

Л. И. КАТЕЛЬНИЦКАЯ, Э. А. БАРДАХЧЬЯН

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, ВЫЗВАННЫЕ КАРДИОГЕННЫМ
ОТЕКОМ ЛЕГКИХ

Установлена прямая зависимость между деструкцией соединительной ткани и уровнем гликопротеинов в артериальной и венозной крови. Дезадаптация элементов соединительной ткани и компонентов основного вещества является одной из важных причин сдвигов сбалансированного транскапиллярного обмена, приводящих к отеку легких.

Ранее нами было установлено, что в основе развития отека легких при инфаркте миокарда лежит повышение проницаемости аэрогематического барьера (АГБ) [5]. В свою очередь, проницаемость сосудистой стенки зависит от состояния основного вещества, представленного кислыми и нейтральными мукополисахаридами [10]*.

В этой связи целью настоящей работы явилось биохимическое определение белково-углеводных комплексов (сиаловые кислоты, глюкозамин, гексозы) в притекающей и оттекающей от легких крови и электронно-микроскопическое изучение легких.

Определение белково-углеводных комплексов в венозной и артериальной крови у 50 практически здоровых людей и у 50 больных с начальными проявлениями ИБС выявило нормальный ход метаболических процессов в соединительной ткани. Кровь брали из локтевой вены самотеком без наложения жгута и из плечевой артерии без применения местной анестезии. С целью определения состояния основного вещества соединительнотканного остова при инфаркте миокарда исследования проводились у 375 больных в динамике заболевания. Из общего числа больных у 115 было неосложненное течение, у 37—отмечались приступы сердечной астмы, у 80—развился отек легких, у 55—имело место сочетание отека легких с кардиогенным шоком, у 88—осложнения инфаркта миокарда не были связаны с малым кругом кровообращения. Средний возраст больных— $64,3 \pm 1,12$ года. У 89 больных исход заболевания был летальным. При патологоанатомическом вскрытии у всех умерших выявлена в разной степени выраженная гиперволемиа малого круга, в то время как клинически отек легких наблюдался у 32, а сочетание его с кардиогенным шоком—у 26 человек.

Для электронно-микроскопического исследования кусочки легкого, полученные с помощью биопсии непосредственно после смерти больных, фиксировали в 3% растворе глутаральдегида, затем в 1% растворе четырехоксида осмия и заключали в эпон-812. Срезы готовили на ультрамикротоме ЛКВ—8800, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM-100 S.

* В настоящее время в соответствии с новой классификацией компоненты основного вещества, существующие в виде комплексных соединений с белком, называют протеогликанами, а углеводсодержащие белки соединительной ткани (кроме коллагена и эластина)—гликопротеинами [8].

Таблица

Содержание гликопротеинов в артериальной и венозной крови больных
инфарктом миокарда ($M \pm m$) $\mu M/l$

Группа больных	Сиаловые кислоты			Глюкозамин			Гексозы		
	артерия	P_{a-v}	вена	артерия	P_{a-v}	вена	артерия	P_{a-v}	вена
Здоровые	$2,177 \pm 0,061$	$>0,05$	$2,208 \pm 0,100$	$5,038 \pm 0,166$	$>0,05$	$5,046 \pm 0,163$	$6,093 \pm 0,197$	$>0,05$	$6,183 \pm 0,196$
ИБС	$2,308 \pm 0,114$	$>0,05$	$2,439 \pm 0,117$	$5,206 \pm 0,224$	$>0,05$	$5,438 \pm 0,248$	$6,274 \pm 0,256$	$>0,05$	$6,454 \pm 0,234$
Неосложненный инфаркт миокарда	$2,343 \pm 0,658$	$>0,05$	$2,364 \pm 0,060$	$6,298 \pm 0,069^*$	$>0,05$	$6,542 \pm 0,081^*$	$7,353 \pm 0,160^*$	$>0,05$	$7,423 \pm 0,152^*$
Сердечная астма	$3,462 \pm 0,263^*$	$>0,05$	$3,587 \pm 0,220^*$	$6,754 \pm 0,324^*$	$>0,05$	$6,264 \pm 0,298^*$	$9,194 \pm 0,274^*$	$>0,05$	$8,194 \pm 0,406^*$
Отек легких	$4,068 \pm 0,157^*$	$>0,05$	$4,145 \pm 0,172^*$	$12,702 \pm 0,312^*$	$<0,05$	$11,105 \pm 0,333^*$	$14,376 \pm 0,130^*$	$<0,05$	$13,268 \pm 0,108^*$
Отек+шок	$5,268 \pm 0,100^*$	$>0,05$	$4,310 \pm 0,170^*$	$14,051 \pm 0,014^*$	$<0,05$	$13,318 \pm 0,052^*$	$17,998 \pm 0,771^*$	$<0,05$	$15,143 \pm 0,836^*$

