

1. Атаман А. В. Экспериментальные данные об энергообеспечении артерий и вен с нарушенной иннервацией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Киев.— 1980.— 22 с.
2. Быць Ю. В. Роль нарушений метаболизма сосудистой стенки в процессе ее склерозирования: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Киев.— 1973.— 49 с.
3. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях.— Л.: Медицина, 1973.— 141 с.
4. Ленинджер А. Основы биохимии. Том 2: Пер. с англ.— М.: Мир, 1985.— 368 с.
5. Практикум по биохимии / Под ред. Н. П. Мешковой и С. Е. Северина.— М.: Изд-во Москов. ун-та, 1979.— 429 с.
6. Розенштайн Л. В., Сакс В. А., Ундровинас А. И. и др. Механизм транспорта энергии в сердечных клетках // Метаболизм миокарда.— М.: Медицина, 1977.— С. 238—251.
7. Adams C. W. M., Bayliss O. B., Ibrahim M. Z. M. The distribution of lipids and enzymes in the aortic wall in dietary rabbit atheroma and human atherosclerosis // J. Pathol. Bacteriol.— 1963.— 86, N 2.— P. 421—430.
8. Arnqvist H. J., Lundholm L. Influence of oxygen tension on the metabolism of vascular smooth muscle // Atherosclerosis.— 1976.— 25, N 2—3.— P. 245—253.
9. Atkinson D. E. Cellular energy metabolism and its regulation.— New York: Acad. press, 1977.— 230 p.
10. Carr C. J., Bell F. K., Hurst J. N., Krantz J. C. Myokinase activity of coronary arteries // Circulat. Res.— 1954.— 2.— P. 516—519.
11. Chace K. V., Odessey R. The utilization by rabbit aorta of carbohydrates, fatty acids, ketone bodies and amino acids as substrates for energy production // Ibid.— 1981.— 48, N 6.— P. 850—858.
12. DuBois K. P., Potter V. R. Assay of animal tissues for respiratory enzymes: adenosine triphosphatase // J. Biol. Chem.— 1943.— 150, N 1.— P. 185—195.
13. Hellstrand P., Jorup C., Lydrup M. L. O₂ Consumption, aerobic glycolysis and tissue phosphagen content during activation of the Na/K pump in rat portal vein // Pflügers Arch.— 1984.— 401, N 2.— P. 119—124.
14. Kirk J. E. Intermediary metabolism of human arterial tissue and its changes with age and atherosclerosis // Atherosclerosis and its origin.— New York, London: Acad. press, 1963.— P. 67—117.
15. Krisanda J. M., Paul R. J. Phosphagen and metabolite content during contraction in porcine carotid artery // Amer. J. Physiol.— 1983.— 244, N 5.— P. 385—390.
16. Mandel P. Metabolisme de la paroi arterielle et ses modifications au cours du vieillissement // Metabolismus parietis vasorum.— Praha, 1962.— P. 25—32.
17. Sato T. R., Thomson J. F., Dantorth W. F. Electrochromatographic separation of inorganic phosphate, adenosine monophosphate, adenosine diphosphate, adenosine triphosphate // Anal. Biochem.— 1963.— 5.— P. 542—547.
18. Voth D., Lell D. Vergleichende biochemische Untersuchungen an einem autorhythmischen und einem nicht spontan aktiven Gefäßmuskel in vitro // Angiologica.— 1973.— 10, N 10.— S. 76—92.

Киев. мед. ин-т им. акад. А. А. Богомольца
М-ва здравоохранения УССР

Поступила 10.12.86

УДК 616.24—089.87:616.127:616.16

Структурно-функциональные особенности микроциркуляторного русла миокарда после резекции легких

Р. И. Вайда, И. Е. Герасимюк, А. Р. Вайда

Резекция легких в настоящее время широко внедрена в медицинскую практику и нередко является единственным эффективным способом лечения многих заболеваний легких. Однако уменьшение объема сосудистого русла малого круга кровообращения после резекции легких сопровождается увеличением нагрузки на правые отделы сердца и развитием легочного сердца [2, 9]. Компенсация и декомпенсация сократительной функции гипертрофированного миокарда в послеоперационный период определяется состоянием его микроциркуляторного русла и прежде всего капилляров, поскольку именно в них осуществляются жизненно необходимые процессы, обеспечивающие гемодинамический и метаболический гомеостаз [4, 7, 8]. Однако в литературе нет сведений о состоянии капилляров сердца в зависимости от объема

резекции легочной ткани и длительности послеоперационного наблюдения. Это и послужило основанием для выполнения настоящей работы.

