

© С. В. Шорманов, Ю. В. Новиков, С. В. Куликов, 2014
УДК 616.131+616.132]-007.271:616.36:636.7

С. В. Шорманов, Ю. В. Новиков и С. В. Куликов

ИЗМЕНЕНИЕ СТРОЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КОАРКТАЦИИ АОРТЫ И СТЕНОЗЕ ЛЕГОЧНОГО СТВОЛА

Кафедра топографической анатомии с оперативной хирургией (зав. — академик РАН проф. Ю. В. Новиков), кафедра патологической анатомии (зав. — проф. К. И. Панченко), Ярославская государственная медицинская академия

Состояние печени изучено у 13 щенков через 6–12 мес после создания с экспериментальной коарктации аорты, 12 животных с моделью стеноза легочного ствола и 10 контрольных (интактных) собак соответствующего возраста. В работе использованы гистологические, морфометрические методы и иммуногистохимическая реакция с моноклональными антителами к α -SMA. Проведенные исследования показали, что при коарктации аорты возникают гипотония и атрофия стенок артерий, ветвей воротной вены и вен, относящихся к системе печеночной вены. Напротив, при стенозе легочного ствола происходит утолщение стенок последних, развитие веноартериальной и вено-венозной реакций. Несмотря на существенное различие в расстройствах гемодинамики при данных пороках, наблюдается увеличение количества и степени развития адаптационных мышечных структур в приносящем сосудистом русле печени. В выносящем сосудистом русле в условиях коарктации происходит расслабление и атрофия мышечных валиков в венах, относящихся к системе печеночной вены, что сопровождается уменьшением депонирования крови в печени. При стенозе легочного ствола для предотвращения венозного застоя происходит гипертрофия мышечных валиков указанных сосудов. Со временем в сосудах печени при обоих пороках выявляется ангиосклероз; развиваются дегенеративные изменения паренхимы и склероз стромы.

Ключевые слова: печень, стеноз легочного ствола, коарктация аорты, морфология

Коарктация аорты и стеноз легочного ствола относятся к распространенным врожденным порокам сердечно-сосудистой системы [5, 8, 13]. Они сопровождаются грубыми расстройствами кровообращения в организме больных и без оперативного лечения неизбежно приводят их к смерти [4, 7]. Тяжесть состояния больных с этой патологией определяется структурными изменениями не только пороочно развитого сердца, но также ряда других органов, и в первую очередь печени, поскольку она, мобилизуя весь комплекс своих сосудистых реакций, активно влияет на состояние общей гемодинамики [3]. В опубликованных работах недостаточно освещены вопросы, касающиеся строения паренхимы, стромы и сосудистой системы печени при качественно различных расстройствах кровообращения, свойственных коарктации аорты и стенозу легочного ствола [12].

Цель настоящего исследования — сравнительный анализ структурной перестройки различных тканевых компонентов печени при моделировании на животных коарктации аорты и стеноза легочного ствола.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели в эксперименте на 35 беспородных щенках обоего пола по ранее разработанным методикам [9, 10] создавали гемодинамические модели коарктации аорты и стеноза легочного

ствола. Животных наблюдали от 6 до 12 мес. В качестве контроля использовали материал от 10 интактных собак соответствующего возраста и пола. Всех животных выводили из эксперимента кровопусканием из бедренной артерии под эфирным наркозом в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Кусочки печени фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином—эозином, по Массону, Харту, Ван-Гизону и импрегнировали нитратом серебра по Футу. Для иммуногистохимических реакций использовали моноклональные антитела к α -актину гладких миоцитов — ГМ (α -SMA), ферментные авидино-биотиновые системы детекции и хромогенные субстраты (DAB — диаминобензидин и Nikel-DAB) (Novocastra, Великобритания). Стереометрию осуществляли методом точечного счета, определяя удельную площадь гепатоцитов, синусоидов и стромы. Морфометрию артерий, воротной и печеночной вен выполняли с помощью винтового окулярного микрометра типа МОВ-1–15^x, измеряя наружный диаметр и толщину их средней оболочки. Для определения уровня их ветвления использовали ранее разработанную нами методику [9, 10]. В соответствии с ней артерии печени были условно разделены на 4 группы: крупные (диаметром 125 мкм и более), средние (124–51 мкм), мелкие (50–21 мкм) и артериолы (20 мкм и менее). Ветви воротной вены в зависимости от калибра сопровождаемых ими артерий также разделяли на вены уровня крупных артерий (190 мкм и более), средних артерий (189–110 мкм), мелких артерий (109–51 мкм) и артериол (50 мкм и менее). На 4 группы (крупные, средние, мелкие, венулы) были разделены и сосу-

