

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ ПРИ ИНФЕКЦИОННО-АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОМИОПАТИИ

М.М. Одинак¹, П.В. Загрядский¹, Л.С. Онищенко¹, Н.Г. Бабаевская²

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена,
Санкт-Петербург, Россия

COMPARATIVE STUDY OF ULTRASTUCTURAL CHANGES AT INFECTIOUS ALLERGIC POLYNEUROPATHY AND MITOCHONDRIAL ENCEPHALOMYOPATHY

M.M. Odinak¹, P.V. Zagryadsky¹, L.S. Onishchenko¹, N.G. Babaevskaya²

¹ Military Medical Academy S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

² Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2012

Электронно-микроскопическое исследование биоптатов скелетных мышц пациентов с инфекционно-аллергической полиневропатией и митохондриальной энцефаломиопатией показало, что при обоих заболеваниях имеют место значительные и полиморфные ультраструктурные нарушения миоцитов, в особенности митохондрий, но дезорганизация мышечной ткани при полиневропатии отличалась от таковой при митохондриальной энцефаломиопатии, для которой наиболее характерны были плейокония и мегакония митохондрий.

Ключевые слова: инфекционно-аллергическая полиневропатия, митохондриальная энцефаломиопатия, миолиз, мегакония и плейокония митохондрий, электронная микроскопия.

Electron microscope research of patients muscle biopsy material with infectious allergic polyneuropathy and mitochondrial encephalomyopathy has showed that there were an expressed and polymorphic changes of muscle cells and especially mitochondria at both diseases but muscular tissue disorganization at polyneuropathy differed from that at mitochondrial encephalomyopathy for which the most characteristic type of pathological changes were mitochondrial pleoconiya and megaconiya.

Key words: infectious allergic polyneuropathy, mitochondrial encephalomyopathy, myolysis, mitochondrial megaconiya and pleoconiya, electron microscopy.

Мышечные сокращения, по образному выражению И.М. Сеченова, «отражают все многообразие внешних проявлений мозговой деятельности» [1]. Нервно-мышечные заболевания – весьма многочисленная группа среди заболеваний нервной системы и их распространенность в популяции в зависимости от формы составляет 1–6 на 100 тыс. населения [2, 3].

В настоящее время, благодаря современным методам исследования – генетическим, гистологическим, гистохимическим, биохимическим, электромиографическим [4–6] – сформировалось новое представление о митохондриальных энцефаломиопатиях и инфекционно-аллергических полиневропатиях [7]. В последние годы нейрохирурги и неврологи стали широко применять не только гистологические методы исследования биопсий нервов и мышц,

но и электронную микроскопию [8]. Однако и сегодня остаются нераскрытыми некоторые стороны патогенеза этих заболеваний, морфология и механизм изменений изучены недостаточно и не всегда удаётся установить их нозологическую принадлежность [4, 9]. Это обусловлено тем, что биопсия мышц проводится обычно на стадии выраженных клинических проявлений, когда гистологическая картина уже отражает сложный результат взаимодействия деструктивных и компенсаторно-приспособительных реакций [10]. Целью настоящей работы явилось изучение морфологических особенностей протекания процессов в скелетной мышечной ткани при инфекционно-аллергических полиневропатиях и митохондриальных энцефаломиопатиях с применением электронной микроскопии и сравнение обнаруженных изменений.

Материал и методы исследования

Для морфологического исследования под местным наркозом были взяты биоптаты из надостной, икроножной и дельтовидной мышц у 5 пациентов с инфекционно-аллергической полиневропатией и у 6 – с митохондриальной энцефаломиопатией, находившихся на лечении в клинике нервных болезней Военно-медицинской академии.

Для электронно-микроскопического исследования материал готовили по стандартным для электронной микроскопии методикам [11]. Предварительную оценку материала проводили на полутонких срезах толщиной 1 мкм, окрашенных толудиновым синим по методу Ниссля. Ультратонкие срезы толщиной до 50 нм контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу и исследовали в электронном микроскопе LEO-910 при увеличении от 5 до 31 тыс. Полученные электронограммы сканировали и описывали с применением компьютера.

