

УДК 616.329-002-071-072-073-08

Г.Е.Уразова, Ю.С.Ландышев, С.С.Целуйко, Н.П.Красавина

**ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ МЫШЦЫ***ГОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия***РЕЗЮМЕ**

Проведено комплексное исследование морфофункционального состояния диафрагмальной мышцы у больных бронхиальной астмой и в эксперименте на белых крысах. При развитии дыхательной недостаточности наблюдается перестройка мышечных волокон диафрагмы. Диафрагмальная мышца вследствие гиперфункции проходит 3 стадии гипертрофии: обратимой гипертрофии, необратимой гипертрофии, декомпенсации. Гипертрофия, являясь физиологической, приспособленческой реакцией, тем не менее, ведет к дистрофическим явлениям и склерозу, что является проявлением утомления респираторной мускулатуры.

SUMMARYG.E.Urazova, Yu.S.Landyshev, S.S.Tseluiko,
N.P.Krasavina**INFLUENCE OF CHRONIC RESPIRATORY
INSUFFICIENCY ON MORFOFUNCTIONAL
CONDITION OF THE DIAPHRAGM MUSCLE**

Complex research of morfofunctional conditions of diaphragm muscles at patients with a bronchial asthma and in experiment on white rats is lead. At development of respiratory insufficiency the reorganization of muscular fibres of a diaphragm is observed. Diaphragm muscle owing to hyperfunction passes 3 stages of a hypertrophy: a convertible hypertrophy, an irreversible hypertrophy, decompensation. The hypertrophy, being physiological, timeserving reaction, nevertheless, conducts to the dystrophic phenomena and a sclerosis that is display of exhaustion of respiratory muscles.

В условиях сформировавшейся стойкой эмфиземы создаются неблагоприятные условия деятельности дыхательной мускулатуры [4]. Утомлению диафрагмальной мышцы способствуют: повышенное механическое сопротивление легочной ткани и дыхательных путей, уплощение и низкое стояние куполов диафрагмы за счет эмфиземы легких, гипервентиляция с уменьшением времени отдыха респираторной мускулатуры, повышение «кислородной цены» дыхания, несоответствие между выполняемой диафрагмой работой и ее кровоснабжением, которое при нагрузках снижается [1, 2].

Цель работы – изучить влияние хронической гипоксии на морфофункциональное состояние диафрагмальной мышцы у больных бронхиальной астмой (БА) и в эксперименте на белых крысах.

Материалы и методы исследования

Обследовано 47 больных БА с различной степе-

нью тяжести в стадии обострения, находившихся на стационарном лечении. 1 группу составили 12 пациентов БА с легкой степенью тяжести. 2 группа состояла из 19 больных БА со среднетяжелой степенью тяжести. В 3 группу вошли 16 пациентов с тяжелым течением БА.

При поступлении в стационар всем больным было проведено обследование функции внешнего дыхания (ФВД) при помощи спироанализатора «Fucuda» (Япония) по общепринятой методике и включала спирометрию, компьютерный анализ петли «поток-объем» с соблюдением рекомендаций по проведению и интерпретации результатов исследования. Для оценки регионарного вентиляционного статуса использовалась методика РДМ в модификации А.В.Леншина с помощью аппарата «Денсиграф-2», созданного и апробированного на базе диагностического центра Амурской областной клинической больницы совместно с инженерным товариществом «Эллин» г. Владивостока [5]. В работе анализировались показатели амплитуд в процентах от должных величин, отображающие: Асум%Д – суммарную вентиляцию; А1%, А2%, А3%, А4%, А5%, А6%Д – вентиляцию по зонам верхним, средним и нижним. Для изучения функционального состояния диафрагмы применялся метод чрескожной стимуляционной электромиографии диафрагмы (сЭМГд) по методу N.Davis-R.Shaw в модификации. Исследования проводились с помощью микропроцессорного электромиографа «Neuropack-2» МЕВ-7102К фирмы «Nihon Kohden» (Япония).

Экспериментальную группу составили 24 белых крысы, мужского пола массой 150-230 г.