P_{a-v} —достоверность отличия показателей в артерии и вене. Звездочкой отмечены показатели, достоверно отличающиеся ($p < 0,05$) при сравнении со здоровыми и между собой.

Статистический анализ материала произведен на ЭВМ «ЕС-1022». Достоверность отличия изучаемых величин оценивалась посредством непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

Как показали наши исследования, уже при неосложненном течении инфаркта миокарда происходит увеличение содержания гликопротеинов в венозной и артериальной крови (таблица). Однако по сравнению с контролем (практически здоровые и больные с начальными проявлениями ишемической болезни сердца) изменения сиаловых кислот недостоверны. Нарастание клинических проявлений со стороны кардиореспираторной системы (сердечная астма) приводит к статистически достоверному подъему уровня сиаловых кислот, глюкозамина и гексоз ($p < 0,05$). Прогрессирование гиперволемии (отек легких или отек, со-



Рис. 1. Кардиогенный отек легких. а—мукоидное набухание (коллагеновые волокна сохранены, отек основного вещества, появление зернистых структур). Ув. 10000; б—образование аperiodических субфибрилл (стрелки). Ув. 18000. Условные обозначения: ип—интерстициальное пространство, кв—коллагеновые волокна, эк—эндотелиальные клетки, пк—просвет капилляра.

четающийся с шоком) вызывает дальнейший прирост исследуемых гликопротеинов. Следовательно, прослеживается четкая зависимость между содержанием их в крови и выраженностью дыхательной недостаточности.

Имеются все основания полагать, что подобные изменения обусловлены деполимеризацией основного вещества сывроточной гиалуронидазой [12]. Подтверждением деструкции соединительной ткани в наших исследованиях являются сдвиги в содержании гликопротеинов в артериальной и венозной крови. Так, если уровни их у практически

здоровых людей и больных с начальными проявлениями ИБС почти не отличаются, то при гиперволемии малого круга количество глюкозамина и гексоз в артерии достоверно выше, чем в вене (таблица). Увеличение компонентов основного вещества в крови, оттекающей от легких (артериальной), по сравнению с кровью, притекающей к ним (венозной), косвенно указывает на повреждение соединительнотканного остова, выполняющего роль молекулярного сита и регулирующего диффузию воды и низкомолекулярных продуктов обмена.

Действительно, в наших предыдущих исследованиях регистрировалась статистически достоверная значимость роста проницаемости для воды и белка у больных с инициальной манифестацией ИБС, достигающей максимальных значений в группах больных с отеком легких и особенно при сочетании его с кардиогенным шоком [5].

Следовательно, имеющиеся клиничко-биохимические доказательства лабилизации АГБ диктуют целесообразность более подробного ультраструктурного анализа основного вещества и волокнистых элементов соединительной ткани легких.

