

Основные закономерности развития недостаточности лимфообращения в сердце

Важная роль лимфатической системы в поддержании гомеостаза определяется многообразием и сложностью ее функций в организме. Как один из компонентов системы микроциркуляции внутриорганные лимфатические русла дренируют интерстиций, «специализируясь» на элиминировании грубодисперсных субстанций [11, 12]. Резорбируя часть воды и белки, фильтрующиеся из крови, лимфатическая система регулирует состав и объем внутритканевой среды [18]. Любые нарушения микрогемодинамики и проницаемости гистогематического барьера (ГГБ) изменяют и процессы лимфообращения [15]. Застой лимфы обуславливает циркуляторную гипоксию и накопление в ткани продуктов нарушенного метаболизма, оказывая гистотоксическое и склерогенное воздействие [2, 10]. Интракоронарное введение интактным животным лимфы из ишемизированного сердца вызывает тяжелые аритмии [16, 17].

В сердце перестройка лимфатического русла (ЛР) наиболее значительна при длительно текущих патологических процессах, например, при рецидивирующей коронарной недостаточности, атеросклеротическом коронарокардиосклерозе, ревматизме [5, 8, 9, 13]. Однако механизмы, определяющие эту перестройку, изучены недостаточно. В связи с этим основную цель настоящего исследования составил морфофункциональный анализ патологических и адаптационных изменений ЛР сердца, отражающих общие закономерности развития хронического застоя лимфы в этом органе.

Методика

Исследования выполнены на 56 кроликах массой 2,5—3,5 кг. Проведено 8 серий опытов (по 7 наблюдений в каждой серии). Острую коронарную недостаточность воспроизводили однократным внутривенным введением вазопрессина (0,2 Е/кг) под ЭКГ-контролем, рецидивирующую — введением этого же препарата (та же доза) в течение 30 сут. Однократная физическая нагрузка достигалась плаванием животных в течение 15—20 мин при комнатной температуре. Дислиппротеидемии (ДЛП) и алиментарный атеросклероз вызывали включением в диету холестерина (0,25 г/кг) каждые сутки на протяжении 2, 8 и 16 нед. Комплексное влияние ДЛП и коронарной недостаточности изучали на животных, в течение 8 нед получавших эту же диету, на фоне которой им в последний месяц эксперимента каждые сутки инъецировали вазопрессин в указанной выше дозе. Обратимость изменений, происходящих в ЛР сердца, изучали на кроликах, в течение 16 нед получавших холестерин и затем исследовавшихся через такой же промежуток времени после отмены атерогенной диеты. Контрольную группу составили 7 интактных животных.

Всех кроликов умерщвляли под наркозом (этаминал натрия, 30 мг/кг). Сразу же после извлечения сердца из грудной клетки различные участки лимфатической сети маркировали изотоническим раствором черной туши, приготовленным на 4 %-ном параформе. Прицельно вырезанные образцы ткани затем фиксировали 1 %-ным раствором OsO_4 , обезжизивали и заключали в эпоксидные смолы. Ультратонкие срезы получали на приборе LKB-8800, контрастировали солями тяжелых металлов и исследовали на электронном микроскопе УЭМБ-100 К. Помимо этого ЛР сердца инъецировали берлинской лазурью, приготовленной на хлороформе (1:100), и изучали стереоангioskopически на просветленных препаратах, а также на полутонких срезах, окрашенных метиленовым синим и основным фуксином, и электронно-микроскопически на прицельно вырезанных участках.

Результаты и их обсуждение

Морфофункциональный анализ перестройки ЛР сердца при формировании хронического застоя лимфы позволил, независимо от обусловивших его причин, выделить следующие фазы этого процесса: фазу компенсаторной гиперфункции, фазу обратимых патологических изменений, фазу закрепления неадекватности лимфооттока и фазу хронической лимфоциркуляторной недостаточности.