Результаты и их обсуждение

Электронно-микроскопическое исследование биоптатов различных мышц при инфекционно-аллергических полиневропатиях и при митохондриальных энцефаломиопатиях выявило отчетливые ультраструктурные изменения, имевшие как сходство, так и различия. Так, при обоих заболеваниях вблизи сарколеммы встречались прозрачные вакуоли неправиль-

ной формы, а также липофусциновые включения, что свидетельствовало о «зашлакованности» мышц и затруднении выполнения ими сократительной функции. Во всех случаях была нарушена поперечная исчерченность мышечных волокон, обнаруживались участки продольного расщепления миофибрилл и очаговый миолиз. В участках миолиза находились прозрачные вакуоли, крупные липидные включения различной электронной плотности, митохондрии с измененной структурой и скопления гликогена неправильной формы. Митохондрии нередко имели плохо различимый матрикс, образовывали контакты друг с другом, с липидными каплями, с Z-дисками или замещали Z-диски, которые при инфекционно-аллергических полиневропатиях в ряде случаев принимали вид «четок бус» (рис. 1А, Б).

Различие ультраструктурной патологии этих двух заболеваний отмечалось, главным образом, в строении митохондрий, нервно-мышечных синапсов и микроциркуляторного русла. Так, при митохондриальных энцефаломиопатиях наблюдались фокальная плеиокония (увеличение количества) (рис. 2А, Б) и мегакония (увеличение размеров) (рис. 2В) митохондрий. Митохондрии при обоих заболеваниях были вакуолизированными либо плотными, но при митохондриальных энцефаломиопатиях вакуолизированные митохондрии не содержали включений как при инфекционно-аллергических полиневропатиях.