Для создания условий хронической дыхательной недостаточности, использовалась камера (рац. предл. №1393 от 04.04.2003 г., г. Благовещенск), в которой искусственно создавались условия разреженного воздуха. Морфологическому исследованию подвергалась диафрагма в зоне ее свода и ее цилиндрической части с последующей окраской. Гематоксилин Бемера-эозин и азур II-эозин применяли для общеморфологической характеристики; волокнистые структуры соединительной ткани изучали после окраски по методу ван Гизону; нейтральные полисахариды выявляли ШИК-реакцией по Мак-Манусу с контрольной обработкой срезов альфа-амилазой. Активность реакции на ШИК-позитивные вещества оценивались после соответствующей окраски, полуколичественно в условных единицах (баллах), в зависимости от интенсивности окраски.

Результаты исследования

При изучении функции внешнего дыхания методом спирографии у больных БА 1, 2, и 3 групп, было

выявлено уменьшение всех вентиляционных параметров по мере прогрессирования заболевания (табл. 1) Уменьшение данных показателей, а прежде всего, жизненной емкости легких (ЖЕЛ), необходимо рассматривать как результат снижения эластичной функции легких и функциональной способности диафрагмальной мышцы, которая, являясь основной инспираторной мышцей, осуществляет практически весь объем легочной вентиляции в покое и 2/3 ЖЕЛ [1, 2, 3, 4].

Показатели спирографии в 1 группе практически не отличались от показателей ФВД контрольной группы людей. Однако при изучении зональной вентиляции легких у данных больных были выявлены нарушения (табл. 2). Коэффициент вариации между вентиляционными показателями ЖЕЛ и Асум%Д составил 3,5 и 3,29%, соответственно. Это свидетельствует о том, что воспроизводимость ЖЕЛ спирографическим способом ниже, чем при РДМ. Иначе выглядели спирографические показатели у пациентов 2 группы. При вычислении критерия Фишера, наиболее изменились показатели объем форсированного выдоха (ОФВ₁), ПОСвыд., МОС₇₅ – $F=1,8$ ($p<0,05$) по сравнению с 1 группой. У больных с тяжелой БА в сравнении с легкой степенью тяжести – $F=2,3$ ($p<0,01$) среди показателей МОС₂₅, МОС₇₅, а у ОФВ₁ и ПОСвыд., критерий Фишера составил – $F=1,8$ ($p<0,05$). Наиболее достоверными явились изменения показателей зональной вентиляции, где сохранилось перераспределение вентиляции в верхние зоны с равновесием между верхними и нижними по мере прогрессирования дыхательной недостаточности, как указывали ранее в своих работах В.Л.Литкова и Ю.Б.

Ремизов. Это связано с включением в газообмен резервных зон Веста. Наибольшее снижение вентиляционных показателей наблюдалось в средних зонах. При изучении вентиляционной функции легких у больных БА тяжелого течения отмечается перераспределение вентиляции в верхние зоны с практическим равновесием вентиляции между верхними и нижними по мере прогрессирования заболевания. Возрастающее эластическое сопротивление увеличивает нагрузку на диафрагмальную мышцу. Наибольшие изменения РДМ параметров наблюдалось у больных с тяжелой формой БА по сравнению с 1 группой больных, где $F=1,8$ ($p<0,05$) в Асум%Д, А₂%Д, А₅%Д.

При исследовании функционального состояния диафрагмы использовался метод сЭМГд. Наиболее информативными показателями функционального состояния диафрагмы являются: амплитуда, длительность и площадь М-ответа. Именно увеличение амплитуды, площади и уменьшение длительности М-ответа свидетельствуют о нарастании утомления диафрагмальной мышцы, которые находятся в прямой зависимости от степени дыхательной недостаточности (табл. 3). Нами выявлена корреляционная связь между показателями длительности негативной фазы (ДНФ), длительности вызванного потенциала (ДВП) и Асум%Д, с коэффициентом корреляции Спирмена $r=1,0$ ($p<0,01$). В результате прогрессирования дыхательной недостаточности, в условиях сформировавшейся стойкой эмфиземы легких, создаются неблагоприятные условия деятельности диафрагмальной мышцы, которые проявляются ее уплощением, уменьшением радиуса ее кривизны,