Сведения об авторах:

Шорманов Сергей Венедиктович (e-mail: S_V_Shormanov@rambler.ru), *Куликов Сергей Владимирович* (e-mail: kulikov268@rambler.ru), кафедра патологической анатомии; *Новиков Юрий Васильевич*, кафедра топографической анатомии с оперативной хирургией, Ярославская государственная медицинская академия, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

ды системы печеночной вены: за основу был принят диаметр соответствующих ветвей воротной вены. На уровне крупных вен, относящихся к системе печеночных, имеющих у собак мышечные валики, измеряли толщину последних. Цифровой материал обрабатывали с помощью программы Statistica с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферони для множественных сравнений. Полученные данные считали значимыми, если ошибка среднего не превышала 5% ($P < 0,05$).

Результаты исследования. Обнаружено, что коарктация аорты, вызывая нарушение притока крови к печени, приводит к снижению тонуса ее артерий, что сопровождается расширением их просвета и ослаблением складчатости внутренней эластической мембраны (рисунки, а, б). Согласно данным морфометрии, толщина средней оболочки в крупных и средних артериях уменьшается в 1,4 раза, а в мелких артериях и артериолах — в 1,5 раза (таблица). В средней оболочке этих сосудов происходит умеренное увеличение экспрессии α -актина ГМ (см. рисунок, в, г). Ветви воротной вены расширяются, стенки их истончаются, а эластический и аргирофильный каркас характеризуется неравномерным содержанием соответствующих волокон в пределах средней оболочки. Ее толщина в ветвях воротных вен уровня крупных и средних артерий уменьшается в 1,7 раза, уровня средних и мелких артерий — в 1,6 раза, а уровня артериол — в 1,3 раза (см.