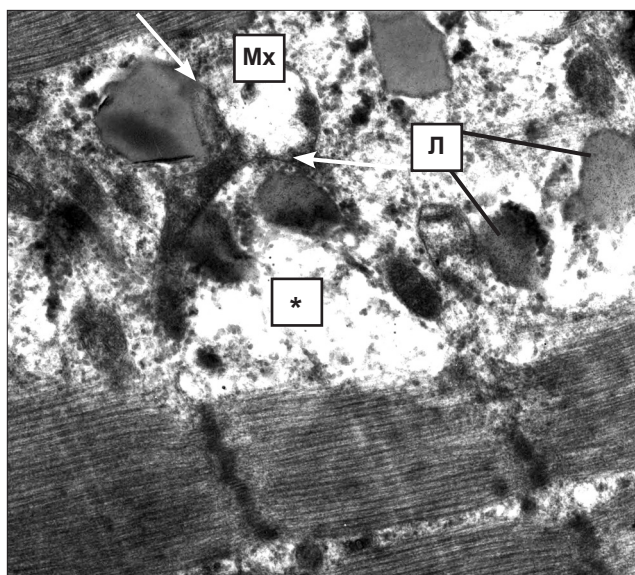
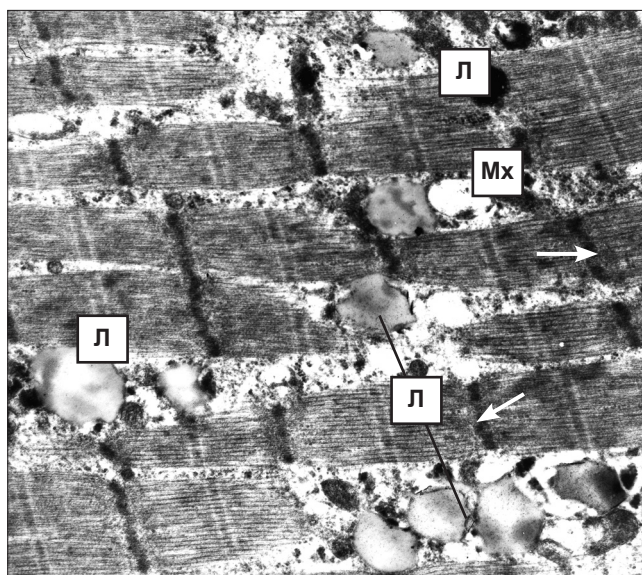
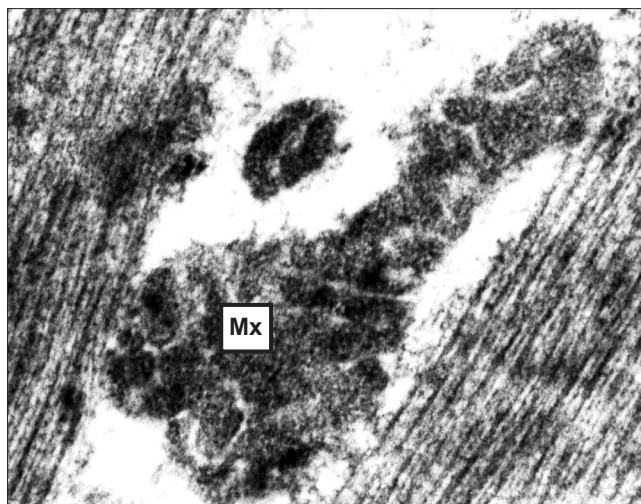
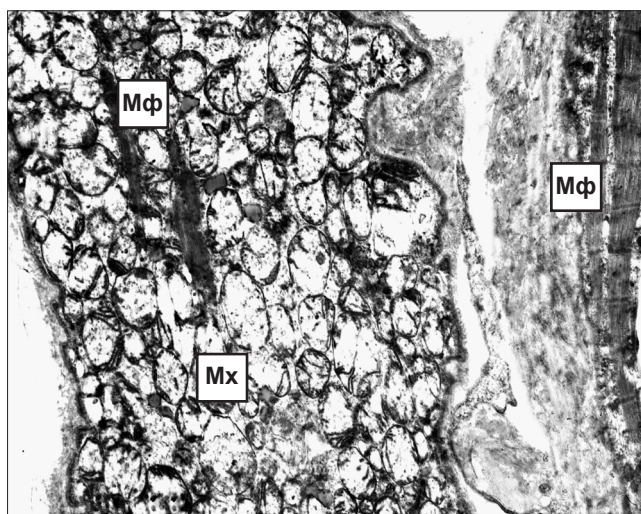
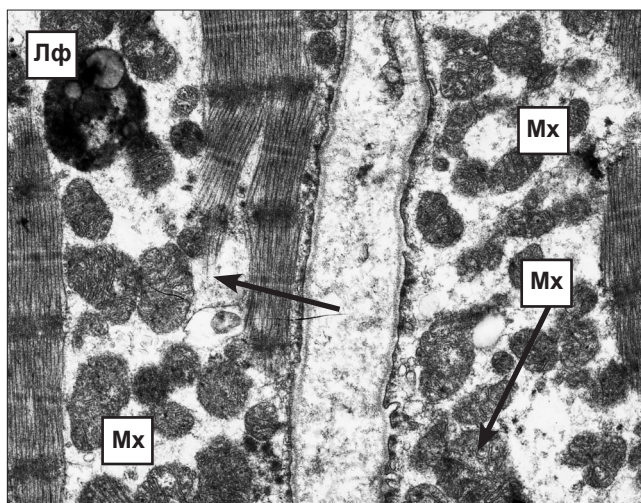


Рис. 1. Мышцы при инфекционно-аллергической полиневропатии:

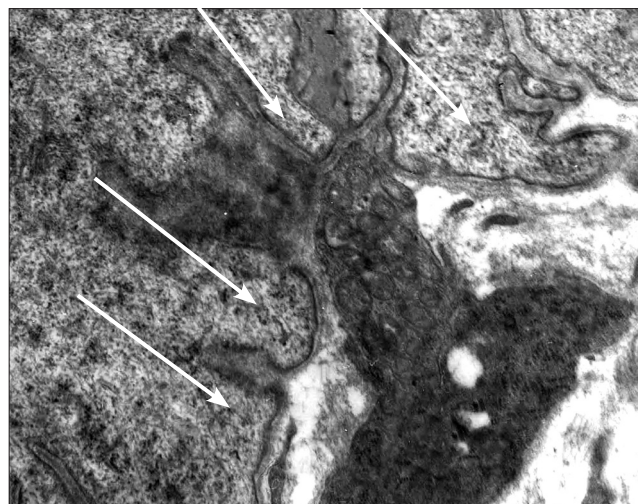
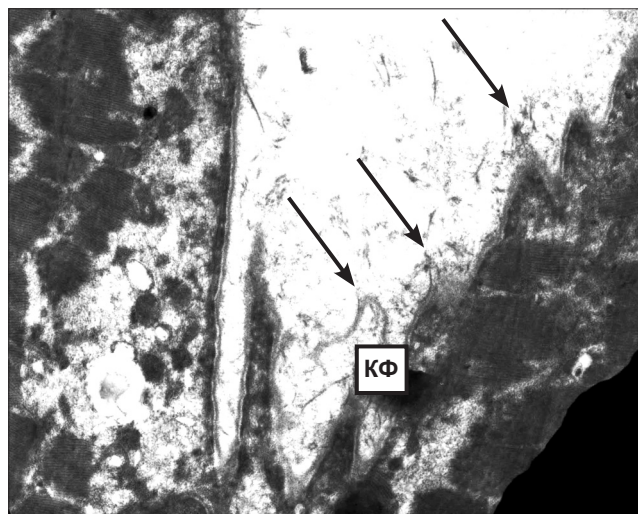
А — левая надостная с участками миолиза, Z-дисками в виде «четок» (стрелки), с вакуолизированными митохондриями (Мх) и липидами (Л), $\times 12500$;

Б — участок икроножной мышцы с участками миолиза, стрелки — контакт вакуолизированной митохондрии (Мх) с липидными каплями (Л), $\times 20000$

**Рис. 2.**

- А – участок дельтовидной мышцы при митохондриальной энцефаломиопатии, миолиз (стрелка), фокальная плеयोкония митохондрий (Мх) с умеренно нарушенной структурой (под сарколеммой) и крупное липофусциновое включение (Лф), $\times 10000$;
 Б – левая надостная мышца, плейокония митохондрий с разрушенными кристами и матриксом (Мх), Мф – миофибриллы, $\times 8000$;
 В – участок икроножной мышцы, крупная митохондрия (Мх) в форме ракетки, $\times 31000$

При инфекционно-аллергических полиневропатиях в постсинаптической части нервно-мышечного синапса миофибриллы часто не имели нормальной структуры, встречались участки их миолиза и расщепления. Вблизи складки наблюдалось разрастание соединительной ткани, а нервное волокно, как правило, отсутствовало (рис. 3А). При митохондриальных энцефаломиопатиях постсинаптическая часть нервно-мышечного синапса имела типичное строение, но в ней часто отсутствовали митохондрии (рис. 3Б).

**Рис. 3.**

- А – постсинаптическая часть нервно-мышечного синапса при инфекционно-аллергической полиневропатии со складками, «опушенными» коллагеном (КФ, стрелки), $\times 8000$;
 Б – постсинаптическая часть нервно-мышечного синапса при митохондриальной энцефаломиопатии, не содержащая митохондрий (стрелки), $\times 16000$.
 Подробности в тексте

В капиллярах при инфекционно-аллергических полиневропатиях нередко встречался некроз эндотелиоцитов при выраженной вакуолизации (блеббинге) их цитоплазмы. Наблюдалось также скопление коллагеновых фибрилл вокруг стенки сосуда, что говорило о наличии воспаления. При митохондриальных энцефаломиопатиях просвет капилляров, как правило, был прозрачным и в них также отмечались признаки умеренного воспаления, но лишь в виде набухания эндотелиоцитов и базальных пластинок.