При электронно-микроскопическом исследовании легочной ткани больных инфарктом миокарда, осложнившимся кардиогенным отеком легких, выявляются различные варианты дезорганизации соединительной ткани. Фактически в одном и том же случае, но в кусочках, взятых из различных мест, удается проследить этапы от мукоидного набухания до фибриноидных изменений с исходом в гиалиноз. Минимальные ультраструктурные повреждения соединительной ткани в виде мукоидного набухания характеризуются сохранностью коллагеновых волокон и отеком основного вещества, в результате чего межфибриллярные пространства резко расширяются и в них содержатся зернистые образования (рис. 1а). На поперечных срезах такие фибриллы выглядят в виде нечетких и неправильных профилей.

Кроме того, наблюдается разволокнение коллагеновых фибрилл, утрачивающих типичную для них периодичность с образованием аperiодичных субфибрилл, сохраняющих направление и параллельность предсуществующих коллагеновых волокон (рис. 1б). Подобная ультраструктурная перестройка регистрировалась также в первой фазе ревматической дезорганизации соединительной ткани сердца и представляет собой деструктивный процесс, при котором «одни надмолекулярные агрегаты коллагеновых белков распадаются на другие, менее сложно организованные и менее упорядоченные» [6], вплоть до высвобождения трополагеновых протофибрилл. По мнению некоторых исследователей [8, 13], последние лишаются поперечных связей в результате действия ферментов, развивающегося ацидоза и т. д., причем такой «неполный фибролиз» считается обратимой реакцией.

В более далеко зашедших случаях регистрируются фибриноидные изменения, характеризующиеся появлением значительного по объему аморфного материала (рис. 2а). Этот фибриноид состоит из набухших, гомогенных и хаотически расположенных фрагментов коллагеновых волокон и фибрина, которые в дальнейшем полимеризуются. Считается, что в его образовании участвуют белки плазмы крови и в первую очередь фибриноген, превращающийся затем в фибрин [8].

Фибриноид, идентифицирующийся при кардиогенном отеке легких и являющийся ультраструктурным эквивалентом дезорганизации соединительной ткани, по-видимому, представлен разновидностью, которую некоторые авторы называют «фибриноидом инсудации» или «фиб-