Методика

Исследование выполнено на 107 беспородных собаках массой 13—16 кг, которым производили резекцию легких: 33 % объема паренхимы — правосторонняя билобэктомия [29], 58 % — правосторонняя пульмонэктомия [36], 67—75 % — двусторонняя обширная резекция легких (36 собак), контролем служило сердце неоперированного животного (6 собак). Все операции выполнены в условиях морфино-тиопенталового наркоза. В конце наблюдения животных умерщвляли внутривенным введением раствора тиопентала натрия.

До, во время операции и в сроки до одного года пункционным и катетеризационным методами с помощью водяного манометра измеряли давление в легочной артерии (ДЛА) и давление в передней полой вене (ДППВ). Объемную скорость тока крови в коронарном синусе измеряли с помощью градуированной мензурки после предварительной его катетеризации через наружную яремную вену. Насыщение крови кислородом в бедренной артерии (БА) и одноименной вене (БВ), а также в коронарном синусе определяли с помощью кюветного оксигеометра. Для гистологического исследования забирали участки из стенок правого желудочка (ПЖ) и левого желудочка (ЛЖ) сердца, предсердий, межжелудочковой перегородки. Материал обрабатывали гематоксилином и эозином, по ван Гизону, Маллори. Для изучения внутриорганных капиллярной сети (39 собак) сосуды миокарда инъецировали тушь-желатиновой массой по Джавахишвили и Комахидзе [1]. При этом определяли число капилляров, приходящееся на единицу площади, диаметр капилляров, капиллярно-паренхиматозное отношение, а также площадь поперечного разреза кардиомиоцита, приходящуюся на один капилляр [3].

Для электронно-микроскопического анализа кусочки из сосочковых мышц правого и левого желудочков фиксировали в 2,5 %-ном растворе глутаральдегида, приготовленном на фосфатном буфере (рН 7,4), и 1 %-ном растворе четырехоксида осмия. После дегидратации микроблоков в спиртах возрастающей концентрации их погружали в эпон-812. Срезы, изготовленные на ультрамикротоме УМТП-2, просматривали под микроскопом ЭВМ-100 ЛМ.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования установлено, что резекция 33 % легочной ткани не вызывала существенных изменений гемодинамики в малом круге кровообращения и газообмена как в ранние, так и отдаленные послеоперационные сроки. При хорошем общем состоянии животных у них были нормальные показатели давления в ДППВ, что свидетельствует о вполне удовлетворительной компенсации нарушенных функций кардиопульмональной системы.

Мало при этом изменялись морфометрические показатели, характеризующие капилляризацию миокарда (таблица). В первые сутки после операции отмечали увеличение диаметров и плотности капилляров в стенках обоих желудочков, хотя площадь поперечного сечения кардиомиоцита, приходящаяся на один капилляр, менялась незначительно. Изменения в стенке капилляров сводились к очаговому набуханию эндотелиоцитов и базальных мембран. Однако по мере увеличения сроков послеоперационного наблюдения отек уменьшался, а количественные показатели возвращались к исходным значениям.