Электронно-микроскопическое исследование биоптатов мышц показало, что при митохондриальных энцефаломиопатиях, как и при инфекционно-аллергических полиневропатиях, происходят значительные и полиморфные изменения структуры мышечной ткани, при этом на первый план выходили изменения митохондрий, аналогичные описанным другими авторами [2, 12, 13]. Так, в большинстве случаев было резко увеличено число митохондрий (плеиокония) с признаками выраженной деструкции, особенно в субсарколеммной зоне мышц. Они имели гипертрофированные кристы либо были вакуолизированы. В ряде случаев при митохондриальных энцефаломиопатиях наблюдалось значительное увеличение размеров (мегакония) митохондрий. Все это можно считать признаком гипоксии мышечной клетки [2, 5, 8, 12, 14]. Эти изменения часто сопровождались выраженным истончением, либо снижением плотности миофибрилл, расщеплением и дезорганизацией миофибриллярных пучков, очаговым и обширным миолизом, перераспределением гликогена, смещением и деформацией Z-дисков. Аналогичные нарушения отмечали при изучении патологии мышц и другие исследователи [8, 15]. Обнаруженные изменения в строении нервно-мышечных синапсов при митохондриальных энцефаломиопатиях согласуются с данными других исследований этого заболевания [16] и описаны нами ранее при наследственном нервно-мышечном заболевании [17]. В капиллярах при обоих заболеваниях отмечались признаки умеренного воспаления.

Отчетливые и повсеместные ультраструктурные нарушения мышечных клеток при инфекционно-аллергических полиневропатиях проявлялись обширными участками миолиза и исчезновением миофибрилл, скоплением вакуолизированных митохондрий в области Z-дисков, набуханием митохондрий вследствие потери матрикса и крист и полиморфной структуре липидных включений, а в некоторых участ-

ках саркоплазмы миоцитов наблюдалось полное отсутствие органоидов. Ранее нами было показано, что такие изменения могут быть одним из первых признаков повреждения клетки [17]. Картины выраженного миолиза с деструкцией миофибрилл, их фрагментацией и нарушением исчерченности либо дезорганизацией типичной ориентации миофибрилл с их диффузным расположением в ряде мышечных клеток центральное расположение ядер миоцитов согласуются с другими патоморфологическими исследованиями мышц [18]. Кроме нарушения структуры Z-дисков в виде их фрагментации и исчезновения, которые также находили и другие авторы [8], нами было установлено превращение Z-дисков в «четки». Обнаружение липофусциновых включений указывает на «зашлакованность» мышц, что может затруднять их нормальное функционирование.

Нарушение структуры нервно-мышечных синапсов, по нашему мнению, – важнейший и необходимый показатель, подтверждающий клинический диагноз любого нервно-мышечного заболевания, но его, к сожалению, редко используют другие исследователи. У наших пациентов при обоих заболеваниях в постсинаптической части нервно-мышечного синапса миофибриллы часто не имели нормальной структуры, встречался их лизис и расщепление, митохондрии отсутствовали или были изменены. Вблизи синаптических складок наблюдалось разрастание соединительной ткани, а нервное волокно, как правило, отсутствовало. Изменения нервно-мышечных синапсов при инфекционно-аллергических полиневропатиях и отсутствие органоидов в них описаны также в ранее проведенных исследованиях [19]. При митохондриальных энцефаломиопатиях нервно-мышечные синапсы в редких случаях были полностью сохранными, а при инфекционно-аллергических полиневропатиях синапсы с сохранной структурой не встречались.

На основании полученных при электронно-микроскопическом исследовании данных можно сделать следующие выводы. Оба заболевания сопровождаются морфофункциональными изменениями мышечной ткани и, прежде всего, выраженным нарушением ее общей структуры, то есть нарушением поперечной исчерченности. Как при инфекционно-аллергических полиневропатиях, так и при митохондриальных энцефаломиопатиях митохондрии имеют различные размеры и форму: нормальную овальную, змеевидную, а также форму «сапога» и «ракетки».

В то же время при митохондриальных энцефаломиопатиях обнаружены особые изменения митохондрий в виде мегаконии (увеличение размеров) и плейоконии (увеличение количества митохондрий), что патогномично именно для этого заболевания [2]. Нарушение структуры митохондрий при обоих заболеваниях свидетельствует о снижении энергетической функции мышц.

В проблеме митохондриальных энцефаломиопатий и инфекционно-аллергических полиневропатий остается много вопросов, что отражается на эффективности клинической диагностики и, как показало выполненное нами электронно-микроскопическое исследование, оно важно потому, что именно его результаты представляют наиболее полные доказательства изменения ультраструктурной организации мышц, строения капилляров и нервно-мышечных синапсов на ранней стадии их поражения, вследствие чего в спорных случаях являются весьма ценными как для подтверждения клинического диагноза, так и для дифференциальной диагностики инфекционно-аллергических полиневропатий и митохондриальных энцефаломиопатий.