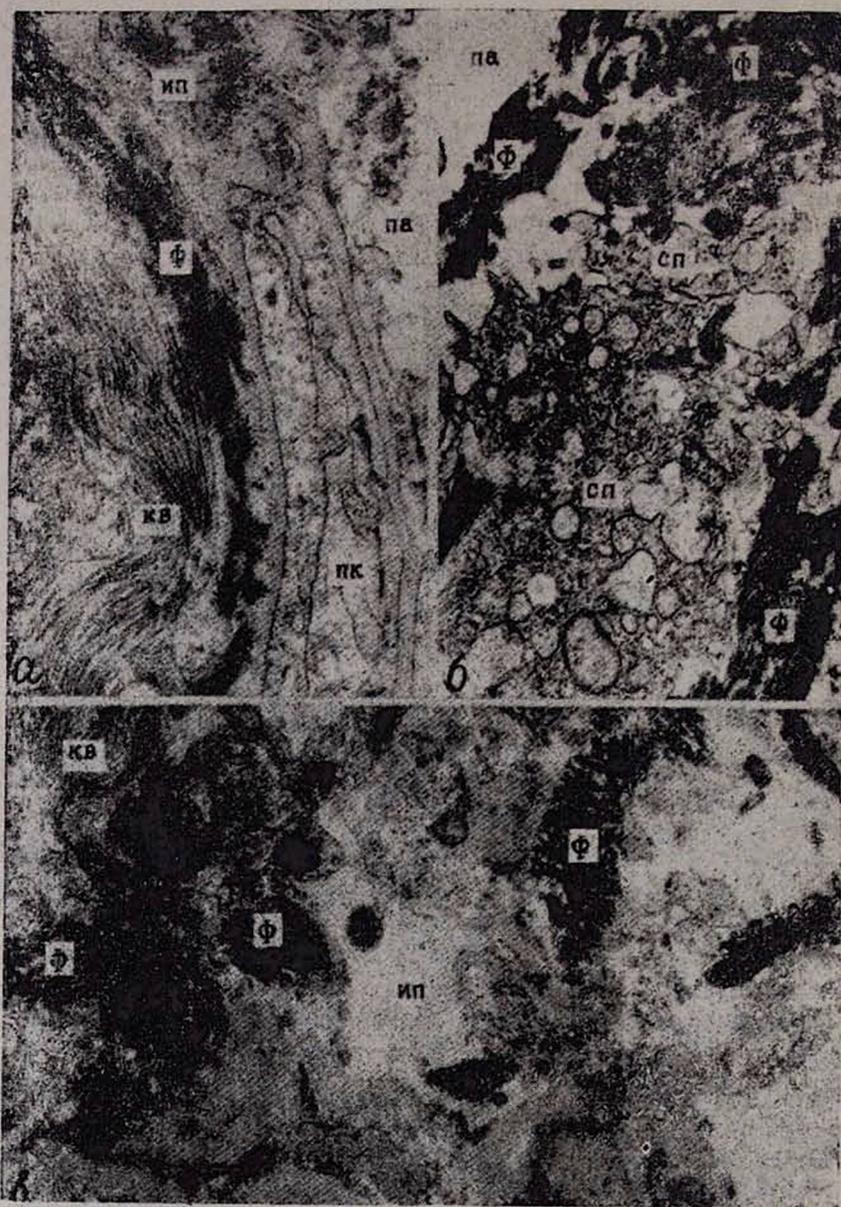


Рис. 2. Кардиогенный отек легких. а—начало фибриноидных изменений. Ув. 10000; б—фибриноидный некроз. Ув. 7000; в—фибриноидный некроз и гиалиноз соединительной ткани. Ув. 7000. Условные обозначения: ф—фибриноид, па—просвет альвеолы, сп—фрагменты слущенных пневмоцитов. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

рин-фибриноидом» [8]. Тем самым подчеркивается мысль об исключительной роли доминирования плазморрагии и инсудации плазменных белков.

Мы обращаем особое внимание на то, что в наших исследованиях типичных фибриновых нитей со средней периодичностью 20 нм не обнаружено, хотя, например, при эндотоксинемии (генерализованный феномен Шварцмана, эндотоксиновый шок) или термической травме— это обычное явление [1—3]. Отсутствие фибриновой исчерченности легко объясняется. Как известно, даже *in vitro* с соответствующими температурой, рН, ионной силой и т. д. не исключается появление аperiодичных фибриновых нитей [4]. Тем более вряд ли в ткани легкого больного инфарктом миокарда следует ожидать оптимальных условий, благоприятствующих формированию поперечной исчерченности фибриновых нитей.

Крайним выражением фибриноидных изменений является фибриноидный некроз, когда происходит резко выраженная деструкция основного вещества и коллагеновых фибрилл (рис. 2б). Микрофибриллярные массы с примесью аморфного материала многократно превосходят те, в которых микрофибриллы еще сохраняют направление бывших коллагеновых волокон.

Наконец, иногда внеклеточно образуются слабоосmioфильные массы, напоминающие гиалиновый хрящ (рис. 2в). Этот процесс представляет собой гиалиноз собственно соединительной ткани, развивающийся в исходе фибриноидного набухания и некроза, когда разрушенные элементы соединительнотканного каркаса разбухают, утрачивают фибриллярность и, пропитываясь белками плазмы и гликопротеинами, сливаются в однородную массу.

Соединительная ткань легких отличается от таковой других паренхиматозных органов одной интересной особенностью: количество ее там является наибольшим [9]. Вместе с сосудами и прилегающими эпителиальными клетками она формирует так называемые функциональные элементы [11], в которых происходит диффузия питательных веществ и метаболитов, связывание экстрацеллюлярной воды и регуляция процессов проницаемости [7]. Поэтому основное вещество легких, будучи метаболической интегративно-буферной многокомпонентной средой соединительной ткани в пределах функциональных элементов, реализует сложные взаимоотношения между эпителием и мезенхимой.

