

© Никоненко Т.Н., Никоненко А.А., 2013
УДК: 616.132-007.64-091.8-031:611.381

МОРФОГЕНЕЗ АНЕВРИЗМЫ БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

Т.Н.Никоненко¹, А.А. Никоненко²

Запорожская медицинская академия последипломного образования, г. Запорожье (1)
Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье (2)

В работе приведены данные анализа морфологических изменений в стенке аневризмы брюшной аорты с целью изучения значения воспалительной реакции в развитии аневризмы. Установлено, что хроническое воспаление играет основную роль в патогенезе формирования аневризмы брюшной аорты. В стенке аневризмы обнаруживаются обширные воспалительные инфильтраты из лимфоцитов, макрофагов, которые являются основным источником металлопротеиназ, вызывающих дегенерацию эластина, коллагена, что приводит к разрушению структуры стенки и дилатации аорты.

Ключевые слова: морфология, стенка брюшной аорты, воспаление, фиброз.

В лечении и диагностике аневризм брюшного отдела аорты (АБОА) в настоящее время достигнуты определенные успехи, однако остаются нерешенные вопросы относительно причин возникновения и развития аневризм. Длительное время основной причиной развития АБОА считались дегенеративные атеросклеротические изменения в стенке аорты [1, 2]. Действительно эти два заболевания многое объединяет: локализация, возраст больных, факторы риска, при гистологическом исследовании АБОА в стенке аорты выявляются типичные атеросклеротические бляшки. Однако в последнее время появились сообщения, что между АБОА и атеросклерозом существует ряд принципиальных отличий и прежде всего изменения стенки аорты при атеросклерозе первично локализуется в интима, а для АБОА характерны дегенеративные изменения эластических волокон и воспалительные изменения в меди и адвентиции. В развитии и прогрессировании АБОА имеют значение различные факторы: протеолитическая дегенерация соединительной ткани аорты, воспаление и иммунные реакции в ее стен-

ке, оксидативный стресс и молекулярно-генетические факторы [2]. Последовательность биохимических процессов, происходящих на молекулярном уровне определенно должны влиять на морфологические изменения в стенке АБОА.

Цель исследования: провести анализ морфологических изменений и определить значение воспалительной реакции в развитии АБОА.

Материалы и методы

Проводилось исследование фрагментов стенки АБОА, полученных во время плановых и urgentных операций у 50 больных преимущественно мужчин в возрасте от 35 до 80 лет. Для сравнения исследовались стенки брюшной аорты при атеросклерозе у 10 больных, умерших от различных заболеваний сосудистого генеза (инфаркт миокарда, ИБС, церебральный инсульт) соответственно возрастным группам АБОА.

Для характеристики морфологических изменений использовались: гистологические, иммуногистохимические и морфометрические методы. Гистологические методы: полученный материал фиксировали в 10% забуференном формалине (рН 6,8-7), обез-

воживали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парапласт, срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, трихромом по Массону, резорцин фуксином, толуидиновым синим, проводили PAS-реакцию.

Иммуногистохимически определяли клеточный состав воспалительных инфильтратов интимы, меди и адвентиции. Гладкомышечные клетки - по экспрессии гладкомышечного актина, Т-клетки по экспрессии CD3, макрофаги – по экспрессии CD68, В-клетки по экспрессии – CD20. Количественную оценку волокнистых структур (коллагеновых и эластических волокон) средней оболочки аорты в АБОА проводили на срезах, окрашенных по Массону. В меди АБОА методом систематического случайного отбора выбирались 5 полей для исследования. Изображение получаемое на микроскопе Primo Star (Zeiss Germany), оцифровывалось с помощью цифровой видеокамеры (AxioCam ERc 5s) при увеличении $\times 400$, затем вводилось в компьютер для последующей обработки. С помощью инструмента «Magic wand» программы Adobe Photoshop 8.0 (Adobe Systems Inc.) выделялись фрагменты изображения, окрашенные в синий цвет (коллагеновые волокна) и красный цвет (эластические волокна). В программе ImageJ 1.34s (Nat. Inst. of Health, USA) определялся соответствующий данным участкам процент площади изображения. Площадь щелей между волокнами из расчета исключалась. Далее определялось среднее значение в поле зрения площади коллагеновых и эластических волокон в каждой группе пациентов в процентном отношении.