Фаза компенсаторной гиперфункции ЛР сердца развивается в ответ на повышение внутритканевого давления, обусловленное избыточной фильтрацией жидкости из микрогемоциркуляторного русла (МГЦР) в интерстиций. Миокардиальные корни ЛР сердца топически

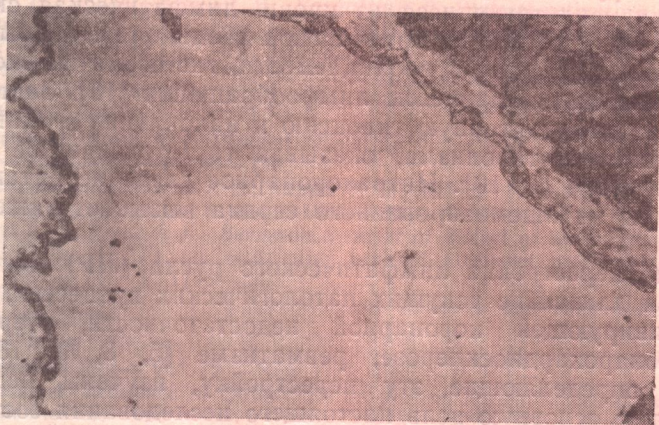


Рис. 1. Интрамиокардиальный лимфатический капилляр кролика при острой коронарной недостаточности: отек перикапиллярной зоны и дилатация просвета капилляра. $\times 7000$.

совмещены с веноулярным сегментом МГЦР [7]. В физиологических условиях стенки кровеносных посткапилляров и веноулярных синусов миокарда характеризуются наиболее высокой проницаемостью для белков плазмы, что связано со структурно-функциональными особенностями их эндотелия и межэндотелиальных стыков [1, 4]. Обусловленные этим локальные колебания онкотического давления в интерстиции при изменениях гидратации последнего создают локальные градиенты, ориентирующие свободную жидкость в направлении к зонам реабсорбции. Накопление ее в периваскулярных пространствах резорбирующих лимфатических капилляров миокарда приводит к напряжению их стропных филаментов и раскрытию межэндотелиальных стыков. Это способствует максимальному заполнению лимфатической сети, все элементы которой равномерно дилатируются. В их эндотелиальных клетках активируется микропиноцитоз, отмечается повышение или снижение электронной плотности цитоплазматического матрикса. Проницаемость межэндотелиальных стыков лимфатических посткапилляров и мелких отводящих сосудов также возрастает. В результате избыток воды, поступившей из интерстиция в лимфатическую сеть, отфильтровывается за ее пределы, что, облегчая процесс образования лимфы, предупреждает вышележащие отделы ЛР сердца от механического перенапряжения [14].

Резорбция и отведение из интерстиция осмотически активных субстанций обеспечивают восстановление гемолимфатического равновесия в миокарде до уровня, соответствующего изменившемуся режиму его работы. Если этого не происходит, начинается патологическая перестройка ЛР сердца. Комплекс патологических и адаптационных изменений, формирующихся в различных структурно-функциональных звеньях лимфатической сети сердца на ранних этапах его поражения, соответствует *фазе обратимых патологических изменений*. В наших ис-

следованиях подобные сдвиги отмечаются в условиях острой коронарной недостаточности и 2-недельной ДЛП.

Каждая из моделировавшихся патологических ситуаций характеризуется нарушением транспортно-трофических процессов в миокарде, определяемых транзитными расстройствами микрогемодинамики, проницаемости ГГБ, интермедиарного обмена и гемолимфатического равновесия [3, 6]. При этом интерстиций миокарда подвергается неравномерно выраженному отеку, обуславливающему функциональную перегрузку соответствующих участков лимфатической сети. В перичеллюлярных и периваскулярных пространствах накапливаются продукты тканевого дисметаболизма, появляются мембранные комплексы и органеллы поврежденных клеток. Под влиянием экстравазальной компрессии и возросшего внутрисосудистого давления стенки микрососудов растягиваются и истончаются, а контуры их просветов усложняются (рис. 1). Микропиноцитоз в основной массе эндотелиальных клеток заметно активируется, однако заполнение корней лимфатической сети осуществляется главным образом через межэндотелиальные стыки, значительная часть которых широко открывается в результате напряжения стропных филаментов. Колебания электронной плотности цитоплазматического матрикса эндотелиоцитов по сравнению с контролем усиливаются. В некоторых клетках обнаруживаются деструктивные изменения, характеризующиеся чрезмерным набуханием митохондрий с гомогенизацией и фрагментацией крист, повреждениями мембраны канальцев эндоплазматического ретикулума и элементов пластинчатого комплекса, лизисом рибосом, отеком ядра с конденсацией гетерохроматина. Все элементы субэпикардиальной лимфатической сети дилатируются, а зоны расположения клапанных структур мелких лимфатических сосудов приобретают вид регулярно расположенных перетяжек. Как и при физиологической гиперфункции ЛР сердца, проницаемость межэндотелиальных стыков его отводящих лимфу отделов повышается. Описанные изменения имеют обратимый характер.

