

© С.В. Шорманов, С.В. Куликов, 2010  
УДК 616.36:616.131-007.271:636.7

*С.В. Шорманов и С.В. Куликов*

## **ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ ЛЕГОЧНОГО СТВОЛА НА СТАДИИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ**

Кафедра топографической анатомии и оперативной хирургии (зав. — академик РАМН проф. Ю.В. Новиков) и кафедра патологической анатомии (зав. — проф. К.И. Панченко), Ярославская государственная медицинская академия;  
e-mail: S\_V\_Shormanov@rambler.ru

Моделирование стеноза легочного ствола производили на 25 щенках. Структурные изменения печени изучены у 8 животных с возникшей декомпенсацией кровообращения и 10 контрольных собак. Материал подвергали гистологическому, стереометрическому, морфометрическому и электронно-микроскопическому изучению. Результаты исследований показали, что при декомпенсированном стенозе легочного ствола, на фоне гипоксии, происходит расслабление стенок приносящих и выносящих сосудов печени, снижается численность и степень развития адаптационных структур в артериях (интимальная мышечная ткань, мышечно-эластические сфинктеры и полиповидные подушки), а мышечные валики в сосудах крупного и среднего калибра, относящихся к системе печеночных вен, атрофируются. Следствием срыва адаптационных механизмов является развитие хронического венозного полнокровия печени.

**Ключевые слова:** *печень, стеноз легочного ствола, декомпенсация, структурные изменения.*

Стеноз легочного ствола является одним из наиболее распространенных и тяжелых врожденных пороков магистральных артерий сердца [2, 5, 12]. Без своевременного оперативного лечения у больных возникает сердечная недостаточность, скорость развития которой зависит от степени сужения легочного ствола, а также индивидуальных компенсаторных возможностей сердца и сосудистой системы различных органов, в том числе и печени [3]. Этот орган обладает своеобразной ангиоархитектоникой, позволяющей активно участвовать в депонировании крови и способствовать нормализации нарушенного системного кровообращения [8]. Фундаментальных работ, посвященных изучению особенностей морфологической перестройки печени при компенсированном стенозе легочного ствола, мало. Еще меньше известно о структурных изменениях печени на стадии декомпенсации, которая иногда имеет место даже при своевременной и безукоризненно проведенной операции по устранению порока. Выполнить исследование на человеческом материале, с использованием объективных морфометрических методов, практически невозможно, в связи с тем, что пациенты различаются по возрасту, полу, массе тела и имеют разные сопутствующие заболевания. Это побудило нас обратиться к эксперименту с моделированием данного порока на животных.

Цель настоящего исследования — установление закономерностей гистологических и ультраструктурных изменений печени при экспери-

ментальном стенозе легочного ствола на стадии декомпенсации, а также определение роли этих изменений в срыве компенсации порока.

**Материал и методы.** На 25 щенках по ранее разработанной методике [6, 7] создавали стеноз легочного ствола. На протяжении от 6 до 24 мес у 8 животных появились признаки декомпенсации сердечной деятельности с развитием гидроторакса, асцита, гидроперикарда, анасарки и застойного полнокровия внутренних органов. В качестве контроля использовали материал от 10 собак соответствующего возраста. Всех животных выводили из эксперимента кровопусканием из бедренной артерии под эфирным наркозом; манипуляции производили в соответствии с Хельсинской декларацией и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Из различных отделов печени вырезали кусочки, фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином–эозином, по Массону, Харту и импрегнировали нитратом серебра по Футу. Для электронно-микроскопического исследования материал фиксировали в 2% глутаровом альдегиде на фосфатном буфере и заливали в смесь эпона и аралдита. Стереометрию осуществляли методом точечного счета [1], определяя удельную площадь гепатоцитов, синусоидов и стромы. Морфометрию всех попавших в поперечный срез артерий, ветвей воротной вены и вен, относящихся к системе печеночных вен, выполняли с помощью винтового окулярного микрометра типа МОВ-1-15<sup>x</sup>, измеряя наружный и внутренний диаметры, а также толщину их средней оболочки. Для определения уровня их ветвления использовали ранее разработанную нами методику комплексного изучения сосудов печени [8]. В соответствии с этим все артерии данного органа были разделены на 4 группы: крупные (диаметром 125 мкм и более), средние (124–51 мкм), мелкие (50–21 мкм) и артериолы (20 мкм и менее). Внутривеночные ветви воротной вены, в зависимости от