Таблица 1

Средние показатели ФВД по данным спирографии у больных БА

Показатели	1 группа, n=12	2 группа, n=19	3 группа, n=16
ЖЕЛ	82,8±2,9	63,96±1,92 ***	53,84±2,64 (**)
ФЖЕЛ	81,72±3,42	52,07±2,72***	48,09±1,94
ОФВ ₁	85,48±2,68	47,26±0,84***	44,28±2,02
ИВТ	94,26±3,01	67,24±3,93***	60,24±0,86
ПОСвыд.	61,09±2,36	35,48±2,73***	32,08±1,63
МОС ₂₅	52,72±2,91	33,76±2,43***	22,64±2,04 (**)
МОС ₅₀	53,82±4,28	35,24±2,06***	20,48±2,64 (***)
МОС ₇₅	64,36±3,82	36,28±3,03***	27,78±0,96 (*)

Примечание: *, **, *** – достоверность отличия с 1 группой; (*), (**), (***) – достоверность со 2 группой. Здесь и далее *** – $p<0,001$, ** – $p<0,01$, * – $p<0,05$.

Таблица 2

Средние показатели РДМ у больных БА

Показатели РДМ	1 группа, n=12	2 группа, n=19	3 группа, n=16
Асум%Д	71,81±2,36	48,84±2,3***	40,22±3,27 (*)
А1%Д	71,82±3,27	46,42±1,52***	48,77±3,18
А2%Д	67,43±3,0	43,28±2,02***	37,77±2,64
А3%Д	66,63±3,36	41,91±1,82***	39,55±3,64
А4%Д	66,82±2,36	42,92±2,08***	39,64±4,27
А5%Д	74,42±2,64	52,21±3,28***	40,44±4,9 (*)
А6%Д	75,63±2,64	51,04±2,41***	44,63±2,02 (*)

укорочением волокон других инспираторных мышц, что ведет к асинхронной, неэффективной работе респираторного мышечного аппарата. Следствием этого является изменения вентиляционной функции легких. Коэффициент корреляции Спирмена между временным параметром сЭМГд – амплитуды негативной фазы (АНФ), и вентиляционными показателями ЖЕЛ, Асум%Д составил $r=0,9$ ($p<0,05$).

В связи с тем, что диафрагма, как и другие мышцы, работает в основном за счет энергии, образующейся при окислении продуктов распада углеводов и ряда других субстратов тканевого дыхания, поэтому в условиях хронической гипоксии, с уменьшением притока крови к работающей мышце вследствие гипоксемии, повышается значение анаэробного метаболизма, который вызывает значительный рост продукции лактата [4, 7, 8]. При исследовании кислотно-щелочного состояния (КЩС) крови у экспериментальной группы животных отмечался метаболический ацидоз, с выраженными явлениями гипоксемии и гиперкапнии. Уровень показателей парциального давления кислорода и углекислого газа изменился с высокой степенью достоверности ($p<0,001$), по сравнению с контрольной группой (табл. 4).

Морфологически у экспериментальных животных наблюдалась тенденция к обособленности мышечного волокна в условиях дыхательной недостаточности, появлению мелких волокон, уменьшению количество основных – средних волокон за счет роста больших и малых по сравнению с интактными животными (рис. 1, 2). Во всех наблюдениях при световой микроскопии выявлена неравномерная толщина мышечных волокон с преобладанием гипертрофии. Мы обнаружили в мышечных волокнах при ДН явления дистрофии: фрагментацию, исчезновение поперечной исчерченности, снижение ШИК-позитивных веществ, лейкоци-

тарную инфильтрацию. Также наблюдались и явления атрофии: небольшие очаги миолиза и замещение мышечных волокон соединительной тканью. В участках разрушения мышечных волокон обнаруживались пучки коллагеновых волокон с нарастанием их количества в зонах значительного повреждения мышечной ткани. Максимально усиленный анаэробный метаболизм не способен длительно защищать поврежденные гипоксией мышечные волокна, и величина энергетического заряда свидетельствует о распаде макроэргов и резком снижении содержания АТФ, истощения запасов гликогена; происходит повышение концентрации гликозаминогликанов в стенке кровеносных сосудов, что обуславливает их повышенную проницаемость и отек межтучной ткани органа.

