

УДК 616.132–007.64:617–089

DOI: 10.15587/2519-4798.2019.170504

МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ АОРТИ У ХВОРИХ З ГОСТРИМИ АОРТАЛЬНИМИ СИНДРОМАМИ

© О. В. Бучнева

Мета дослідження – дослідити морфологію стінки аорти у хворих з гострим аортальним синдромом
Матеріали та методи. На базі ДУ «ІЗНХ ім. В. Т. Зайцева НАМНУ» представлені результати морфологічного дослідження фрагментів аневризм (n=52) які забирали інтраопераційно, з кожного фрагмента готувалися тонкі зрізи, які забарвлювалися гематоксилін еозином, та на еластичні волокна, інкубувалися з антитілами до IgG, та з Apo-Alert DNA Fragmentation для визначення апоптозу.

Результати. Посткоарктаційні аневризми мали наступну мікроскопічну картину: зменшення медіального шару з невеликими полями дезорганізації еластичних волокон та гладко-м'язових клітин (ГМК). Виявлення апоптуючих клітин в зрізах було мінімальним. У групі розширюючих аневризм аорти при мікроскопії в 40 % випадків еластичні волокна були фрагментовані, ГМК розташовані хаотично з окремими ділянками гістіоцитарного медіонекрозу – типова картина для синдрому Марфана. При мікроскопічному дослідженні торакоабдомінальних аневризм аорти виявлялося значне зменшення середнього шару з розвитком фіброзу. При підрахунку загального числа клітин було виявлено зменшення гладком'язових клітин в середньому на 54 % Аневризми черевного відділу аорти характеризувалися найбільшими дегенеративними змінами. Зменшення медіального шару та фіброзні зміни були також найбільш виражені. Зменшення медіального шару та фіброзні зміни були найбільш виражені в цій групі.

Висновки. Всі типи ускладнених аневризм характеризуються недостатністю гладком'язових клітин в стінці аорти. При дослідженні виявлено, що зменшення числа гладком'язових клітин може відбуватися за рахунок апоптозу. Простежується чіткий взаємозв'язок із запальною інфільтрацією клітинами, що виробляють індуктори апоптозу

Ключові слова: аорта, морфологічні дослідження, гладком'язові клітини, розширююча аневризма аорти, гострий аортальний синдром

1. Вступ

У групі спадкових або вроджених захворювань, що супроводжуються неповноцінністю аортальної стінки, виділяють два основні синдроми – це синдром Марфана та синдром Елерса-Данлоса [1]. Білок фібриліну, який синтезується у пацієнтів з синдромом Марфана за своїми характеристиками міцності та розтяжності відрізняється від еластину в сторону зменшення деяких властивостей, межа міцності досягається навіть при нормальному артеріальному тиску [2]. При перевищенні цієї межі відбуваються розриви волокон у позаклітинному матриці гладко м'язового шару, що веде до дегенерації всього шару і ще більшого зниження його міцності.

Синдром Елерса-Данлоса – гетерогенна група спадкових порушень сполучної тканини. Всього описано 11 видів даного синдрому. Єдиний представник «судинного типу» – це IV тип синдрому [2]. Хвороба обумовлена структурними порушеннями в ланцюзі α1 колагену III типу [3]. Патогенез розвитку аневризм аорти при цьому синдромі також пов'язаний зі зниженням міцності аортальної стінки.

Набутий характер захворювання найбільш поширений при аневризмах аорти. На першому місці серед етіологічних факторів розвитку придбаних аневризм аорти є атеросклеротичне ураження – 73 % [4]. У випадках аневризм аорти різної локалізації у 90 % пацієнтів виявляється та чи інша ступінь атеросклеротичного ураження аорти [1, 4].

Відповідно до гіпотези хронічного пошкодження ендотелію, пусковим механізмом розвитку атеросклеротичних змін є десквамація ендотелію в окремих ділянках судинного русла [5]. В результаті такого пошкодження відбувається адгезія тромбоцитів, хемотаксис лімфоцитів та моноцитів, вивільнення з них факторів росту, що викликає міграцію гладко м'язових клітин (ГМК) та їх проліферацію.

2. Обґрунтування дослідження

Загальновідомо, що аневризми аорти характеризуються змінами в середньому та адвентиційному шарі аорти з великою дегенерацією медії та зменшенням кількості еластичних білків та ГМК [5, 6].