Удаление 58 % легочной паренхимы приводило в действие все резервы кардиопульмональной системы. Адаптационно-компенсаторные процессы и явления декомпенсации после резекции такого объема ткани были особенно отчетливы. Сразу после удаления правого легкого ДЛА превышало исходный уровень на 36 %, в ДППВ — на 10—20 мм вод. ст. Одновременно с этим отмечалось увеличение объемной скорости коронарного кровотока на 15—20 %. Насыщение крови кислородом снижалось в БА на 5—6 %, в БВ — на 7—8 %. Не нормализовалось

Морфометрическая характеристика легких

Условие эксперимента	Плотность капилляров, число/мм ²	
	Правый желудочек	Левый желудочек

Группа контрольных (интактных) животных		
2617±56 2700±		
Группа животных, которым отсекали часть легких:		
33 % объема		
5-е сутки	2748±104	2796±
30-е сутки	2683±96	2731±
180-е сутки	2640±76	2710±
360-е сутки	2603±96	2692±
58 % объема		
5-е сутки	2820±64*	2840±
30-е сутки	2810±59*	2860±
180-е сутки	2301±48*	2560±
360-е сутки	2025±51*	2355±
67—75 % объема		
5-е сутки	2860±66*	2946±
30-е сутки	2760±58*	2824±
180-е сутки	2200±49*	2400±
360-е сутки	1992±58*	2249±

Примечания: * Значения, контрольных (P<0,05÷0,001); число ж

ДЛА в более поздние сроки того месяца оно имело тенденцию к снижению. Билобэктомия превышало исходный уровень на 36 %, что было связано со вторичным увеличением объема легочной ткани. Объемная скорость кровотока в коронарном синусе сниженной на 6—11 %. Нагрузочная способность сердца в сравнении с нагрузкой после операции не изменилась. В исследовании в течение 360 суток после резекции 58 % паренхимы легких не отмечалось расширения их диаметра, а также увеличения площади, приходящейся на единицу площади капилляров. Выявлены различные морфометрические изменения. Последствием операции было увеличение объема клеток, частичное разрушение внутриклеточных структур. Через месяц после удаления легкого в стенках капилляров у собак отмечалась гиперплазия эндотелиоцитов, выраженная гипертрофией сердечных клеток, отдела, испытывающего нагрузку, что приводило к достоверному увеличению диаметра одного капилляра. В отдаленные сроки в эндотелиоцитах отмечался выраженный отек, гипертрофия хондриев, а также образование микровыростков.

В более поздние сроки (6—12 месяцев) отмечалась выраженной гипертрофией миокарда, увеличением плотности капилляров в стенках сердца. В отдаленные сроки отмечался дальнейший рост

Морфометрическая характеристика капилляров миокарда ($X \pm Sx$) после резекции легких

Условие эксперимента	Плотность капилляров, число/мм ²		Диаметр капилляра, мкм		Площадь кардиомиоцита, приходящаяся на один капилляр, мкм ²	
	Правый желудочек	Левый желудочек	Правый желудочек	Левый желудочек	Правый желудочек	Левый желудочек
Группа контрольных (интактных) животных	2617±56	2700±42	4,2±1,2	4,3±0,09	83,95±2,42	82,45±2,02
Группа животных, которым отсекали часть легких:						
33 % объема						
5-е сутки	2748±104	2796±81	4,6±0,31	4,5±0,22	81,85±2,16	80,35±1,78
30-е сутки	2683±96	2731±121	4,5±0,33	4,5±0,17	84,39±3,11	82,77±2,69
180-е сутки	2640±76	2710±64	4,3±0,31	4,3±0,21	84,38±2,16	83,09±2,43
360-е сутки	2603±96	2692±112	4,3±0,26	4,4±0,18	90,81±3,76*	83,87±2,09
58 % объема						
5-е сутки	2820±64*	2840±54*	5,0±0,08*	4,9±0,06*	84,76±3,86	83,24±2,76
30-е сутки	2810±59*	2860±54*	4,8±0,09*	4,7±0,06*	111,03±2,96*	98,06±2,93*
180-е сутки	2301±48*	2560±45*	4,7±0,08*	4,7±0,07	135,83±4,95*	107,69±3,21*
360-е сутки	2025±51*	2355±46*	4,9±0,11*	4,7±0,03*	160,60±5,38*	123,28±4,29*
67—75 % объема						
5-е сутки	2860±66*	2946±81*	5,4±0,06*	5,1±0,05*	102,04±3,92*	90,93±2,88*
30-е сутки	2760±58*	2824±99*	5,1±0,06*	4,9±0,08*	127,26±4,04*	103,43±2,18*
180-е сутки	2200±49*	2400±68*	5,0±0,09*	4,9±0,04*	172,63±7,32*	130,22±6,12*
360-е сутки	1992±58*	2249±45*	6,2±0,07*	5,0±0,08*	201,99±10,3*	148,35±7,11*

Примечания: * Значения, которые статистически достоверно отличаются от контрольных ($P < 0,05 \div 0,001$); число животных во всех сроках исследования составляет 3.