У больных с ХОБЛ достоверно изменяются свойства диафрагмы при ультразвуковом исследовании, что указывалось многими авторами [3, 6, 7]. Она утолщается, а ее экскурсия при форсированном дыхании снижается. Это связано с ее рабочей гипертрофией, отеком и наличием контрактур отдельных мышечных волокон, что является проявлением синдрома утомления респираторной мускулатуры. Нами установлена достоверная корреляционная связь между количеством мышечных волокон на единицу площади в исследуемых препаратах диафрагмы у экспериментальных животных и показателями сЭМГд – ВП, ДНФ, ДВП, АНФ, с коэффициентом Спирмена $r=1,0$ ($p<0,01$). Таким образом, диафрагмальная мышца вследствие гиперфункции проходит 3 стадии гипертрофии: обратимой гипертрофии, необратимой гипертрофии, декомпенсации. Гипертрофия, являясь физиологической, приспособленческой реакцией, тем не менее, ведет к дистрофическим явлениям и склерозу, что хорошо было видно при исследовании диафрагмы у экспериментальных животных.

Таблица 3

Средние показатели сЭМГд у больных БА

Показатели сЭМГд	1 группа, n=12	2 группа, n=19	3 группа, n=16
ВП	$5,86 \pm 1,01$ $5,06 \pm 0,42$	$5,96 \pm 0,64$ $5,83 \pm 0,98$	$5,2 \pm 0,32^{***}$ $5,31 \pm 0,56$
ДНФ	$17,21 \pm 1,01$ $15,58 \pm 1,8$	$16,32 \pm 0,86$ $15,94 \pm 0,96$	$14,5 \pm 0,7^{***} (*)$ $14,3 \pm 0,4^{***}$
ДВП	$44,86 \pm 1,2^*$ $41,72 \pm 1,14$	$39,74 \pm 1,64^*$ $37,46 \pm 0,74^{**}$	$37,1 \pm 1,2^{***}$ $35,1 \pm 2,0^{***} (*)$
АНФ	$186,1 \pm 13,01$ $223,2 \pm 20,92$	$201,18 \pm 14,82$ $236,76 \pm 19,96$	$223,1 \pm 13,9$ $248,3 \pm 20,9$

Примечание: в числителе – правый купол диафрагмы, в знаменателе – левый; *, **, *** – достоверность с здоровыми людьми, (*) – достоверность с 1 группой.

Таблица 4

Показатели газов крови у экспериментальных животных

Показатели газов крови, кПа	Интактная группа, n=12	Экспериментальная группа, n=12
pCO ₂	$4,35 \pm 0,38$	$5,89 \pm 1,16$; $p<0,01$
pO ₂	$11,54 \pm 2,99$	$5,6 \pm 0,8$; $p<0,001$

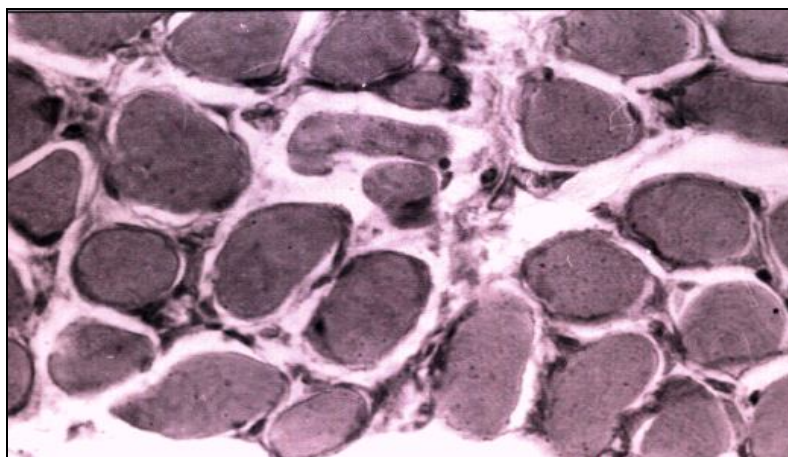


Рис. 1. Диафрагма интактной крысы. Поперечный срез. Окраска: гематоксилином Бемера эозином. Увеличение $\times 560$.