Запальні аневризми аорти спочатку розглядалися як прояв неспецифічного аортоартеріїту. Дане захворювання характеризується гранулематозним запаленням аорти та її основних гілок [4]. По мірі прогресування запалення відбувається формування фіброзних гранулем, руйнування еластичних волокон та некроз ГМК [1]. Однак формування аневризм відзначається лише у 22 % хворих, в 14 % випадків це єдиний прояв процесу [7]. Велика частина цих аневризм припадає на дистальний відділ низхідної грудної аорти та черевну аорту – 60 % [8].

Поразка судинної системи при ревматичних захворюваннях поширена та має кілька механізмів. В першу чергу – це запалення судинної стінки. Важливе значення має також гіперпродукція антитіл, що

реагують з фосфоліпідами (АФЛ), а також порушення ліпідного обміну, ранній розвиток атеросклеротичного ураження, в тому числі пов'язане з прийомом глюкокортикоїдів [2, 9].

В основі патогенезу розвитку аневризми при неспецифічних запальних захворюваннях лежить зниження еластичності стінки аорти: замість пружних властивостей, які після зняття напруги дозволяють повернути вихідну форму, стінка аорти набуває пластичні властивості, які характеризуються тим, що після зняття напруги повернення в вихідну форму не відбувається. Напруга пульсової хвилі, навіть в межах нормального тиску змінює форму аорти [2, 4].

При аналізі літератури стосовно травматичних аневризми в 82 % випадків мало місце ДТП, в останніх – забої падіння і інші види травм [4]. У 94 % випадків аневризми локалізувались в типовому місці – перешийок аорти. Патогенезом формування аневризми стало різноспрямована дія сил та гідродинамічний удар в області перешийка.

Частота формування післяопераційних аневризми аорти зростає, особливо в грудному відділі аорти. В першу чергу це пов'язано зі збільшенням хірургічної активності, по відношенню до грудної аорти [5].

В останні роки розробляються нові теорії етіологічних чинників розвитку аневризми аорти: генетична теорія; теорія протеолітичних ферментів; теорія рідкісних металів [10].

Так, сучасні теорії розвитку, наприклад, теорія аневризми черевної аорти, припускають, що асептичне запалення виникає як відповідь на фіксацію до судинної стінки черевного відділу аорти деякого (не виділеного) антигену. Ця відповідь характеризується інфільтрацією аортальної стінки макрофагами, Т- та В-лімфоцитами і активацією протеолітичної системи через продукцію цитокінів, підвищення протеїназної активності призводить до дезінтеграції білків матриксу. Що в свою чергу, призводить до розвитку аневризматичного ураження аорти [8].

Запальні реакції виникають не у всіх хворих, а тільки у деяких несучих екзогенні фактори, що призводять до даного запалення. Деякі автори припускають наявність генетичної детермінації даного процесу. Ряд дослідників відзначають, що розвиток запальних змін в стінці аорти, що мають результат в аневризматичне розширення, частіше виникає у людей порівняно молодого віку [9, 10].

Вчені, на базі останніх імунно-молекулярних досліджень, запропонували гіпотезу розвитку запальних аневризми черевної аорти. При дослідженні у хворих з аневризматичним ураженням аорти було виявлено генетично детермінований дефект в системі HLA зокрема в молекулі HLA-DR, що, на їхню думку, може обумовлювати патологічну імунну відповідь на різні антигени [6].

Не дивлячись на відмінності, при різній етіології аневризми аорти мають низку схожих рис. Що може вказувати на те, що в кінцевому результаті, не дивлячись на різні індуктори, патологічний процес має схожі риси.

3. Мета дослідження

Дослідити морфологію стінки аорти у хворих з гострим аортальним синдромом.

4. Матеріали та методи

На базі ДУ «Інституту загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» за 2012–2018 роки прооперовано 52 пацієнта з гострим аортальним синдромом віком від 38 до 71 років, середній вік $51,0 \pm 1,4$, з них 40 (76 %) чоловіків, 12 (24 %) жінок. Пацієнтів з синдромом Марфана було 25. З них з розривами аневризми висхідної аорти 1 (4 %), а з розшаруваннями аорти – 24 (96 %) хворих.

Всі фрагменти аневризми ($n=52$) забиралися інтраопераційно, з кожного фрагмента готувалися тонкі зрізи, які забарвлювалися гематоксилін еозином, на еластичні волокна, інкубувалися з антитілами до IgG, та з ApoAlert DNA Fragmentation для визначення апоптозу.