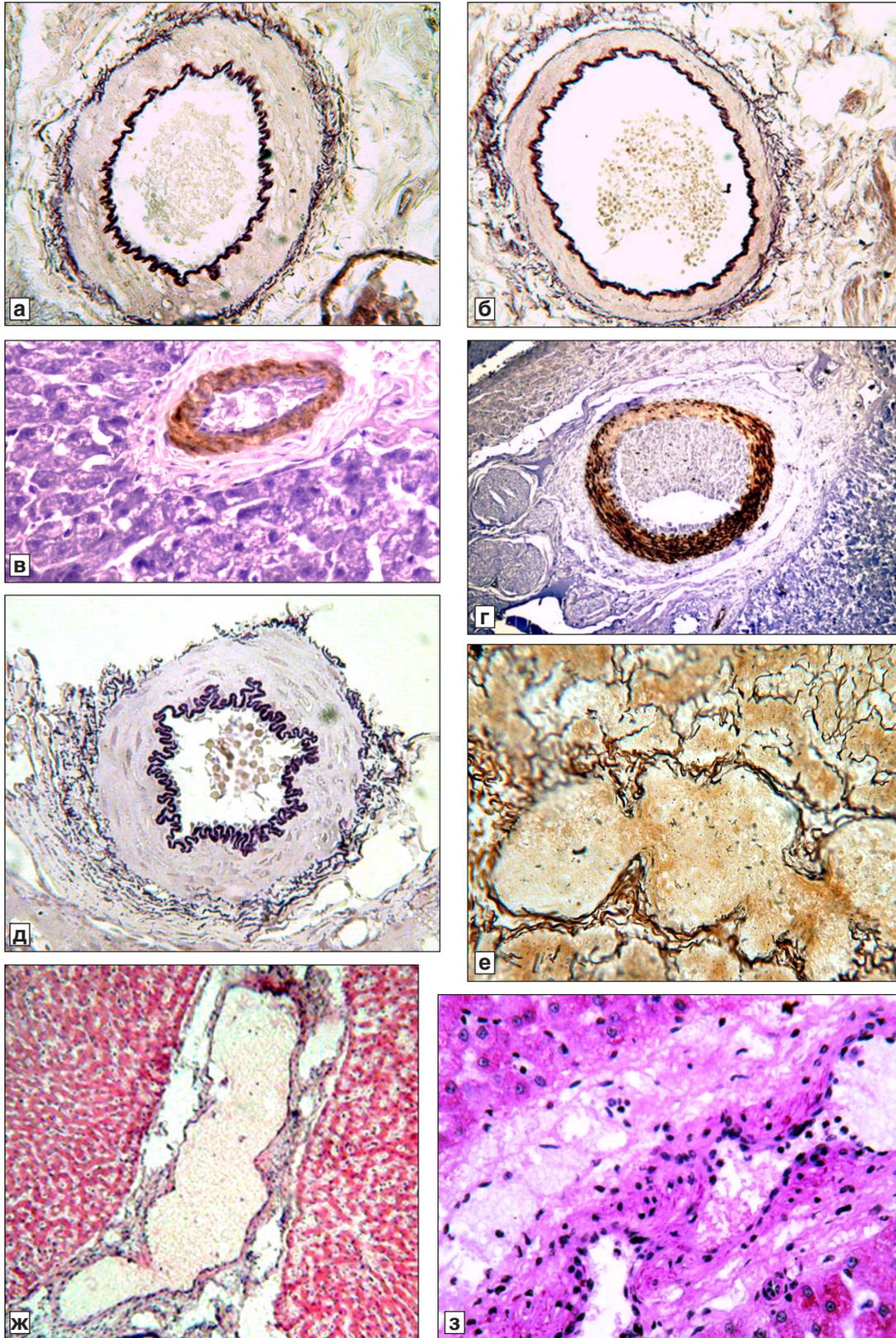
таблицу). В венах, относящихся к системе печеночной вены, также происходит снижение тонуса и истончение их средней оболочки. В крупных ветвях ее толщина снижается в 1,6 раза, в средних — в 1,5 раза, а в мелких венах и венулах — в 1,3 раза (см. таблицу). Синусоиды печеночных долек у животных этой серии опытов представляются расширенными, а перисинусоидальные пространства отчетливо не видны. Перестройка сосудов печени сопровождается изменениями и других тканевых компонентов этого органа. Так, в цитоплазме гепатоцитов выявляются ацидофильные зерна и вакуоли. Удельная площадь паренхимы печени уменьшается в 1,2 раза ($P < 0,001$). Площадь синусоидов увеличивается в 1,3 раза ($P < 0,001$), а стромы — в 1,2 раза ($P < 0,05$).

Моделирование стеноза легочного ствола приводит к затруднению оттока крови от печени. Морфологическим отражением венозной гиперемии этого органа является полнокровие вен разного калибра, относящихся к системе печеночной вены, с резким утолщением стенки этих сосудов. Так, толщина средней оболочки крупных вен возрастает в 5 раз, средних — в 2,1 раза, мелких — в 1,6 раза, а венул — в 1,7 раза (см. таблицу). Развитие венозного полнокровия печени сопровождается повышением тонуса ветвей артерий этого органа с уменьшением их просвета, утолщением стенки и усилением гофрирован-

Толщина средней оболочки сосудов печени у собак в контроле, при коарктации аорты и стенозе легочного ствола ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$, мкм)