При продолжающемся действии факторов, нарушающих гемолимфатическое равновесие, морфофункциональная перестройка ЛР сердца вступает в *фазу закрепления неадекватности лимфооттока*. Так, к концу 2-го месяца экспериментальной ДЛП комплекс адаптационных и обратимых патологических изменений ЛР сердца дополняется достоверными признаками недостаточности лимфообращения. Межуточный отек усиливается, несмотря на систематически встречающиеся раскрытые стыки резорбирующих интерстициальную жидкость лимфатических капилляров. В периваскулярных зонах накапливаются рыхлые аморфно-фибриллярные массы и волокнистые элементы стромы, постепенно превращаясь во все более существенное препятствие для поступления грубодисперсных субстанций из интерстиция в корни лимфатической сети. Контуры просветов одних лимфатических капилляров расширены, других — деформированы, толщина их стенки неравномерная. Часть межэндотелиальных стыков зияет, их стропные филаменты напряжены. Наряду с умеренной гиперплазией и гипертрофией органелл эндотелиоцитов наблюдаются чрезмерное набухание митохондрий с явлениями кристоллиза, уменьшением содержания цитогранул, локальные повреждения мембран канальцевых структур.

В субэпикардиальном отделе лимфатической сети отмечаются признаки пролиферации капилляров. Из отводящих лимфатических сосудов I—II порядков нередко исходят слепо заканчивающиеся отростки новообразующихся и растущих капилляров с булавовидными либо заостренными окончаниями. Неравномерную дилатацию лимфатической сети дополняет ее деформация. Некоторые сосуды трансформируются в цепочки овоидноподобных элементов различного размера, разграниченные узкими перетяжками. Контуры крупных лимфатических сосудов становятся неровными и как бы шероховатыми. Отмечаются явления периваскулярного отека и склероза (рис. 2). На всем протяжении

внутриорганного лимфатического русла появляются межэндотелиальные стыки усложненной конфигурации с хорошо выраженными пятнами облитерации. На уровне крупных отводящих лимфу сосудов они часто трансформируются в зоны окклюзии.

Во время фазы закрепления неадекватности лимфооттока устанавливается преобладание патологических изменений над адаптационными, что возрастающе ограничивает функциональные возможности



Рис. 2. Субэпикардиальный лимфатический сосуд кролика при 2-месячной гиперхолестеринемии: периваскулярный отек с явлениями склероза и деформацией стенки сосуда, в просвете видны частички туши. $\times 7500$.

ЛР сердца. Несостоятельность лимфатического дренажа ткани приобретает устойчивый характер и эта фаза постепенно переходит в следующую — фазу хронической лимфоциркуляторной недостаточности, характерную для сформировавшегося патологического процесса. В наших наблюдениях такие изменения отмечались на 16-й неделе гиперхолестеринемии либо при ее сочетании с рецидивирующей коронарной недостаточностью.

Нарушения, определяющие хроническую лимфоциркуляторную недостаточность, включают факторы, вторично стимулирующие патологическую перестройку ЛР сердца, причем их роль постепенно возрастает. Это сообщает данному процессу определенную способность к самостимулированию. Тонкофибриллярные структуры, аморфные субстанции и клеточный детрит, накапливаясь в интерстиции, широкой каймой окружают миокардиальные корни лимфатической сети, изолируя их от окружающей ткани. Одни межэндотелиальные стыки лимфатических капилляров постоянно зияют, другие, напротив, фиксированы в закрытом положении, причем в некоторых из них появляются пятна облитерации (рис. 3, а). Относительно равномерная толщина растянутой и истонченной капиллярной стенки иногда нарушается выступами, содержащими митохондрии, лизосомы, скопления РПН-гранул. Колебания электронной плотности цитоплазматического матрикса эндотелиоцитов выраженнее, чем в ранее описанных наблюдениях. Иногда прогрессирующий отек или пикнотическое уплотнение приводят к деструкции эндотелиоцитов с образованием микродефектов в сосудистой стенке. В результате, с одной стороны, страдает резорбция воды и грубодисперсных продуктов нарушенного тканевого обмена, концентрирующихся в интерстиции, с другой, — часть жидкости, резорбированной корнями ЛР сердца, вновь вытесняется во внутритканевую среду во время систолического сжатия его поврежденных элементов.