Результаты и их обсуждение

В контрольной группе (неосложненный атеросклероз) во всех наблюдениях отмечалось утолщение интимы, образование атеросклеротических бляшек в стадии фиброза атероматоза, изъязвления и кальциноза, вокруг которых нередко обнаруживались воспалительные инфильтраты. В остальных участках интимы равномерно утолщена, отечна, диффузно инфильтрирована клеточными элементами. При иммуногистохимическом исследовании в

инфильтратах выявлены Т- лимфоциты, макрофаги и большое количество гладкомышечных клеток. В средней оболочке (медия) обнаруживались эластические и коллагеновые волокна в соотношении $38,2 \pm 11,4\%$ и $55,2 \pm 12,5\%$ и очаговые лимфоцитарные инфильтраты. В адвентиции отмечалось небольшое количество эластических и коллагеновых волокон, расположенных на границе с медией, а также определялись кровеносные сосуды и мелкие лимфоцитарные инфильтраты.

Гистологические изменения в стенке АБОА были не однотипны. В 17 наблюдениях в интиме обнаруживались атеросклеротические бляшки в стадии некроза, атероматоза и кальциноза. В участках интимы, свободных от атеросклеротических изменений, интимы истончена, фиброзирована с небольшим количеством лимфоцитов ($CD3^+$), гладкомышечных клеток ($2MA^+$) и макрофагов ($CD68^+$). Но в остальных наблюдениях в интиме отсутствовали атеросклеротические бляшки, обнаруживался отек и диффузная клеточная инфильтрация, десквамация эндотелия, и на некротизированной поверхности интимы определялись наложения фибрина и тромботических массы (рис. 1а). Средняя оболочка истончена, в ней обнаруживались дегенеративные изменения, виде базофильных (гем. эоз.) очагов, с метакроматическим окрашиванием толуидиновым синим. Эластические волокна в этих очагах подвергались дистрофическим изменениям, фрагментации, разрушению и замещению их коллагеновыми. При морфометрическом исследовании в стенке аневризмы эластические волокна составляли $22,0 \pm 11,0\%$ а коллагеновые $68,3 \pm 13,1\%$. В очагах дегенерации эластических волокон обнаруживались пролиферирующие капилляры и остроконечные синусоидного типа образования (рис. 1-б). В меди отмечалась очаговая, периваскулярная и лишь в некоторых наблюдениях диффузная воспалительная инфильтрация. При гистохимическом исследовании в инфильтратах обнаруживались преимущественно Т-лимфоциты ($CD3^+$), макрофаги ($CD68^+$), и небольшое количество гладкомышечных клеток (рис. 2).



Рис. 1. Морфологическая картина стенки аневризмы: а - тромб на поврежденной интима (а), дегенерация меди (б), фиброз и воспаление в адвентиции (в), PAS – реакция; X 80



Рис. 2. Гладкомышечные клетки в меди: экспрессия гладкомышечного актина; X 100

В адвентиции стенки аневризм практически во всех наблюдениях отмечались воспалительные изменения диффузного, но чаще очагового характера, а также явления периваскулита и периневрита. В составе клеточного инфильтрата преобладали Т-лимфоциты ($CD3^+$), В-лимфоциты ($CD20^+$) макрофаги ($CD68^+$). Обнаруживались мелкие лимфоидные фолликулы со светлыми центрами. В некоторых наблюдениях лимфоидные фолликулы формировали структуры по типу лимфоидных агрегатов (рис. 3). В фолликулах обнаруживались $CD20$ позитивные В-лимфоциты (рис. 4). На фоне воспалительных изменений в адвентиции этих аневризм отмечался фиброз, различной степени от незначи-

тельного до выраженного. В двух наблюдениях фиброз изначально был выражен в периаортальной клетчатке.

При гистологическом исследовании 20 тромбов, удаленных вместе с аневризмой обнаружено: в 5 наблюдениях тромбы располагались свободно в остальных - прикреплялись к стенке аневризмы (итралюминальный тромб). В составе тромбов определялись: фибрин, эритроциты, участки организации, фиброз и разнообразные клетки. В некоторых тромбах преобладали нейтрофилы, в других - лимфоциты, макрофаги. Иногда в тромбах обнаруживались пенистые клетки, напоминающие ксантомные клетки. В некоторых тромбах были выражены процессы фибринолиза и некроза.