У групі з розривом аневризми грудної аорти (10 хворих) зао макроскопічною картиною аневризми розподілилися наступним чином: 30 % мали мішкоподібну форму аневризми, 50 % мали веретеноподібну форму, та у 20 % були помилкові аневризми. Мішкоподібні аневризми аорти були посттравматичними і локалізувалися: 2 – на висхідній аорті і 1 – на дузі, 2 помилкові аневризми були в місці істмуса аорти. А веретеноподібні поділялися на 3 – у висхідній аорті та дузі, 2 – у нисхідній аорті.

Стінки цих аневризми були утворені тромботичними та фібриновими накладеннями та тканиною легені та бронхів.

Всі отримані дані заносилися у спеціально розроблену форму, що містить аналізовані показники у вигляді числової (цифрові показники), порядкової або номінальної шкали (якісні показники). Надалі цифрові дані оброблялися з використанням стандартного офісного пакета Microsoft Office 2015 та пакету статистичних програм SPSS 13.0 з урахуванням рекомендацій до медико-біологічних досліджень. Статистичний аналіз виконано з використанням частотного аналізу та непараметричних методів: для порівняння кількісних показників критерій Мана-Уїтні, а саме при оцінці апоптозного індексу.

5. Результати дослідження

При аналізі мікроскопічної картини аневризми було виявлено, що у випадках посткоарктаційних аневризми є не велике зменшення медіального шару, з невеликими полями дезорганізації еластичних волокон та гладко-м'язових клітин (рис. 1).

Знаходження апоптуючих клітин в зрізах, також була мінімальна, вона не відрізнялася істотно від контрольної норми (аортальна стінка без патології). В даному випадку та далі в якості контролю була використана аортальна стінка, отримана при резекції коарктації аорти, без супутніх вроджених вад та аневризми.

Причиною формування аневризми в даних випадках є гідродинамічні та біомеханічні впливи.

Згідно із законом збереження енергії при проходженні через звужену ділянку швидкість крові дуже висока, при цьому тиск на аортальну стінку мінімальний. При виході зі стенозованої ділянки швидкість різко падає, при цьому інтрамуральний тиск значно зростає. З огляду на те, що при виході із звуженої ділянки коарктації характер кровотоку змінюється з ламінарного на турбулентний, є ділянка, в яку переважно спрямований гідродинамічний удар. Однак ця теорія вимагає подальшої доробки, випробувань та аналізу, що не входило в завдання даного дослідження.

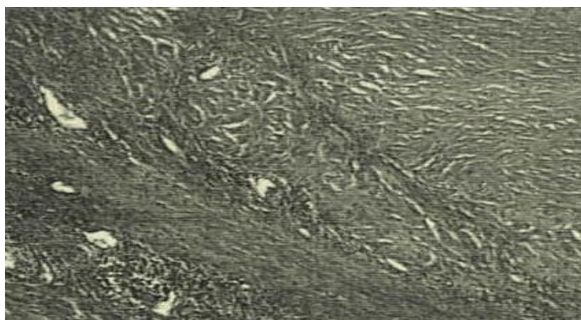


Рис. 1. Мікроскопічна картина посткоарктаційної аневризми забарвлення гематоксилином-еозином

Мікроскопічна картина веретеноподібних аневризм була іншою. Так при фарбуванні гематоксилін-еозином виявлялося значне зменшення середнього аортального шару, зі значними ділянками дезорганізації ГМК та волокон. У групі розриву аневризм з доведеним фактом травми, ділянки дезорганізації чергувалися з ділянками з нормальною аортальною стінкою.

При фарбуванні препаратів на еластичні волокна, було отримано, що структура еластичних волокон грубо порушена в одних місцях, та зберігала своє нормальне розташування в інших місцях.

При оцінці апоптозний індекс склав $3,1 \pm 1,5$, в порівнянні з нормальною тканиною $0,54 \pm 0,3$. Треба відзначити, що у пацієнтів з недоведеним фактом травми, було відзначено рівномірне зменшення структур середнього шару аортальної стінки, поля з фіксованим IgG виявлялися в 2,4 рази частіше. При підрахунку загального числа ГМК клітин зазначалося їх зменшення на 30 %, при цьому апоптозний індекс склав $4,7 \pm 1,7$. Так само були відзначені у аневризматичних тканинах фокуси накопичення макрофагів та моноцитів.

При дослідженні на наявність IgG, були виявлені окремі поля з його фіксацією на ГМК, а рівень апоптичних клітин був підвищений, по порівнянню з нормою в 1,2 рази (рис. 2). При оцінці абсолютного числа ГМК було виявлено зменшення в цій підгрупі в середньому на 26 % (підраховувалася кількість ядер на перехресних областях).