Субэпикардиальная лимфатическая сеть подвергается хронической дилатации, что сопровождается ее стойкой деформацией. В местах слияния капилляров обнаруживаются лакунообразные расширения. Предклапанные участки отводящих лимфу сосудов приобретают мешковидную форму и зубчатые контуры. В некоторых из них формируются варикозные выбухания. Иногда межклапанные сегменты посткапилля-

ров и мелких сосудов растягиваются вместе с участками, содержащими клапаны, обуславливая дисфункцию их клапанного аппарата и усугубляя застой лимфы в таких зонах.

Конфигурация межэндотелиальных стыков лимфатических сосудов различного калибра усложняется, а расположенные здесь пятна облитерации расширяются (рис. 3, б). Однако параллельно с адаптационным укреплением сосудистой стенки нарушается отфильтровывание



Рис. 3. Лимфатическое русло сердца кролика при хроническом нарушении лимфообращения:

а — интрамиокардиальный лимфатический капилляр (сочетание гиперхолестеринемии и рецидивирующей коронарной недостаточности приводит к отеку, накоплению аморфно-фибриллярных субстанций, склерозированию перикапиллярной зоны, микроклазматозу, набуханию митохондрий, значению или укреплению пятнами облитерации межэндотелиальных стыков — указаны стрелками), $\times 10\,500$; б — фрагмент стенки субэпикардиального лимфатического сосуда (16-недельная гиперхолестеринемия приводит к ограничению проходимости межэндотелиального стыка). $\times 20\,000$; в — субэпикардиальный лимфатический сосуд в норме. $\times 19\,000$.

воды и страдает лимфообразование. Повышение интраваскулярного давления и периваскулярный склероз сдавливают капилляры и сосуды либо растягивают их стенки, сообщая им грубую складчатость, что и ограничивает функциональную лабильность, емкость и транспортную функцию ЛР сердца.

Хронический застой лимфы стимулирует новообразование и рост лимфатических капилляров, отмечаемый не только в периферических отделах субэпикардиальной сети, но и в отводящих лимфу сосудах. Зоны активной пролиферации капилляров чередуются с участками за-пустевания и редукции лимфатической сети (рис. 4). Связанное с этим перераспределение нагрузки в ЛР сердца еще более усугубляет не-равномерность его перестройки.

Изменения ЛР сердца в различных экспериментах имели однона-правленный характер, отличаясь, главным образом, темпами своего раз-вития. Так, при рецидивирующей коронарной недостаточности, вос-производившейся в течение 1 мес, они значительно выраженнее, чем

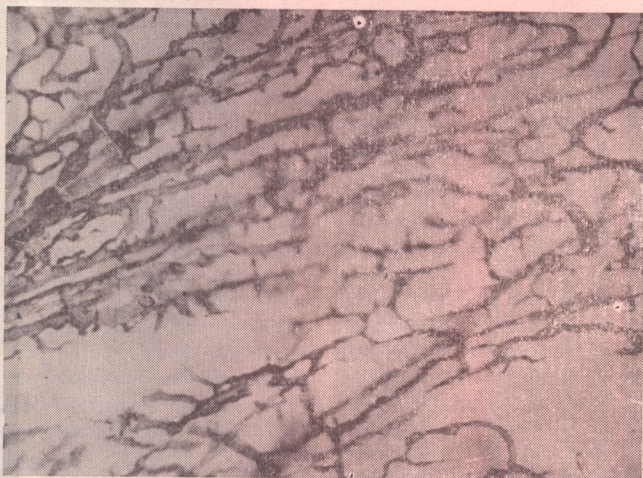


Рис. 4. Субэпикардиаль-ная лимфатическая сеть кролика с 4-месячной ги-перхолестеринемией: ди-латация, деформация, но-вообразование и редук-ция элементов сети. $\times 32$.

при 2-месячной ДЛП, уступая, однако, по своей глубине отмечавшейся к 4-му месяцу гиперхолестеринемии. В то же время перестройка ЛР сердца в двухмесячном эксперименте по моделированию ишемической болезни сердца превосходила развивающуюся за вдвое более длитель-ный период «чистой» ДЛП.

При исследовании ЛР сердца через 4 мес после отмены атероген-ной диеты, продолжавшейся в течение такого же периода, оказалось, что изменения, обусловленные застоем лимфы, восстанавливаются неполностью. В первую очередь это относится к явлениям периваску-лярного склероза, неравномерной дилатации и деформации лимфати-ческих сосудов, перестройке их клапанного аппарата, а также к «пере-планировке» общей архитектоники лимфатической сети в связи с ги-пертрофией или редукцией ее различных участков.