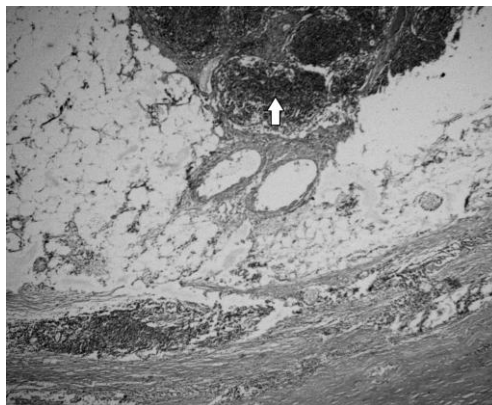


Рис. 3. Очаговая лимфоидная инфильтрация, формирование лимфоидных фолликулов в адвентиции аневризмы; окраска гематоксилином и эозином; X 100

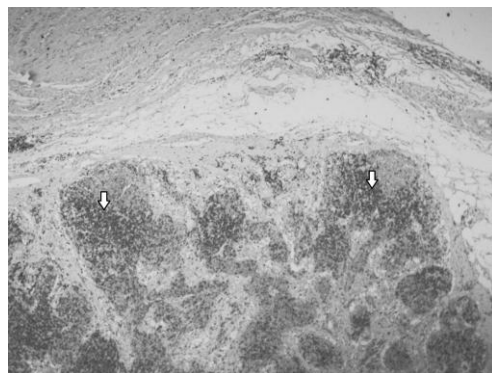


Рис. 4. В-клетки в лимфоидных фолликулах, экспрессия CD 20⁺; X 100

Таким образом, схема структуры аневризмы представляется слоистой изнутри к наружи: интравенозный тромб с фибрином, эритроцитами и разнообразными клеточными элементами, десквамированный эндотелий, некротизированная интима, тонкая деградированная медиа с частично поврежденной или полностью отсутствующей эластикой, замещенной коллагеновыми волокнами; воспаленная и/или фиброзированная адвентиция.

При АБОА в интима атеросклеротические бляшки обнаруживались в 26% наблюдений. Локализация атеросклеротических повреждений была как в поверх-

ностных так и в глубоких участках интимы на границе с медией, на фоне наиболее выраженных структурных изменений эластических волокон. То есть, наши данные подтверждают результаты других исследователей, что аневризма брюшной аорты может развиваться у людей с распространенным атеросклерозом [11].

Медия - основная арена структурных изменений при аневризме. Прежде всего изменения относятся эласто-коллагеновому каркасу. Отмечаются уменьшение, дистрофия, атрофия эластики и увеличение количества коллагеновых волокон. Так по сравнению с контрольной

группой (неосложненный атеросклероз) процент эластических волокон в площади среза в стенке аневризмы составил $22,0 \pm 11$ %, коллагеновых – $68,3 \pm 13,1$ %. При неосложненном атеросклерозе соответственно $38,2 \pm 11,4$ %; $55,2 \pm 12,5$ %. Морфометрические исследования свидетельствуют об уменьшении содержания эластики и увеличении количества коллагеновых волокон при АБОА по сравнению с атеросклерозом. По данным многочисленных работ [3, 6] разрушение эластических мембран лежит в основе патогенеза аневризмы и непосредственно связаны с воспалительными изменениями меди и адвентиции [9]. Наши исследования подтвердили эти данные. Клеточный состав воспалительных инфильтратов меди адвентиции представлен гладкомышечными клетками, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, играющими определенную роль в развитии аневризмы. Уменьшение эластики и замещение ее коллагеновыми волокнами связывают с уменьшением гладкомышечных клеток [9]. Причин для этого много. Во-первых, гладкомышечные клетки обладают выраженной гетерогенностью как по морфологии так и по содержанию ферментов, десмина и виментина и связано это по данным Хема, с присутствием определенного количества недифференцированных гладкомышечных клеток, которые способны вырабатывать различные виды межклеточного вещества [4]. Во-вторых увеличение в меди пролиферирующих капилляров и остроконечных синусоидных образований на месте гибнущей эластики обусловлено гипоксией [3]. В условиях гипоксии происходит усиление апоптоза [9], что также способствует уменьшению содержания гладкомышечных клеток.

Характерной особенностью АБОА была массивная инфильтрация меди и адвентиции макрофагами и лимфоцитами. По данным литературы макрофаги в стенке аневризмы выделяют различные цитокины, которые стимулируют активность металлопротеиназ. Макрофаги скорее всего являются основным источником повышенной протеазной активности в стенке

аневризмы. Кроме того, макрофаги производят цитотоксические медиаторы, которые способствуют ликвидации ГМК-основного источника эластина и коллагена [7].