Макроскопічна картина в групі пацієнтів з розривами розшаровуваними аневризмами аорти (РАА) була досить одноманітною та характерною для даного типу аневризм. У 60 % пацієнтів аневризма починалася відразу за лівою підключичною артерією, та поширювалася до рівня нижньої брижової артерії.

Фенестрація локалізувалася на 2–3 см дистальніше лівої підключичної артерії. У 66 % з цих пацієнтів були додаткові фенестрації на рівні вісцеральних артерій. У решти 40 % пацієнтів аневризма починалася на 4–5 см дистальніше лівої підключичної артерії та закінчувалася на рівні ниркових артерій.

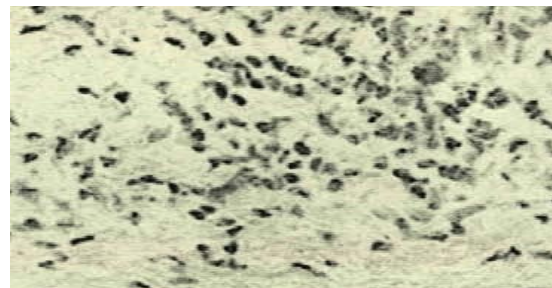


Рис. 2. Флуоресцентна мікроскопія з антитілами до IgG на виявлення апоптичних клітин

При мікроскопії була отримана наступна картина в 40 % випадків була виявлена типова для синдрому Марфана гістологічна картина. Еластичні волокна фрагментовано, ГМК розташовуються хаотично, з окремими ділянками гістіоцитарного медіо-некрозу. При дослідженні з IgG було виявлено, що у всій групі відзначається фіксація IgG на ГМК.

Кількість імунно-запальних клітин була збільшена, однак мало місце рівномірна інфільтрація їх, а не фокусне розташування. При підрахунку загального числа клітин було виявлено, що у пацієнтів з синдромом Марфана їх число зменшено в середньому на 32 %, в той час як у інших пацієнтів зменшення складало 46 %.

Індекс апоптозу був вище в усій групі в порівнянні з нормальною аортальною стінкою $4,2 \pm 1,5$. Однак при порівнянню пацієнтів з синдромом Марфана з розривом та розшаруванням аневризм аорти, збільшення апоптозного індексу було відносно менше при розриві аневризм аорти $3,7 \pm 0,9$, ніж при розшаруванні аорти $4,8 \pm 1,6$.

Макроскопічна картина торакоабдомінальних аневризм (ТАА) в 89 % характеризувалася розширенням низхідної грудної аорти від рівня лівої підключичної артерії до біфуркації аорти. У 14 % випадків розширення захоплювало невелику ділянку проксимальніше лівої підключичної артерії, але закінчується не доходячи до гирла лівої загальної сонної артерії. У 14 % випадків розширення закінчувалося не доходячи 3 см до усть ниркових артерій.

При мікроскопічному дослідженні виявлялося значне зменшення середнього шару, з розвитком фіброзу. Атеросклеротичні зміни зустрічалися у 58 % пацієнтів з цієї групи.

При підрахунку загального числа клітин було виявлено зменшення ГМК в середньому на 54 %. так само виявлялося значне зменшення еластичних волокон, що залишилися характеризувалися хаотичним розташуванням та ділянками розривів.

При дослідженні фіксованого IgG на поверхні ГМК, була виявлена щільна фіксація на поверхні ГМК та відсутність її в областях фіброзу. Інфільтра-

ція імунно-запальними клітинами була вище на кілька порядків, ніж в нормі та в попередніх групах, ці клітини зустрічалися у всіх полях дослідження. При підрахунку апоптозного індексу зазначалося його збільшення до $5,9 \pm 3,1$.

При макроскопічній картині аневризми черевної аорти (АЧА) в 6 % випадків була виявлена мішкоподібна аневризма з розривом, що локалізується на лівій бічній поверхні, на 3 см дистальніше ниркових артерій. В інших 94 % випадків були виявлені веретеноподібні аневризми черевної аорти. З них в 3 % була виявлена супраренальна аневризма, що починається на 3 см вище ниркових артерій. У 17 % аневризма була субренальною, розширення локалізувалось безпосередньо під нирковими артеріями. В інших 80 % мала місце інфраренальна аневризма аорти. У 12,5 % було виявлено розрив аневризми по задній стінці, з деструкцією тіл хребців.

6. Обговорення результатів дослідження.