Таким образом, результаты выполненных исследований и сведения, имеющиеся в литературе, свидетельствуют о том, что недо-статочность лимфообращения в сердце формируется на основе стерео-типных изменений, выраженность которых определяется интенсив-ностью и продолжительностью воздействий, оказываемых на ЛР серд-ца. При этом исходная адаптационная реакция в ответ на нарушение гемолимфатического равновесия постепенно отодвигается на второй план все более глубокими патологическими изменениями различных элементов лимфатической сети. Морфогенез хронической недостаточ-ности лимфообращения в сердце характеризуется закономерной сменой последовательно формирующихся фаз.

Компенсаторная гиперфункция ЛР сердца, возникая в ответ на нарастающую гидратацию интерстиция, включает комплекс явлений, оптимизирующих работу дренажных механизмов. В результате улуч-шается заполнение корней, увеличиваются емкость и пропускная спо-собность лимфатической сети, облегчается образование лимфы. Уча-щение сердечного ритма повышает скорость ее оттока, так как сокра-щение миокарда является главной движущей силой внутриорганного

лимфотока в связи с тем, что в стенках лимфатических сосудов сердца нет гладкомышечных клеток [5].

В фазу обратимых патологических изменений появляются признаки неадекватности дренажа ткани, которые наслаиваются на компенсаторно-приспособительную реакцию ЛР сердца. При этом отмечается неравномерный отек интерстиция миокарда, который сохраняется, несмотря на зияние части межэндотелиальных стыков корней лимфатической сети. Под воздействием периваскулярного отека и избытка резорбируемой жидкости элементы лимфатической сети подвергаются неравномерной дилатации, а в эндотелиоцитах наряду с компенсаторно-приспособительными процессами возникают поверхностные деструктивные изменения.

Следующая фаза, фаза закрепления неадекватности лимфооттока, представляет собой сложный комплекс адаптационных и патологических изменений с доминированием последних. Она развивается на фоне персистирующей циркуляторной гипоксии, обусловленной гемодинамическими нарушениями, мембранозным и лимфогенным отеком и явлениями диффузного кардиосклероза. Ее характеризуют адаптационная и деструктивная перестройка эндотелиоцитов, накопление в интерстиции грубодисперсных метаболитов, клеточного детрита и аморфно-фибриллярных масс, ограничение лабильности межэндотелиальных стыков на всех уровнях лимфатической сети, деформация ее элементов и инициация роста лимфатических капилляров. Вследствие этого возрастающе ограничивается резорбция жидкости из интерстиция в лимфатическую сеть, страдают процессы образования и эвакуации лимфы.

В фазу хронической неадекватности лимфооттока некоторые изменения становятся вторичными стимуляторами патологического процесса. Периваскулярный склероз затрудняет поступление жидкости в резорбирующие ее капилляры, уменьшает емкость различных элементов лимфатической сети и ограничивает подвижность их стенок. Вследствие постоянного зияния части межэндотелиальных стыков и сквозных дефектов в стенках микрососудов резорбируемая ими жидкость выжимается не только в вышележащие отделы, но и обратно в интерстиций. Компенсаторное укрепление межэндотелиальных стыков со снижением проницаемости сосудистой стенки ограничивает отфильтровывание наружу воды, необходимое для образования лимфы и снятия перегрузки вышележащих отделов, вызванной ее избытком [14]. В результате дилатация и деформация лимфатической сети прогрессируют. Неравномерность ее перестройки усугубляется недостаточностью клапанного аппарата лимфатических сосудов, а также ростом и редукцией лимфатических капилляров.

A. S. Gavrish, S. A. Kravets

BASIC REGULARITIES OF THE LYMPH FLOW INSUFFICIENCY DEVELOPMENT IN THE HEART

63 adult rabbits were used to simulate single physical exercise, acute and relapsing coronary insufficiency, alimentary atherosclerosis and to study adaptive and pathologic changes in the lymphatic channel (LC) of the heart. LC of the heart in animals with alimentary atherosclerosis after cholesterol exclusion from their diet was studied to determine reversibility of these changes. LC of the heart was injected by differently coloured masses and was investigated by the stereoangiographic method on clarified preparations, on semithin sections and by the electron-microscopic method. Changes in different elements of a lymphatic net were of the stereotype character, as a whole. Morphofunctional reactions determining the development of the chronic insufficiency of the lymph flow in the heart form as successively following phases which change both due to exposition of the pathological process-initiated effect and due to certain endogenic factors arising during arrangement of LC of the heart.