Исследованные структуры	Группы животных		
	Контрольная (интактные животные)	При коарктации аорты	При стенозе легочного ствола
Русло притока крови к печени:			
артерии:			
крупные	24,0±1,1	17,0±0,9*	42,7±2,8*
средние	13,2±0,8	9,3±0,3*	10,0±0,8*
мелкие	6,51±0,10	4,3±0,10*	8,1±0,3*
артериолы	3,8±0,09	2,60±0,05*	3,90±0,10**
ветви воротной вены на уровне:			
крупных артерий	6,0±0,20	6,0±0,20*	13,9±1,2*
средних артерий	5,1±0,3	3,10±0,10*	6,9±0,4*
мелких артерий	4,10±0,20	2,50±0,10*	5,0±0,20*
артериол	2,80±0,10	2,10±0,11*	4,20±0,20**
Русло оттока крови от печени:			
вены, относящиеся к системе печеночной вены:			
крупные	6,2±0,3	4,0±0,20*	31±4*
средние	4,40±0,10	3,0±0,10	9,5±1,1*
мелкие	3,20±0,10	2,4±0,10*	5,3±0,3*
венулы	2,7±0,10	2,10±0,10*	4,8±0,3*

* Различия значимы по сравнению с контролем при $P < 0,001$; ** при $P < 0,05$.



Сосуды печени у собак в контроле (а, в, е) при коарктации аорты (б, г, ж) и стенозе легочного ствола (д, з).

а — нормальная складчатость внутренней эластической мембраны и толщина стенки средней артерии; б — слабая складчатость внутренней эластической мембраны и атрофия стенки средней артерии; в — нормальная экспрессия α -SMA в мелкой артерии; г — высокая экспрессия α -SMA в средней артерии; д — усиленная складчатость внутренней эластической мембраны и гипертрофия стенки средней артерии; е — аргирофильный каркас в вене, относящейся к системе печеночной вены (ВСПВ) с мышечными валиками; ж — ВСПВ со сниженным тонусом и истонченными мышечными валиками; з — ВСПВ с повышенным тонусом и гипертрофированными мышечными валиками. а, б, д — окраска по Харту; в, г — реакция с моноклональными антителами к α -SMA; е — импрегнация нитратом серебра по Футу; ж, з — окраска гематоксилином—эозином. а—в, д, е, з — об.20, ок.10; г, ж — об.10, ок.10

ности внутренней эластической мембраны (см. рисунок, д). При этом толщина средней оболочки крупных артерий увеличивается в 1,7 раза, средних и мелких артерий — в 1,2 раза; в артериолах — в 1,1 раза (см. таблицу). В средней оболочке рассматриваемых сосудов происходит увеличение экспрессии α -SMA. В ветвях воротной вены определяются увеличение концентрации эластических и аргирофильных волокон и утолщение стенок. В частности, в ветвях, сопровождающих крупные артерии, толщина средней оболочки увеличивается в 2,3 раза, в венах на уровне средних и мелких артерий — в 1,4 и 1,2 раза соответственно, в венах, сопровождающих артериолы, стенки утолщаются в 1,5 раза (см. таблицу) Синусоиды печени у собак с экспериментальным стенозом легочного ствола имеют нормальный просвет, а перисинусоидальные пространства не определяются. В гепатоцитах выявляются зерна белка и вакуоли. Стереометрия позволила выявить уменьшение удельной площади гепатоцитов в 1,1 раза ($P<0,05$). Площадь синусоидов не изменилась, а стромы — увеличилась в 1,2 раза ($P<0,05$).