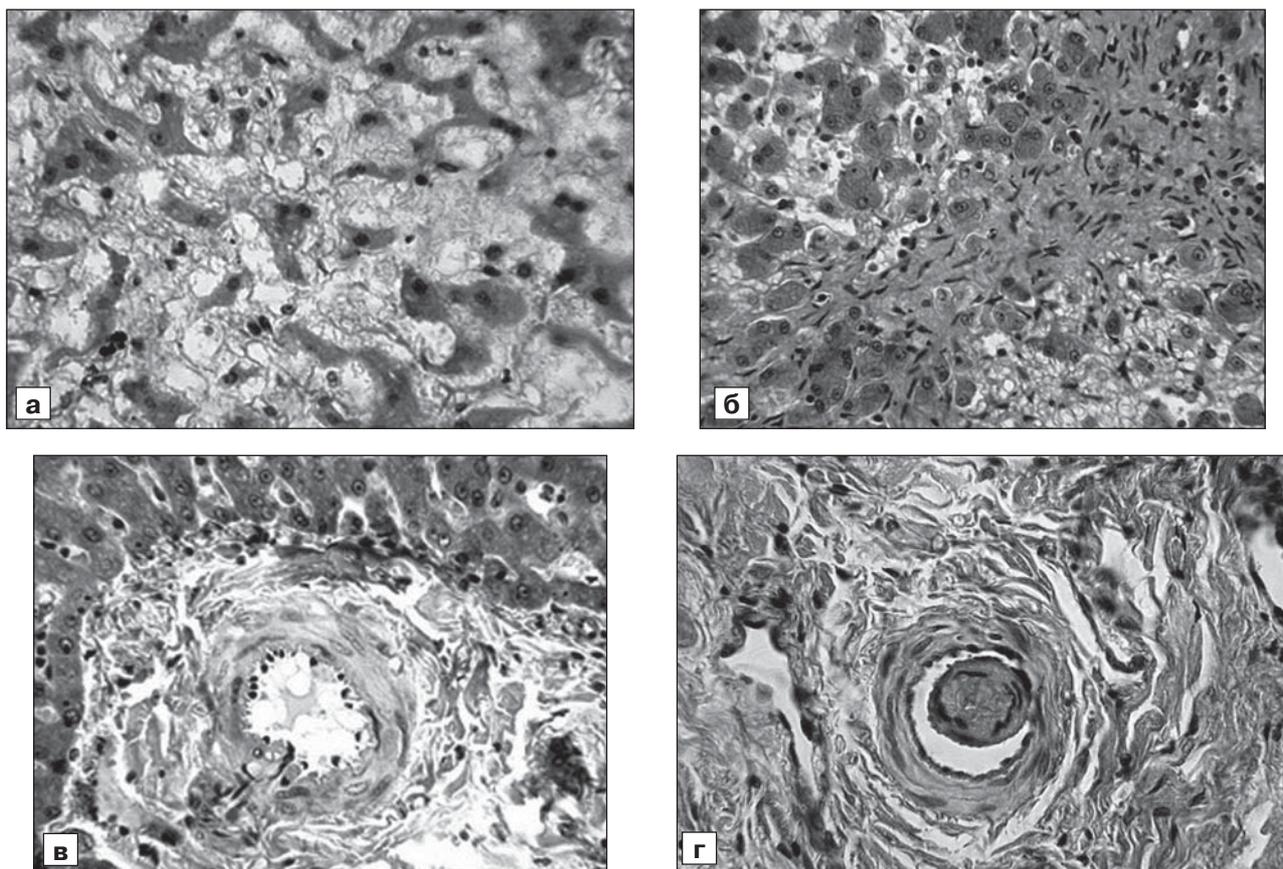


Рис. 1. Гистологические изменения печени при декомпенсированном стенозе легочного ствола собаки.