Литература

1. Шмерлинг, М.Д. Скелетная мышца. Структурно-функциональные аспекты адаптации / М.Д. Шмерлинг [и др.]. – Новосибирск : Наука – 1991. – 121 с.
2. Гехт, Б.М. Нервно-мышечные болезни / Б.М. Гехт [и др.]. – М. : Медицина, 1982. – 350 с.
3. Клиническая неврология с основами медико-социальной экспертизы : руководство для врачей. – СПб. : Золотой век, 1998. – 594 с.
4. Левин, О.С. Полиневропатии / О.С. Левин. – М. : Мед. информ. агенство, 2005– 496 с.
5. Поздняков, О.М. Митохондриальные цитопатии / О.М. Поздняков [и др.] // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – № 2. – С. 64–69.
6. Сайкова, Л.А. Современные методы диагностики и лечения нервно-мышечных заболеваний / Л.А. Сайкова, Н.М. Жулев. – СПб. : МАПО, 1997. – С. 28.
7. Larsson, N.G. Mitochondrial myopathies / N.G. Larsson, A. Oldfors // Acta Physiol. Scand. – 2001 – Vol. 171 – P. 385–393.
8. Непомнящих, Л.М. Морфогенез метаболических повреждений скелетных мышц / Л.М. Непомнящих, М.А. Бакарев. – М. : Изд-во РАМН, 2005. – 352 с.
9. Сукерник, Р.И. Митохондриальный геном и митохондриальные болезни человека / Р.И. Сукерник [и др.]. – М. : Медицина, 2005.
10. DiMauro, S. Mitochondria in neuromuscular disorders / S. DiMauro [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 1998. – Vol. 1366 – P. 199–210.
11. Миронов, А.А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине / А.А. Миронов [и др.]. – СПб. : Наука, 1995. – 285 с.
12. Онищенко, Л.С. Митохондриоэнцефалопатия / Л.С. Онищенко // Биохимические и морфологические основы метаболической терапии нервных болезней : сб. статей. – СПб. : РИФ «Роза мира» – 2007. – С. 12–26.
13. Влодавец, Д.В. Клиническое значение митохондриальных изменений, обоснование применения энерготропной терапии и оценка ее эффективности при врожденных миопатиях у детей : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Д.В. Влодавец. – М., 2009. – 26 с.
14. Леонтьева, И.В. Кардиомиопатии при первичной митохондриальной патологии / И.В. Леонтьева // Лечащий врач. – 2002. – № 07/08.
15. Knochel, J.P. Neuromuscular manifestation of electrolyte disorders / J.P. Knochel // Am. J. Med. – 1982 – Vol. 72 – P. 521–535.
16. Baker, S.K. Station myopathies: pathophysiologic and clinical perspectives / S.K. Baker, M.A. Tarnopolsky // Clin. Invest. Med. – 2001 – Vol. 24 – P. 258–272.
17. Адельсон, Л.Н. Структурные изменения мышц при спинальной амиотрофии Кугельберга – Веландера и боковом амиотрофическом склерозе / Л.Н. Адельсон [и др.] // Избранные вопросы клинической неврологии : сб. статей. – 1999. – С. 17–19.
18. Андреева, Г.О. Патоморфологический анализ изменений периферических нервов и скелетных мышц при токсических полиневропатиях алкогольного и диабетического генеза / Г.О. Андреева [и др.] // Всерос. юбил. научно-практ. конф. с междунар. участием «Актуальные проблемы психиатрии и неврологии». – СПб. : Человек и здоровье. – 2007. – С. 213–214.
19. Команденко, Н.И. Полирадикулоневриты / Н.И. Команденко, Г.В. Коновалов. – Томск : Изд-во Томского ун-та, 1994. – 244 с.

Л.С. Онищенко
тел. : 292-34-83

e-mail: Onischen@mail.ru