Выражением нарушений трофической функции соединительной ткани при кардиогенном отеке легких являются дистрофические процессы, причем разнообразие их (от мукоидного набухания до гиалиноза) отражает варианты «полома» механизмов трофики.

Таким образом, комплексное использование биохимических и ультраструктурных методов исследования позволило установить прямую зависимость между деструкцией соединительной ткани и уровнем гликопротеинов в артериальной и венозной крови. Дизадаптация элементов соединительной ткани и компонентов основного вещества является одной из важных причин сдвигов сбалансированного трансапилляр-

ного обмена, приводящих к отеку легких. На основании полученных данных выделены признаки обратимых (мукоидное набухание) и необратимых (фибриноидный некроз, гиалиноз) изменений.

Ростовский медицинский
институт

Поступила 29/X 1984 г.

Լ. Ի. ԿԱՏԵԼՆԻՏԿԱՅԱ, Է. Ա. ԲԱՐԴԱԿԻՉԻԱՆ

ԹՈՔԲԻՐԻ ՍՐՏԱՍԻՆ ԱՅՏՈՒՅՈՎ ԱՌԱՋԱՑՎԱԾ ՇԱՐԱԿՑԱԿԱՆ ՀՅՈՒՍՎԱԾՔԻ ԱՆԴՐԿԱՌՈՒՅՎԱԾՔԱՅԻՆ ԵՎ ԿՆՆՍԱՔԻՄԻԱԿԱՆ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Կենսաքիմիական և անդրկառուցվածքային մեթոդներով կատարված կոմպլեքս հետազոտությունները հաստատել են ուղղակի կապ շարակցական հյուսվածքի դեստրուկցիայի և զարկերակային ու երակային արյան մեջ գլիկոպրոտեինների քանակի միջև:

Ստացված տվյալների հիման վրա առանձնացված են դարձելի (մոկոիդ ուռչեցում) և ոչ դարձելի (ֆիբրինոիդ նեկրոզ, հիալինոզ) փոփոխություններ:

L. I. KATELNITSKAYA, E. A. BARDAKHCHIAN

ULTRASTRUCTURAL AND BIOCHEMICAL CHANGES OF THE CONNECTIVE TISSUE, CAUSED BY CARDIOGENIC PULMONARY EDEMA

The direct interaction is established between the destruction of the connective tissue and the level of glycoproteins in arterial and venous blood. Disadaptation of the elements of connective tissue and components of the total substance is one of the most significant causes of the shifts of the balanced transcapillary exchange, resulting in the pulmonary edema.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бардахчян Э. А. Автореф. дисс. докт. Ростов-на-Дону, 1972.
2. Бардахчян Э. А., Черепанов Ю. П. Ж. exper. и клин. мед. АН АрмССР, 1978, 18, 6, с. 26.
3. Бардахчян Э. А., Бочков Н. И. Бюллетень exper. биол. и мед., 1981, 91, 11, с. 609.
4. Белицер В. А., Варецкая Т. В. Успехи совр. биол., 1975, 80, 1, с. 5.
5. Кательницкая Л. Н., Бардахчян Э. А., Воробьев Б. И. Кардиол., 1983, 23, 1, с. 50.
6. Мульдияров П. Я. С.убмикроскопическая патоморфология ревмокардита. М., 1979.
7. Омеляненко Н. П. Арх. анат., 1984, т. 87, 8, с. 65.
8. Серов В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань. М., 1981.
9. Слуцкий Л. И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. Л., 1969.
10. Хомуло П. С., Лебедева А. В., Жарова И. П. Вопр. мед. химии, 1974, вып. 6, т. 20, с. 619.
11. Чернух А. М. Патол. физиол., 1977, 4, с. 3.
12. Шустваль Н. Ф. Кровообращение, 1976, 9, 2, с. 21.
13. Gieseck R. Mesenchymale Gewebe und ihre Reaktionsformen im elektronenoptischen Bild. Stuttgart, 1966.