ДЛА в более поздние сроки после операции, наоборот, начиная с шестого месяца оно имело тенденцию к росту, а спустя год после пульмонэктомии превышало исходный уровень в среднем на 142 ± 6 %, что было связано со вторичными изменениями в легочных сосудах [5]. Объемная скорость кровотока в коронарном синусе оставалась увеличенной на 6—11 %. Нагрузка на правые отделы сердца, возросшая по сравнению с нагрузкой после билобэктомии, вела и к более выраженным изменениям микроциркуляторного русла миокарда. При морфометрическом исследовании в стенках обоих желудочков на 5-е сутки после резекции 58 % паренхимы легких отмечалось достоверное расширение их диаметра, а также увеличение числа капилляров, приходящихся на единицу площади миокарда (см. таблицу). В стенке капилляров выявлены разнообразные по своей интенсивности дистрофические изменения. Последние выражались в набухании эндотелия, увеличении объема клеток, вакуолизации, уменьшении пиноцитоза и частичном разрушении внутриклеточных органелл.

Через месяц после удаления правого легкого явления отека в миокарде и стенках капилляров уменьшались, но при этом отчетливо была выражена гипертрофия сердечной мышцы, особенно правого желудочка, отдела, испытывающего наибольшую функциональную нагрузку, что приводило к достоверному увеличению площади кардиомиоцита на один капилляр. В отличие от предыдущего срока наблюдения в эндотелиоцитах отмечался выраженный пиноцитоз, увеличение числа митохондрий, а также образование на люминальной поверхности большого числа микровыростов.

В более поздние сроки (6—12 мес) после операции в связи с выраженной гипертрофией миокарда происходило достоверное уменьшение плотности капилляров в обоих желудочках. Одновременно с этим отмечался дальнейший рост площади кардиомиоцита, приходящийся

на каждый капилляр. Анализ ультраструктуры капилляров показал выраженную неравномерность и очаговость изменений в их стенке. В одних участках эндотелиоциты имели электронно-плотный матрикс, содержали большое число органелл и пиноцитозные пузырьки. В других — обнаруживались отечные эндотелиальные клетки с разобщением межклеточных контактов. В некоторых участках из-за сильного отека эндотелиоциты были разобщены с подлежащей мембраной. Перикапиллярное пространство в большинстве случаев, особенно у собак через год после удаления правого легкого, расширено и заполнено пучками толстых коллагеновых волокон. Столь выраженные изменения в капиллярах отрицательно влияли на структуру и функцию миокарда. Поэтому через год после операции в сердечной мышце правого желудочка выявлен выраженный кардиосклероз, разволокнение и многие очаги лизиса миофибрилл, участки пересокращения.

Глубокая структурная перестройка капиллярного русла миокарда совместно с возрастающей гиперфункцией правого желудочка приводит к ослаблению его сократительной способности и развитию сердечной недостаточности, явившейся причиной гибели четырех собак в отдаленные сроки после пульмонэктомии.

Наиболее выраженные нарушения гемодинамики были отмечены после резекции 67—75 % объема легочной паренхимы. Сразу после такой операции ДЛА превышало исходный уровень в среднем на 67 %, а в отдельных случаях в 2—2,5 раза, насыщение крови кислородом в БА снижалось на 10—12 %, а БВ — на 14—15 %; ЦВД при этом возрастало до 20 мм вод. ст. ± 4 мм вод. ст. (в норме 2,2 мм вод. ст. $\pm 0,35$ мм вод. ст.), а в отдаленные сроки — до 45 мм вод. ст. ± 10 мм вод. ст. У животных этой группы выявлены более существенные сдвиги параметров микроциркуляторного русла обоих желудочков по сравнению с собаками, перенесшими пульмонэктомию.