а — диапедезные кровоизлияния в центре печеночных долек и атрофия гепатоцитов; б — соединительнотканые тяжи внутри печеночной дольки; в — мышечно-эластический сфинктер, имеющий вид двух лепестков в устье средней артерии печени; г — атрофия гладкой мышечной ткани и склероз полиповидной подушки средней артерии печени. Окраска гематоксилином–эозином. Об. 20, ок. 10.

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 вены, относящиеся к системе печеночных вен: за основу был принят диаметр соответствующих ветвей воротной вены. В мелких артериях на их поперечном срезе определяли количество миоцитов в средней оболочке. О размере этих клеток судили по величине их ядер [4]. Площадь сечения и объем гладких миоцитов вычисляли по формулам:  $S=0,785ch$ ,  $V=0,523ch^2$ , где  $c$  и  $h$  — длинник и поперечник ядра. В русле оттока крови от печени, на уровне крупных и средних вен, имеющих у собак особые мышечные валики, измеряли толщину последних с помощью окулярного микрометра. Цифровой материал обрабатывали с помощью программы Statistica (версия 6) с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой для множественных сравнений. Различия считали значимыми при  $P<0,05$ .

**Результаты исследования.** При декомпенсированном стенозе легочного ствола у экспериментальных животных отмечены изменения различных тканевых компонентов печени.

В центре печеночных долек наблюдались диапедезные кровоизлияния, а гепатоциты подвергались атрофии (рис. 1, а). В цитоплазме последних

происходило набухание и просветление матрикса митохондрий с деструкцией их крист (рис. 2, а). Цистерны гранулярной эндоплазматической сети расширялись, теряли рибосомы и имели вид многочисленных вакуолей (см. рис. 2, б). Из гепатоцитов исчезали зерна гликогена. Перипортальные поля расширялись и часто приобретали звездчатую форму, в результате того, что от них в дольки внедрялись узкие соединительнотканые тяжи (см. рис. 1, б).

Существенным изменениям подвергалась и кровеносная система печени. Большинство ветвей печеночной артерии имели истонченную среднюю оболочку и широкий просвет, а их внутренняя эластическая мембрана сглаживалась, что свидетельствует о снижении тонуса сосудов. Встречались артерии с признаками склероза и гиалиноза, вследствие чего они имели узкий просвет и гомогенную стенку, в которой практически отсутствовали гладкие миоциты. В артериальном бассейне печени как контрольных, так и подопытных животных обнаруживались сосуды с адаптационными структурами в виде

Характеристика сосудов печени собаки в контроле и при декомпенсированном стенозе легочного ствола ( $\bar{x} \pm \bar{s}$ , мкм)

| Исследованный параметр          | Группа животных | Русло притока крови к печени |          |                               |            | Русло оттока крови от печени               |                 |                |           |           |            |             |            |
|---------------------------------|-----------------|------------------------------|----------|-------------------------------|------------|--|-----------------|----------------|-----------|-----------|------------|-------------|------------|
|                                 |                 | Артерии                      |          | Ветви воротной вены на уровне |            | Вены, относящиеся к системе печеночных вен |                 |                |           |           |            |             |            |
|                                 |                 | Крупные                      | Средние  | Мелкие                        | Артериолы  | крупных артерий                            | средних артерий | мелких артерий | артериол  | Крупные   | Средние    | Мелкие      | Венулы     |
| Внутренний диаметр сосуда       | Контрольная     | 110±5                        | 45,3±2,7 | 16,6±0,4                      | 7,80±0,21  | 236±5                                      | 128±5           | 70,4±2,6       | 33,3±1,1  | 196±9     | 139±4      | 62,0±2,1    | 36,3±1,8   |
|                                 | СТД             | 115±7                        | 48,0±2,0 | 21,5±0,9*                     | 11,4±0,6*  | 255±7**                                    | 142±4**         | 74,9±2,2       | 34,3±2,4  | 258±18*   | 152±8*     | 75,0±2,2*   | 36,8±2,7   |
| Толщина средней оболочки сосуда | Контрольная     | 24,0±1,1                     | 13,2±0,8 | 6,50±0,11                     | 3,7±0,09   | 6,0±0,21                                   | 5,1±0,3         | 4,10±0,20      | 2,80±0,10 | 6,2±0,3   | 4,40±0,10  | 3,20±0,11   | 2,71±0,10  |
|                                 | СТД             | 24±4                         | 12,6±0,7 | 5,5±0,3*                      | 2,20±0,10* | 5,9±0,6                                    | 4,0±0,21*       | 3,0±0,21*      | 2,4±0,3   | 4,5±0,9** | 2,60±0,11* | 2,71±0,10** | 1,90±0,11* |