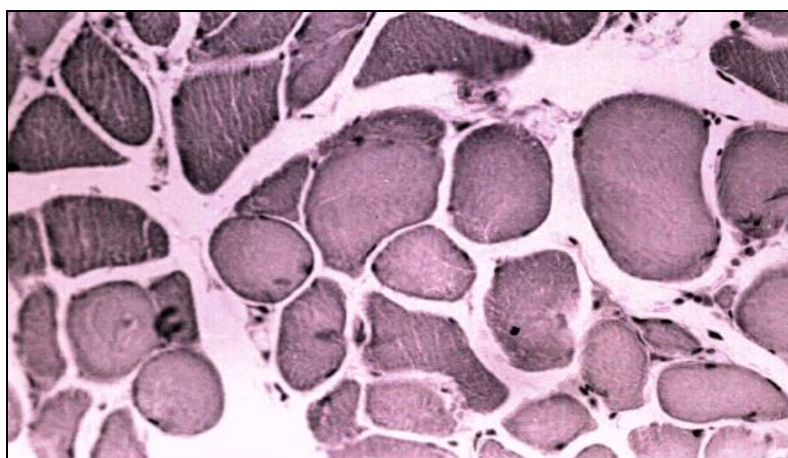


Рис. 2. Диафрагма при ДН. Поперечный срез. Окраска: гематоксилином Бемера эозином. Увеличение $\times 560$.

Выводы

1. Комплексное исследование диафрагмы у больных БА позволяет выявить закономерные изменения морфофункционального состояния диафрагмы первоначально в виде гипертрофии и увеличения толщины диафрагмы, уменьшения ее экскурсии, с постепенным развитием при прогрессировании дыхательной недостаточности дистрофии и склерозирования соединительной тканью.

2. При моделировании дыхательной недостаточности в эксперименте установлено, что в диафрагме происходят дистрофические изменения – фрагментация и перестройка структуры мышечных волокон, отек межмышечной ткани, а также атрофические процессы – миолиз и появление на месте разрушенных мышечных волокон соединительной ткани. Степень выраженности морфологических изменений диафрагмы соответствует тяжести дыхательной недостаточности, что подтверждается биохимическими методами исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Проблема утомления дыхательных мышц [Текст]/Н.П.Александрова//Физиол. жур. СССР.-1992.-Т.78, №10.-С.1-14.

2. Механизмы утомления респираторной мускулатуры [Текст]/А.А.Бичев, А.Г.Чучалин// Пульмонология.-1992.-№4.-С.82-89.

3. Изменения ультраструктуры мышечных волокон диафрагмы при физических нагрузках (морфометрический анализ) [Текст]/И.И.Бузуева, Е.Е.Филишкина, М.Д.Шмерлинг//Архив анат., гистол., эмбриол.-1986.-№6.-С.45-52.

4. Хроническая гипоксия [Текст]/В.И.Войткевич.-Л., 1979.-190 с.

5. Опыт использования зонального рентгеноденситометра «Денсиграф-2» для оценки регионарной вентиляции легких [Текст]/А.В. Леншин, С.С.Вознесенский//Материалы Дальневосточной науч.-практ. конф., посвященной столетию открытия рентгеновских лучей.-Владивосток, 1995.-С.87-90.

6. Morphometric evolution of muscle fiber types in different skeletal muscles of rats [Text]/E.E.Calore, P.Fratini//J. Submicrosc. Cytol. Pathol.-2002.-Vol.34, №4.-P.403-407.

7. Chronic hypoxia induces prolonged angiogenesis in skeletal muscles of rat [Text]/D.Deveci, J.M.Marshall, S.Egginton//Exp. Physiol.-2002.-Vol.87, №3.-P.287-291.

Поступила 29.06.2006