Мікроскопічна картина в групі гострого аортального синдрому характеризувалася дегенеративними змінами. У 76 % випадків були атеросклеротичні зміни в ендотеліальному шарі, від атероматозних бляшок до повної дегенерації ендотелію з вираженим пристінковим тромбозом. Це відрізняється від даних експертів, які стверджують про 43 % наявності апоптозу у пацієнтів з аневризмами аорти [3].

При підрахунку загального числа ГМК зменшення складо 60 %. Інфільтрація IgG на поверхні ГМК зустрічалася у пацієнтів з не вираженим фіброзом та початковими проявами атероматозу. У той же час інфільтрація імунно запальними клітинами зустрічалася в 58 % аневризми. Інфільтрація носила фокусний характер в більшості випадків, при підрахунку апоптозного індексу було виявлено його збільшення до $6,4 \pm 3,1$.

Це дослідження обмежено кількістю хворих (52), та досить різноманітними формами та причинами розвитку аневризми аорти.

Незважаючи на виявлені етіологічні чинники формування аневризми аорти, достовірних даних про механізм зменшення ГМК і еластичних структур немає. Не дивлячись на досягнуті успіхи в хірургії аневризми аорти залишається не вивченою проблема розвитку аневризми. Не до кінця вивчені особливості процесів, що ведуть до утворення аневризми, і їх вплив на систему гемостазу і циркулюючої крові в життєво важливих органах.

7. Висновки

1) Всі типи ускладнених аневризми характеризуються недостатністю ГМК в стінці аорти.

2) Зменшення числа ГМК може відбуватися за рахунок апоптозу.

3) Імунно-запальні клітини можуть бути метою апоптозного сигналу та визначати відповідь на нього.

Література

1. Синдром системного воспалительного ответа у кардиохирургических больных / Бокерия Л. А., Самуилова Д. Ш., Аверина Т. Б., Самсонова Н. Н. и др. // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2004. Т. 5, № 12. С. 2–24.
2. Земцовский Э. В., Малев Э. Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы: монография. Санкт-Петербург: Изд-во «ИВЭСЭП», 2012. 160 с.
3. Ярилин А. А. Апоптоз: природа феномена и его роль в норме и при патологии / ред. Мороз Б. Б. // Актуальные проблемы патофизиологии. Москва, 2001.
4. Рудой А. С., Урываев А. М. Сывороточные уровни TGFβ у пациентов с синдромом Марфана и «серологическая томография аорты»: мат. X Нац. конгр. терапевтов // Терапия–2015. Москва, 2015. С. 137.
5. Хирургическая коррекция дуги аорты при остром расслоении аорты I типа / Чинов Е. Ю., Мироненко В. А., Рычин С. В. и др. // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2014. Т. 15, № S6. С. 52.
6. Beneficial Outcome of Losartan Therapy Depends on Type of FBN1 Mutation in Marfan Syndrome / Franken R., den Hartog A. W., Radonic T., Micha D., Maugeri A., van Dijk F. S. et. al. // Circulation: Cardiovascular Genetics. 2015. Vol. 8, Issue 2. P. 383–388. doi: <http://doi.org/10.1161/circgenetics.114.000950>
7. Aortic Root Dimensions and Stiffness in Healthy Subjects / Vriz O., Driussi C., Bettio M., Ferrara F., D'Andrea A., Bossone E. // The American Journal of Cardiology. 2013. Vol. 112, Issue 8. P. 1224–1229. doi: <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.068>
8. Aortic length and the risk of dissection. The Tubingen Aortic Pathoanatomy (TAIPAN) Project / Krüger T., Oikonomou A., Schibilsky D., Lescan M., Bregel K., Vöhringer L. et. al. // EACTS Daily News. 2016. Issue 2. P. 14.
9. Aortic Root Remodeling Over the Adult Life Course / Lam C. S. P., Xanthakis V., Sullivan L. M., Lieb W., Aragam J., Redfield M. M. et. al. // Circulation. 2010. Vol. 122, Issue 9. P. 884–890. doi: <http://doi.org/10.1161/circulationaha.110.937839>
10. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy / Detaint D., Michelena H. I., Nkomo V. T., Vahanian A., Jondeau G., Sarano M. E. // Heart. 2013. Vol. 100, Issue 2. P. 126–134. doi: <http://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304920>

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Бойко В.В.
Дата надходження рукопису 21.03.2019*

Бучнева Ольга Володимирівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра хірургії № 1, Державна Установа “Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева Національної академії медичних наук України”, в'їзд Балакірева, 1, м.Харків, Україна, 61103
E-mail: buchneva@ukr.net