Примечание. СТД — стеноз декомпенсированный.

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

интимальной мышечной ткани, мышечно-эластических сфинктеров и полиповидных подушек. Интимальная мышечная ткань была представлена отдельными гладкими миоцитами, формировавшими пучки, или имела вид сплошного, располагающегося по всему периметру артерии, косопродольного слоя. Внутренняя эластическая мембрана в таких участках сосуда расщеплялась на два листка. Мышечно-эластические сфинктеры располагались в местах разветвления артерий. Одни — напоминали валик, который наполовину охватывал устье боковых ветвей и на продольном срезе образовывал только один лепесток, другие — в поперечном срезе устья боковой ветви имели вид замкнутого кольца, а в продольном — состояли из двух лепестков, расположенных под углом друг к другу (см. рис. 1, в). В области расположения данных образований эластическая мембрана сосуда также расщеплялась на два листка, между которыми находились гладкие миоциты, разделенные эластическими и ретикулиновыми волокнами. Полиповидные подушки артерий имели круглую или овальную форму, а ножка их была представлена тонким шнуром, соединяющим упомянутые образования со стенкой сосуда. В таких случаях это образование по внешнему виду напоминало полип (см. рис. 1, г). При декомпенсированном стенозе легочного ствола, в отличие от случаев с компенсированным пороком, артерии с упомянутыми выше структурами встречались значительно реже. Кроме того, во многих из них отмечались атрофические изменения гладкой мышечной ткани и выявлялись отчетливые признаки склероза (см. рис. 1, г). Ветви воротной вены оказывались резко полнокровными, расширенными, а стенки — истонченными.

В венах, обеспечивающих отток крови от печени, отмечались резкое расширение просвета, отчетливо выраженное полнокровие и истончение стенок. В крупных выносящих венах выявлялись атрофические изменения гладкой мышечной ткани и признаки склероза.

Весьма значительными оказывались изменения системы микроциркуляции печени. В частности, синусоиды были резко полнокровны, их базальная мембрана неравномерно утолщена (см. рис. 2, в).

Данные стереометрического исследования показали, что площадь синусоидов увеличивалась в 2,1 ( $P < 0,001$ ) раза, площадь, занимаемая гепатоцитами, снижалась в 2,3 ( $P < 0,001$ ) раза, а площадь стромы увеличивалась в 1,1 ( $P < 0,05$ ) раза. Морфометрические данные показали, что внутренний диаметр крупных и средних артерий значимо не менялся, а просвет мелких артерий и артериол возрастал в 1,3 и в 1,5 раза соответственно (таблица). Толщина средней оболочки в крупных и средних артериях по сравнению с таковой в контроле не изменялась, в мелких артериях — истончалась в 1,2 раза, а в артериолах — в 1,7 раза (см. таблицу). Длинник ядер гладких миоцитов мелких артерий по сравнению с таковым в контроле не изменялся. Между тем, поперечник их уменьшался с  $4,11 \pm 0,10$  до  $3,30 \pm 0,11$  мкм ( $P < 0,001$ ), площадь сечения снижалась с  $24,3 \pm 0,4$  до  $20,6 \pm 0,9$  мкм<sup>2</sup> ( $P < 0,001$ ), объем — с  $71,5 \pm 2,0$  до  $50 \pm 4$  мкм<sup>3</sup> ( $P < 0,001$ ), а число клеток на поперечном срезе сокращалось с  $9,7 \pm 0,8$  до  $4,7 \pm 0,3$  ( $P < 0,001$ ). Внутренний диаметр ветвей воротной вены уровня, соответствующего крупным и средним артериям, увеличивался в 1,1 раза, а на уровне венул — практически не изменялся. Этот же