Уже на 5-е сутки после операции значения плотности капилляров и диаметра их просветов достоверно превышали их значения у интактных собак. Безусловно, это вело к увеличению капиллярно-мышечных взаимоотношений, что, по-видимому, необходимо рассматривать как проявление компенсации микроциркуляции, направленное на поддержание гомеостаза в условиях гиперфункции миокарда. Кроме того, выраженный отек и гипертрофия кардиомиоцитов сопровождалась увеличением пути диффузии кислорода, что подтверждалось достоверным ростом площади мышечного волокна, приходящейся на капилляр (см. таблицу). Причем, как и у животных предыдущих групп, эти изменения более выражены в правом желудочке.

Изучение миокарда с помощью электронного микроскопа обнаруживает значительные изменения его структуры, свидетельствующие о выраженной перегрузке сердца, работающего на пределе своих возможностей. Особенно большие нарушения выявлены в системе гемомикроциркуляции и прежде всего в гисто-гематических барьерах. Различные по характеру и интенсивности повреждения структуры гемато-паренхиматозных барьеров распространялись на большинство мышечных капилляров и сопровождалась неравномерным усилением их проницаемости. Как результат, в большинстве кардиомиоцитов определялся вне- и внутриклеточный отек. Типичным для капилляров был отек эндотелия, происходящий на фоне уменьшения числа рибосом, цистерн зернистой цитоплазматической сети, митохондрий и микропиноцитозных везикул. Субэндотелиальные пространства, базальные мембраны большинства капилляров претерпевали очаговые расширения и разрыхления, а перикапиллярные пространства выглядели электронно-прозрачными. Просветы капилляров выполнены форменными элементами крови, что необходимо рассматривать как элемент компенсации, направленный на продление контакта крови с гисто-гематическими структурами и улучшения трофики кардиомиоцитов. Однако это не может полностью компенсировать гипоксемию, нарушенный транскapиллярный обмен и предотвратить изменения сердечных миоцитов. В резуль-

тате, в кардиомиоцитах обнаруживались миофибриллы. После такого кардиомиоцит, в котором в каждом из них найти малую часть нормальной структуры. После односторонней пульмонэктомии жили только молодые животные, составляла 12—14 %.

По мере увеличения периода наблюдения компенсация нарушенной функции легких и легочная артериальная гипертензия после двусторонней обширной резекции легкого в 3-го месяца после операции достигла максимума в 6—12 мес у всех животных. В этот период отмечалась выраженная гипертрофия эндотелиальных клеток, отмечалось снижение интенсивности митохондриальной окислительной функции. Свободная поверхность эндотелия выглядела гладкой. Хроматин в ядрышках, как правило, был расположен в отдельных участках капиллярной гипертрофии внутриклеточных эндотелиоцитов, усилением компенсаторной реакции [8]. Вполне вероятно, что интенсивность функции клеток снижалась в условиях дистрофии. Однако эндотелий в капиллярах и в плазме внутриклеточных структурных элементов легких при обширных резекциях легкого в перикапиллярных пространствах коллагеновых волокон. Уменьшение диаметра обоих желудочков при односторонней пульмонэктомии, приходящейся на один легочный сегмент, приводит к нарушению гисто-гематического барьера, нарушению кровотока, способствующему развитию сердечной недостаточности, что в сочетании с кардиосклерозом и сердечной недостаточностью послужило причиной гибели животных. Разности по кислороду в большом круге кровообращения после двусторонних обширных резекций легкого.

Таким образом, изменения в миокарде, объем отсеченной легочной ткани, период тесно взаимосвязан с объемом отсеченной ткани легкого. Объем сердца увеличивается. В миокарде, гипоксемия способствует функционированию капилляров, межкапиллярное расстояние увеличивается, раскрытию и расширению капилляров в ДППВ и правом предсердии из вен миокарда через вены. По мере увеличения сроков наблюдения гипертрофия миокарда ведет к увеличению объема. В этот период отмечены и большие изменения в гисто-паренхиматозных барьерах, которые в свою очередь способствуют развитию физических изменений в миокарде.