N. D. Strazhesko Research Institute of Cardiology,
Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Выренков Ю. Е., Соболева Э. Л., Беклемишев М. А. Морфологические особенности гемо- и лимфомикроциркуляторного русла миокарда // Арх. анатомии и эмбриологии.— 1981.— № 5.— С. 30—38.
2. Гавриш А. С. Морфологические изменения в сердце при нарушении лимфооттока // Cor et vasa.— 1981.— № 5.— С. 266—274.
3. Гавриш А. С. Морфология миокарда при острой коронарной недостаточности гипервазопрессинемического генеза // Врачеб. дело.— 1984.— № 22.— С. 36—38.
4. Гавриш А. С. Структурно-функциональные особенности различных звеньев микроциркуляторного русла миокарда // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии.— 1986.— № 6.— С. 13—21.
5. Гавриш А. С. Некоторые особенности строения лимфатического русла и морфофункциональные основы его недостаточности // Там же.— 1989.— № 1.— С. 45—53.
6. Гавриш А. С., Воробьева Е. А. Морфофункциональный анализ нарушений микроциркуляции в миокарде при дислиппротеидемии и алиментарном атеросклерозе // Врачеб. дело.— 1986.— № 1.— С. 22—25.
7. Гавриш А. С., Пауков В. Е. Структура и транспортно-трофическое обеспечение функции интегральной единицы ткани миокарда — кордиона // Вестн. АМН СССР.— 1988.— № 10.— С. 31—39.
8. Зербино Д. Д. Общая патология лимфатической системы // Киев : Здоров'я, 1974.— С. 160.
9. Ильинский С. П. Кардиопатология // Рига : Зинатне, 1986.— 167 с.
10. Колчинская А. З. О классификации гипоксических состояний // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1981.— № 4.— С. 3—10.
11. Куприянов В. В., Бородин Ю. И., Караганов Я. Л., Выренков Ю. Е. Микролимфология.— М. : Медицина, 1983.— С. 288.
12. Левиц Ю. М. Практическая лимфология.— Баку : Маариф.— 1982.— 302 с.
13. Мульдияров П. Я. Субмикроскопическая патоморфология ревмокардита.— М. : Медицина.— 1979.— 214 с.
14. Casteuholz A. Strueturbild und Wizkuugsweise der initialen lymphbahu // Z. Lymphol.— 1984.— Bd. 8, N 2.— S. 55—64.
15. Johnston M. G. Studies of the effect of chemical mediators and their inhibitors on lymphatic vessels // J. Physiol. (Gr. Brit.).— 1980.— 308.— P. 122.
16. Solti F., Jellinek H., Gloviczki L., Sebestyen M. Лимфатическая кардиомиопатия (сердечный лимфостаз в патогенезе аритмий) // Cor et vasa.— 1982.— N 4.— S. 261—268.
17. Szlavay L., Adams D. F., Hollenberg N. K., Abrams H. L. Cardiac lymph and lymphatics in normal and infarcted myocardium // Amer. Heart J.— 1980.— 100, N 3.— P. 323—331.
18. Wiederhielm C. A. Blood-lymph transport mechanisms // Recent Adv. Basic Microcirc. Res. Part 1 (Basel).— 1977.— P. 477—482.

Киев. науч.-исслед. ин-т
кардиологии им. акад. Н. Д. Стражеско
М-ва здравоохранения УССР

Материал поступил
в редакцию 27.12.89

УДК 612.53—612.44

В. И. Соболев, Н. Т. Лапенко

Природа гиперметаболизма и тахикардии при адаптации к холоду и экспериментальном гипертиреозе

Известно, что у гомойотермных организмов холододовая адаптация так называемого long-term-типа, а также экспериментальный гипертиреоз сопровождаются развитием гиперметаболизма (повышенного уровня основного обмена) и тахикардии [1—3, 9]. Природа этих феноменов до конца не выяснена [2, 7, 11]. В принципе, происхождение тахикардии и гиперметаболизма может быть связано, по крайней мере, с одной из двух групп механизмов: выходом в циркуляторную систему при адаптации к холоду и гипертиреозе некоего регуляторного фактора (биологически активных веществ) или изменениями стационарного характера, наступающими непосредственно в калоригенно активных тканях и сердце (например, структурными изменениями, активацией ферментов и др.). Следовательно, можно говорить о гуморальной и негу-