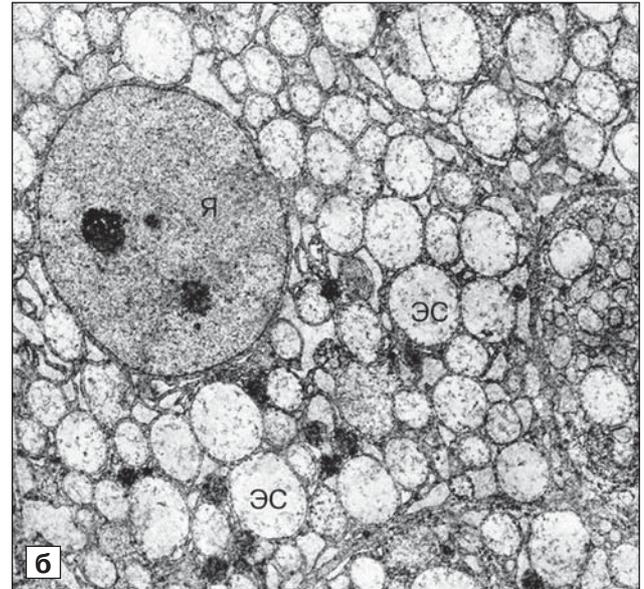
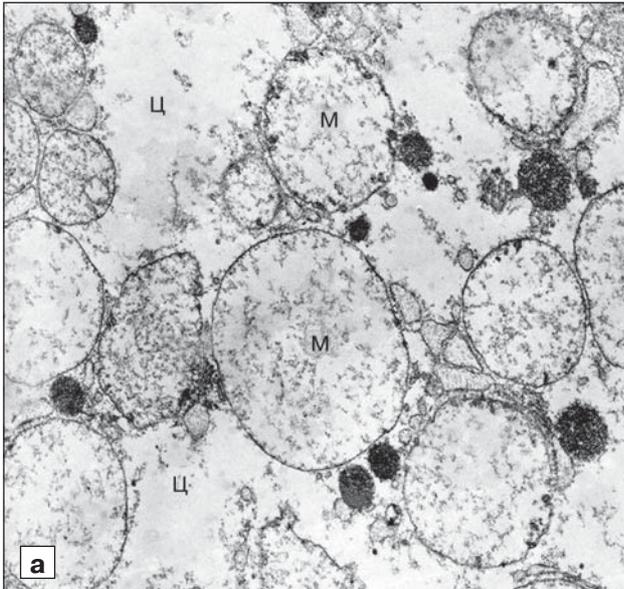
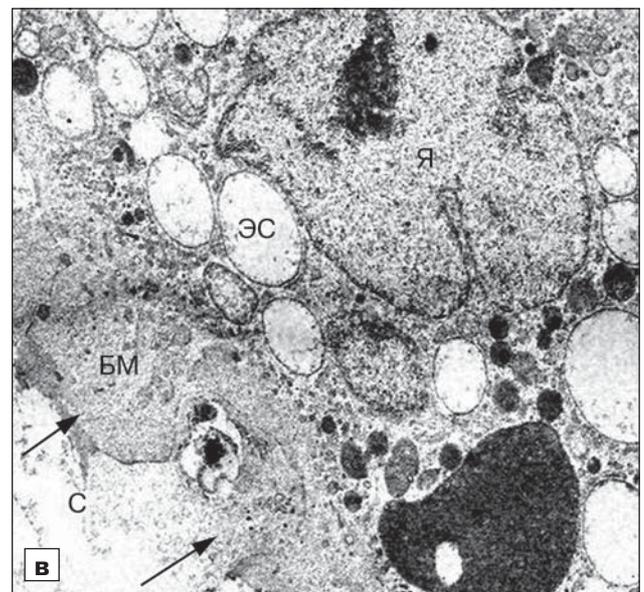


Рис. 2. Ультраструктурные изменения печени при декомпенсированном стенозе легочного ствола собаки.