тате, в кардиомиоцитах определялось разрушение митохондрий, лизис миофибрилл. После такого объема операций трудно было обнаружить кардиомиоцит, в котором не было бы тех или иных изменений, а в каждом из них найти малоизмененные или нормального вида ультраструктуры. После одномоментной резекции 67 % легочной ткани выживали только молодые собаки. Продолжительность жизни старых животных составляла 12—18 ч.

По мере увеличения послеоперационного периода наступала частичная компенсация нарушенных функций кардиопульмональной системы: улучшалось общее состояние животных, уменьшалась гипоксемия и легочная артериальная гипертензия. Однако период компенсации после двусторонней обширной резекции легких небольшой. Начиная с 3-го месяца после операции ДЛА имело тенденцию к росту, а спустя 6—12 мес у всех животных наряду с легочной артериальной гипертензией отмечалась выраженная флебогипертензия. В этот период в эндотелиальных клетках отмечалось просветление матрикса цитоплазмы, снижение интенсивности микропиноцитоза и числа клеточных органелл. Большинство митохондрий подвергалось различной степени деструкции. Свободная поверхность эндотелия, обращенная в просвет капилляра, выглядела гладкой. Хроматин вблизи ядерной оболочки конденсирован, а ядрышко, как правило, сливается с глыбками гетерохроматина. На отдельных участках капилляров выявлены преобразования в виде очаговой гипертрофии внутриклеточных структур, уплотнения плазмолеммы эндотелиоцитов, усиления пиноцитоза, что следует считать проявлением компенсаторной реакции на нарушенный кровоток и гипоксемию [8]. Вполне вероятно, что эти процессы являются свидетельством интенсивности функции клеток, восполняющих ослабленную или утраченную функцию других эндотелиоцитов, находящихся в состоянии дистрофии. Однако эндотелиоцитов с явлениями гипертрофии и гиперплазии внутриклеточных структур в сроки 6—12 мес после двусторонних обширных резекций легких очень мало. Кроме того, к этому сроку в перикапиллярных пространствах отмечалось наличие большого числа коллагеновых волокон. Уменьшение плотности капилляров в стенках обоих желудочков при одновременном увеличении площади кардиомиоцита, приходящейся на один капилляр, периваскулярный склероз, нарушение гисто-гематических барьеров еще больше затрудняют коронарный кровоток, способствуют возникновению относительной коронарной недостаточности, что в свою очередь ведет к миокардиодистрофии, миокардиосклерозу и сердечной недостаточности. Подтверждением сказанного служила глубокая гипоксемия, увеличение артерио-венозной разности по кислороду в бедренных сосудах и флебогипертензия в большом круге кровообращения у всех животных в отдаленные сроки после двусторонних обширных резекций легких.

Таким образом, изменения, происходящие в капиллярной сети миокарда, объем отсеченной легочной ткани, длительность послеоперационного периода тесно взаимосвязаны. В ранние сроки с увеличением объема отсеченной ткани легких число капилляров в стенках желудочков сердца увеличивается. По-видимому, увеличение нагрузки на миокард, гипоксемия способствуют открытию резервных, временно нефункционирующих капилляров, благодаря чему сохраняется нормальное межкапиллярное расстояние и дистанция диффузии кислорода. Раскрытию и расширению капилляров способствует и возросшее давление в ДППВ и правом предсердии, которое затрудняет эвакуацию крови из вен миокарда через коронарный синус в правое предсердие. По мере увеличения сроков послеоперационного наблюдения выраженная гипертрофия миокарда ведет к уменьшению плотности капилляров. В этот период отмечены и более глубокие деструктивные изменения в гисто-паренхиматозных барьерах, перикапиллярный склероз, что в свою очередь способствует росту коронарной недостаточности и дистрофическим изменениям в миокарде.