В сосудистом бассейне печени у собак контрольной группы, а также у животных с гемодинамическими моделями коарктации аорты и стеноза легочного ствола выявлены ряд адаптационных образований. В приносящих сосудах они представлены мышечной тканью интимы печеночных артерий и клапанами ветвей воротной вены, в выносящих — мышечными валиками вен, относящихся к системе печеночной вены. ГМ интимы в виде подушковидных или сфинктерных структур обычно локализируются в области сосудистых развилок. Клапаны ветвей воротной вены имеют вид тонких пластинчатых структур, выступающих в просвет сосуда, и содержат в основании ГМ. В связи с наличием в стенке гладкомышечных валиков вены, относящиеся к системе печеночной вены, на продольном срезе имеют зубчатообразные внутренние контуры. Если срез проходит через вену поперечно в месте локализации валиков, то часто по степени выраженности мышечной оболочки эти сосуды напоминают артерии. Строма валиков представлена коллагеновыми волокнами и мощным аргирофильным каркасом (см. рисунок, е). Визуально и с помощью морфометрии удалось установить, что средняя толщина мышечных валиков при коарктации аорты уменьшается в 1,9 ($P<0,001$) раза (см. рисунок, ж). В условиях стеноза легочного ствола она, наоборот, увеличивается в 1,5 раза ($P<0,001$) (см. рисунок, з).

Обсуждение полученных данных. Проведенные исследования показали, что в усло-

виях коарктации аорты в результате снижения давления крови, поступающей к печени [10], уменьшается тонус артерий и ветвей воротной вены. Стенки этих сосудов подвергаются атрофии. Результатом гипотензии и сокращения притока крови к органу является развитие атрофических изменений в гепатоцитах. Гипотония при коарктации аорты возникает не только в русле притока, но и в русле оттока крови от печени, что ведет к истончению стенок вен, относящихся к системе печеночной вены. В условиях стеноза легочного ствола происходит затруднение оттока крови от печени с расширением последних и утолщением их стенок [9]. Нами показано, что при этом происходит сокращение гладкой мышечной ткани артерий печени с гипертрофией их средней оболочки. Данный феномен описан в литературе как веноартериальная реакция [1]. При этом оказалось, что утолщаются также и стенки ветвей воротной вены, что определено нами как вено-венозная реакция [9].

Несмотря на существенное различие в устройствах печеночной гемодинамики в виде артериальной гипотензии при коарктации аорты и венозного застоя при стенозе легочного ствола, наблюдается увеличение количества и степени развития адаптационных мышечных структур в приносящем сосудистом русле печени. Речь идет о различных формах мышечных элементов интимы: пучков ГМ, сфинктеров и подушек в артериях, а также клапанах в ветвях воротной вены. Все эти образования были подробно описаны в свете структурной организации, происхождения, локализации на разных уровнях гемодинамики и особенностей функционирования [11]. Сокращение их мышечной ткани приводит к блокаде кровотока в пределах контролируемого сосудистого региона и перераспределению крови в зависимости от потребности структурно-функциональных единиц печени, что согласуется с принципом функциональной гетерогенности [6]. В выносящем сосудистом русле печеночной вены мышечные валики играют значительно большую роль в депонировании крови, оказывая системное воздействие на гемодинамику [9, 10]. Так, при коарктации аорты в условиях гипотензии происходят расслабление и атрофия валиков в венах, что сопровождается уменьшением депонирования крови в печени и быстрой доставке ее к сердцу. В отличие от коарктации аорты, при стенозе легочного ствола для предотвращения венозного застоя, наряду с веноартериальной и вено-венозной реакциями, происходит резкая гипертрофия мышечных валиков в венах, относящихся к системе печеночной вены. Данные гипертрофированные структуры