а — набухание митохондрий и деструкция их крист; б — расширение цистерн эндоплазматической сети гепатоцита; в — неравномерное утолщение базальной мембраны синусоида (стрелки). М — митохондрии; Ц — цитоплазма; ЭС — эндоплазматическая сеть; Я — ядро; БМ — базальная мембрана; С — синусоид. Ув.: а, в — 32 000; б — 21 000.

показатель в венах уровня мелких артерий и артериол не изменялся (см. таблицу). Толщина стенки ветвей воротной вены на уровне крупных артерий была такой же, как в контроле, на уровне средних и мелких артерий — уменьшалась в 1,3 раза, а на уровне артериол — значительно не менялась (см. таблицу). Внутренний диаметр крупных вен, относящихся к системе печеночных вен, возрастал в 1,3 раза, средних вен — в 1,1 раза, мелких вен — в 1,2 раза, а просвет венул не увеличивался (см. таблицу). Средняя оболочка крупных вен и венул истончалась в 1,4 раза, средних артерий — в 1,7 раза, а мелких артерий — в 1,2 раза по сравнению с контролем (см. таблицу). Толщина мышечных валиков вен, относящихся к системе печеночных вен, уменьшалась с  $36 \pm 4$  до  $31,1 \pm 2,8$  мкм ( $P < 0,05$ ).

**Обсуждение полученных данных.** Таким образом, наши исследования показали, что создание в эксперименте декомпенсированного стеноза легочного ствола приводит к морфологическим изменениям различных тканевых компонентов печени. При естественном течении моделируемого порока, на фоне нарастающей правожелудочковой недостаточности и венозного застоя в системе нижней полой вены развивается тканевая гипоксия, которая приводит к срыву ранее воз-



никшей вено-артериальной реакции в сосудистом бассейне печени. Биологическая сущность ее заключается в том, что при увеличении давления в печеночных венах происходит повышение тонуса артерий. Сопротивление току крови в этих сосудах возрастает, что предотвращает переполнение ею синусоидов и обеспечивает нормальный капиллярно-тканевый обмен [3, 6, 7]. Хроническая гипоксия, развивающаяся при декомпенсированном стенозе легочного ствола, приводит к расслаблению гладкой мышечной ткани сосудов печени (русла притока и оттока крови от органа) [4], а их средняя оболочка истончается. В основе этого, как показали наши исследования, лежит уменьшение числа и размеров гладких миоцитов. При расстройствах органного кровообращения, как показывают ряд работ [6–10], в порядке адаптации к гемодинамическому режиму включается