В стенке АБОА обнаружено большое количество В- и Т- лимфоцитов. Инфильтрирующие иммунные клетки усиливают повреждение структурных элементов стенки аорты через освобождение цитокинов, индуцируют апоптоз гладкомышечных клеток, протеазы высвобождающиеся из погибших гладкомышечных клеток еще более способствуют дегенерации матрикса и дилатации аорты [10].

Вывод

Таким образом, наши данные созвучны с исследованиями других авторов, что хроническое воспаление играет основную роль в патогенезе формирования аневризмы брюшной аорты. В стенке АБОА обнаруживаются обширные воспалительные инфильтраты из лимфоцитов, макрофагов, которые являются основным источником металлопротеиназ, вызывающих дегенерацию эластина, коллагена, что ослабляет стенку аорты и приводит к дилатации. Финалом всех процессов, развивающихся в аневризмах брюшного отдела аорты является фиброз стенки аорты, выраженный в разной степени от очагового до распространенного.

Литература

1. Константинов Б.А. Аневризма аорты с аортальной недостаточностью: патоморфология и хирургическая тактика / Б.А. Константинов, Ю.В. Белов, М.А. Соборов // Кардиология. – 1999. – №11. – С. 4-8.
2. Тихановская Е.О. Современные взгляды на этиологию и патогенез аневризм брюшной аорты / Е.О. Тихановская // Вестн. хирургии им. Грекова. – 2009. – №5. – С. 116-119.
3. Этиология и патогенез аневризмы брюшной аорты / И.И. Сухарев [и др.] // Клінічна медицина. – 1995. – №8. – С. 25-28.
4. Хем А. Гистология / А. Хем, Д. Кормак. – М.: Мир, 1983. – С. 244.
5. Combined effects of HDL cholesterol triglyceride and total cholesterol concen-

- trations on 18- year risk of atherosclerotic disease / C.M. Burchfil [et al.] // Circulation Livingstjne. – 1995. – Vol. 92, №6. – P. 1430-1436.
6. Cystatin C in deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms / G.P. Shi [et al.] // J. Clin Invest. – 1999. – Vol. 104, №9. – P. 191-197.
7. Death of smooth muscle celes and expression of mediators of apoptosis by T-lymphocytes in human abdominal aortic aneurysms / T.L. Henderson [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 99, №1. – P. 96-104.
8. Hollier L.H. Recommended indications for operative treatment of abdominal aortic aneurysms: report of a subcommittee of the Joint Council of the Society for vascular surgery and the north American Chapter of the international Society for cardio vascular surgery / L.H. Hollier, L.M. Taylor, I. Ochsner // J. Vasc. Surg. – 1992. – Vol. 15, №6. – P. 1046-1056.
9. Human abdominal aortic aneurysms, immunophenotypic analysis suggesting an immunemediated risponse / J.A. Radosevich [et al.] // Am J. Pathol. – 1990. – Vol. 137, №5. – P. 1199-1213.
10. Li P.F. Reactive oxygen species induce apoptosis of vascular smooth muscle cell / P.F. Li, R. Dietz, F.R. von Harsdor // FEBS Lett. – 1997. – Vol. 404. – P. 249-252.
11. Pasquintlli G. An immunol study of inflammatory abdominal aortic aneurysms / G. Pasquintlli, P. Preda, M. Gargiulo // J. Submicrosc Cytol Pftiol. – 1993. – Vol. 25, №1. – P. 103-112.

MORPHOGENESIS ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM

T.N. Nikonenko, A.A. Nikonenko

This paper presents data on morphological changes in the wall of abdominal aortic aneurysms in order to study the importance of the inflammatory response in the development of an aneurysm. It is found that chronic inflammation plays a major role in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm formation. In the wall of the aneurysm revealed extensive inflammatory infiltrates of lymphocytes, macrophages, which are the main source of metalloproteinases that cause degeneration of elastin and collagen, which leads to the destruction of the wall structure and dilatation of the aorta.

Key words: *morphology, wall of abdominal aortic, inflammation, fibrosis.*

Никоненко Тамара Николаевна – канд. мед. наук, доц., ст. научный сотрудник; Запорожская медицинская академия последипломного образования.

70417, Украина, Запорожская область, п. Солнечный, ул. Ясная, 10.

Никоненко Андрей Александрович – канд. мед. наук, доц. кафедры госпитальной хирургии; Запорожский государственный медицинский университет.

70417, Украина, Запорожская область, п. Солнечный, ул. Ясная, 10.