способствуют сдерживанию венозного застоя и сохраняют нормальный метаболизм на уровне синусоидов. Со временем в сосудах печени при рассматриваемых пороках начинают выявляться склеротические изменения, что подтверждается пролиферацией в их стенках миофибробластов [2], в которых фибропластика доминирует над контрактильной функцией [9, 10]. Следствием ангиосклероза, отражающего срыв компенсации, является тканевая гипоксия, которая инициирует развитие склероза стромы и дегенеративных изменений паренхимы в виде атрофии или дистрофии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Есипова И.К., Кауфман О.Я., Крючкова Г.С. и др. Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки. М., Медицина, 1971.
2. Киясов А.П., Одинцова А.Х., Гумерова А.А. и др. Трансплантация аутогенных гемопоэтических стволовых клеток больным хроническими гепатитами. Клет. трансплантол. и ткан. инж., 2008, т. 3, № 1, с. 70–75.
3. Мамырбаева Э.Ш. Пластические возможности кровеносных сосудов печени. Фрунзе, 1980.
4. Мутафьян О.А. Врожденные пороки сердца у детей. СПб., Невский диалект, 2002.
5. Оганов Р.Г. и Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России. Кардиология, 2007, т. 47, № 1, с. 4–8.
6. Саркисов Д.С., Пальцев Д.С. и Хитров Н.К. Общая патология человека. М., Медицина, 1997.
7. Тодоров С.С. Сравнительная морфологическая характеристика разных отделов аорты при коарктации у детей первого года жизни. В кн.: Материалы II съезда Российского общества патологоанатомов. М., изд. Науч.-исслед. ин-та морфологии человека, 2006, т. 2, с. 194–197.
8. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца. М., Медицина, 2005.
9. Шорманов С.В. и Куликов С.В. Морфологические и иммуногистохимические изменения печени при коарктации аорты в стадии компенсации и декомпенсации. Бюл. экспер. биол., 2013, т. 156, № 8, с. 245–249.
10. Шорманов С.В. и Куликов С.В. Перестройка структуры печени при экспериментальном стенозе легочного ствола и после его оперативной коррекции. Морфология, 2013, т. 144, вып. 4, с. 41–46.
11. Шорманов С.В., Яльцев А.В., Шорманов И.С. и Куликов С.В. Полиповидные подушки артериального русла и их роль в регуляции регионального кровообращения. Морфология, 2007, т. 131, вып. 1, с. 44–49.
12. Kreuser W., Sykes B. and Schenk W.G. Hepatic hemodynamics in experimental coarctation of the aorta. *Vasa*, 1973, v. 2, № 1, p. 571–574.
13. Stajic Z., Mijailovic Z., Bogavac M. et al. Cardiovascular diseases during pregnancy and delivery. *Med. Preg.*, 2013, v. 66, № 11, p. 507–513.

Поступила в редакцию 21.05.2014
Получена после доработки 16.07.2014

STRUCTURAL CHANGES OF THE LIVER IN EXPERIMENTAL AORTIC COARCTATION AND PULMONARY TRUNK STENOSIS

S. V. Shormanov, Yu. V. Novikov and S. V. Kulikov

The state of the liver was studied in 13 puppies with experimental aortic coarctation, 12 animals with pulmonary trunk stenosis and 10 control (intact) dogs of the appropriate age. Histological, morphometric methods and immunohistochemical reaction with the monoclonal antibodies against α -SMA were used. Studies have shown that aortic coarctation led to hypotonia and atrophy of the walls of the arteries, branches of the portal vein and veins related to the hepatic vein system. On the contrary, in pulmonary trunk stenosis the thickening of the walls of branches of the hepatic veins and the development of veno-arterial and veno-venous reactions were observed. Despite the significant differences in hemodynamic disorders in these defects, an increase in the number and degree of development of the adaptational muscular structures was found in the afferent vascular bed of the liver. In the efferent vascular bed, in coarctation, the relaxation and the atrophy of muscle cushions in the veins related to the hepatic vein system was found, which was accompanied by a decrease in blood storage in the liver. In pulmonary trunk stenosis, to prevent venous congestion, the hypertrophy of the muscular cushions occurred in these vessels. After some time, in both defects, hepatic blood vessels demonstrated angiosclerosis; degenerative changes developed in the parenchyma and sclerosis — in the stroma.

Key words: *liver, pulmonary trunk stenosis, aortic coarctation, morphology*

Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Department of Pathological Anatomy with the Course of Forensic Medicine and Medical Law, Yaroslavl' State Medical Academy