еще один механизм в виде формирования в артериях специализированных структур, к которым относятся мышечная ткань интимы, мышечно-эластические сфинктеры и полиповидные подушки. Источником их развития являются миоциты средней оболочки, мигрирующие в интиму через окна во внутренней эластической мембране [6, 8, 10, 11]. Функцией их является регулирование движения крови по артериальной системе, в зависимости от степени потребности в ней печеночных долек [8]. Численность адаптационных структур в артериальном русле печени при стенозе легочного ствола на стадии декомпенсации снижается по сравнению с контролем, что обусловлено ослаблением миграционной способности гладких миоцитов в условиях гипоксии [6]. С течением времени в этих образованиях развиваются выявленные нами склеротические изменения, что приводит к их функциональной несостоятельности, т. е. неспособности обеспечивать регуляцию нарушенной органной гемоциркуляции. Склерозированные образования, выступая в просвет артерий, не только не участвуют в компенсации расстройств гемоциркуляции, но и становятся механическим препятствием для движения крови. В компенсации нарушенного кровообращения в печени важна роль мышечных валиков в сосудах крупного и среднего калибра системы печеночных вен [3, 8]. В обычных условиях они участвуют в депонировании крови в органе, а при создаваемой нами модели стеноза легочного ствола способствуют сдерживанию венозного застоя, за счет гипертрофии их гладкой мышечной ткани и повышения тонуса. Гипоксический фактор сказывается и на русле оттока крови от печени. Как показано нами, он приводит к расслаблению мышечных валиков в венах, относящихся к системе печеночных вен, с развитием их атрофии и склероза. В дополнение к сказанному следует отметить, что гипоксемия приводит к утолщению базальной мембраны синусоидов, что ухудшает тканевый обмен и вызывает капиллярно-тканевый блок. Разрастается соединительная ткань не только в сосудах русла притока и оттока крови от печени, их регуляторных структурах и системе микроциркуляции, но и перипортальной стромы. Это ведет к появлению внутридольковых соединительнотканых септ, способствующих развитию цирроза печени. Все это сопровождается тяжелыми дистрофическими и атрофическими изменениями в паренхиме печени, приводящими к функциональной недостаточности этого органа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М., Медицина, 2002.

2. Белоконь Н.А. и Подзолков В.П. Врожденные пороки сердца. М., Медицина, 1991.
3. Есипова И.К., Кауфман О.Я., Крючкова Г.С. и др. Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки. М., Медицина, 1971.
4. Кауфман О.Я. Гипертрофия и регенерация гладких мышц. М., Наука, 1979.
5. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца. М., Медицина, 2005.
6. Шорманов И.С. Сосудистая система почек при стенозе легочного ствола с различным уровнем компенсации гемодинамики. Бюл. exper. биол., 2004, т. 137, № 3, с. 332–375.
7. Шорманов И.С. Структурное ремоделирование сосудистого бассейна почек при экспериментальном стенозе легочного ствола. Морфология, 2004, т. 125, вып. 1, с. 40–44.
8. Шорманов С.В. и Куликов С.В. Структурные изменения интраорганных артерий печени при коарктации аорты в эксперименте. Морфология, 2001, т. 122, вып. 4, с. 25–29.
9. Шорманов С.В. и Яльцев А.В. Структурная перестройка артерий сердца и почек при коарктации аорты в эксперименте. Арх. пат., 1993, т. 55, № 6, с. 24–28.
10. Шорманов С.В. и Яльцев А.В. Состояние артериальной системы почек при экспериментальной коарктации аорты и после ее устранения. Арх. пат., 1996, т. 58, № 1, с. 37–41.
11. Imig J.D. and Anderson G.L. Small artery resistance increases during the development of renal hypertension. Hypertension, 1991, v. 17, № 2, p. 317–322.
12. Stephensen S.S., Sigfusson G., Eiriksson H. and Sverrisson J.T. Congenital heart defects in Iceland 1990-1999. Laeknabladid, 2002, v. 88, № 4, p. 281–287.

Поступила в редакцию 05.11.09

## HISTOLOGICAL AND ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE LIVER IN EXPERIMENTAL PULMONARY TRUNK STENOSIS AT THE STAGE OF DECOMPENSATION

*S.V. Shormanov and S. V. Kulikov*

Pulmonary trunk stenosis was modeled in 25 dog puppies. Structural changes of liver were examined in 8 animals with circulatory decompensation and in 10 control dogs. Material was studied using histological, morphometric, stereometric and electron microscopical methods. Results showed that in decompensated pulmonary trunk stenosis with the hypoxia, the relaxation of the walls of both afferent and efferent hepatic vessels took place, the numbers and the degree of development of arterial adaptational structures (intimal musculature, muscular-elastic sphincters, and polypoid cushions) was reduced, while muscular bolsters in large and medium-sized vessels belonging to hepatic veins system, became atrophic. The adaptational mechanisms failure resulted in the development of chronic hepatic venous plethora.

**Key words:** *liver, pulmonary trunk stenosis, decompensation, structural changes.*

Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery and Department of Pathological Anatomy, Yaroslavl State Medical Academy