence of innervation in humans / S. Boncompagni, H. Kern, K. Rossini, C. Hofer, W. Mayr, U. Carraro, F. Protasi // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104, No 49. P. 19339-19344.
8. Borisov A.B., Huang S.K., Carlson B.M. Remodeling of the vascular bed and progressive loss of capillaries in denervated skeletal muscle // Anat. Rec. 2000. Vol. 258, No 3. P. 292-304.
9. Dubowitz V., Sewry C.A., Oldfors A. Muscle biopsy. A practical approach. Saunders Elsevier. Fourth edition. 2013. 572 p.
10. Functional, morphological and biomolecular assessment of posttraumatic neuro-muscular recovery in the rat forelimb model / S. Geuna, P. Tos, S. Raimondo, J.M. Lee, G. Gambarotta, S. Nicolino, M. Fornaro, I. Papalia, I. Perroteau, B. Battiston // Acta Neurochir. Suppl. 2007. Vol. 100. P. 173-177.
11. Hays A.P., Armbrustmacher V.W. Skeletal Muscle // Pathology / Eds. E. Rubin, J.L. Farber. 3-rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999. P. 1415-1440.
12. Heffner R.R., Schochet S.S.Jr. Skeletal Muscle // Anderson's Pathology. 10-th ed. St. Louis: Mosby, 1996. Vol. 2. P. 2653-2690.
13. Some observations on muscle biopsies before and after denervation. Histological and biochemical changes in human extensor hallucis and digitorum brevis muscles two weeks after denervation / J.P. Nicolai, H.J. ter Laak, A.M. Stadhouders, J.H. Veerkamp, M.E. Vossen // Eur. Surg. Res. 1983. Vol. 15, No 1. P. 45-56.
14. Denervation and reinnervation of adult skeletal muscle modulate mRNA expression of neuregulin-1 and ErbB receptors / S. Nicolino, A. Panetto, S. Raimondo, G. Gambarotta, M. Guzzini, M. Fornaro, B. Battiston, P. Tos, S. Geuna, I. Perroteau // Microsurgery. 2009. Vol. 29, No 6. P. 464-472.
15. Evaluation of morphological and functional regeneration of rat nerve-muscle units after temporary and permanent tubulization / M. Odaka, Y. Uchiyama, Y. Oka, T. Tamaki // Muscle Nerve. 2003. Vol. 28, No 2. P. 194-203.
16. Effects of short-term denervation and subsequent reinnervation on motor endplates and the soleus muscle in the rat / H. Sakakima, S. Kawamata, S. Kai, J. Ozawa, N. Matsuura // Arch. Histol. Cytol. 2000. Vol. 63, No 5. P. 495-506.
17. Schmalbruch H., al-Amood W.S., Lewis D.M. Morphology of long-term denervated rat soleus muscle and the effect of chronic electrical stimulation // J. Physiol. 1991. Vol. 441. P. 233-241.
18. Myofiber regeneration in a denervated human muscle 3.5 years after posttraumatic free flap reconstruction / R. Sferazza, V. Vindigni, N. Adami, U. Carraro, F. Mazzoleni // Basic Appl. Myol. 2007. Vol. 17, No 3-4. P. 137-139.
19. Swash M., Schwartz M.S. Biopsy Pathology of Muscle. London: Chapman and Hall, 1984. 205 p.
20. Muscle magnetic resonance imaging of denervation and reinnervation: correlation with electrophysiology and histology / C. Wessig, M. Koltzenburg, K. Reiners, L. Solymosi, M. Bendszus // Exp. Neurol. 2004. Vol. 185, No 2. P. 254-261.

Рукопись поступила 19.12.2013.

#### Сведения об авторах:

1. Григоровский Валерий Владимирович – ГУ "Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины", главный научный сотрудник отдела патоморфологии с экспериментально-биологической клиникой (виварием), врач-патологоанатом высшей категории, д. м. н., e-mail: val\_grigorov@bigmir.net.
2. Страфун Сергей Семенович – ГУ "Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины", руководитель отделения патологии верхней конечности и микрохирургии кисти, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины.
3. Гайко Оксана Георгиевна – ГУ "Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины", зав. отделом функциональной диагностики, к. м. н.
4. Гайович Василий Васильевич – ГУ "Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины", старший научный сотрудник отделения патологии верхней конечности и микрохирургии кисти, к. м. н.
5. Блинова Елена Николаевна – ГУ "Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины", старший научный сотрудник отдела патоморфологии с экспериментально-биологической клиникой (виварием), к. б. н.

#### About the authors

1. Grigorovskii Valerii Vladimirovich – SI "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the Ukraine National Academy of Medical Sciences", Department of Pathomorphology with an Experimental-and-biological Clinic (vivarium), a chief researcher, a pathologist of the highest category, Doctor of Medical Sciences, e-mail: val\_grigorov@bigmir.net.
2. Strafun Sergei Semenovich – SI "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the Ukraine National Academy of Medical Sciences", Head of the Department of the Upper Limb Pathology and the Hand Microsurgery, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist and Technologist of Ukraine.
3. Gaiko Oksana Georgievna – SI "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the Ukraine National Academy of Medical Sciences", Head of the Department of Functional Diagnostics, Candidate of Medical Sciences.
4. Gaiovich Vasili Vasil'evich – SI "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the Ukraine National Academy of Medical Sciences", Department of the Upper Limb Pathology and the Hand Microsurgery, a senior researcher, Candidate of Medical Sciences.
5. Blinova Elena Nikolaevna – SI "Institute of Traumatology and Orthopaedics of the Ukraine National Academy of Medical Sciences", Department of Pathomorphology with an Experimental-and-biological Clinic (vivarium), a senior researcher, Candidate of Biological Sciences.