

**АНАТОМО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
КОРОНАРНОГО РУСЛА СЕРДЦА
ПО ДАННЫМ ПРИЖИЗНЕННОЙ
КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ**

О. Ю. ЛЕЖНИНА, А. А. КОРОБКЕЕВ

Артериальное субэпикардальное русло сердца изучено по данным 30 прижизненных коронароангиографий. Определены морфофункциональные показатели коронарного русла людей второго периода зрелого возраста с правовенечным вариантом ветвления венечных артерий при отсутствии нарушения кровообращения в системе венечных артерий.

Представленная структурно-функциональная организация субэпикардального артериального русла сердца, созданная на основании данных прижизненной коронароангиографии, характеризует особенности васкуляризации различных топографических отделов органа.

Ключевые слова: венечные артерии, коронарная ангиография, структурно-функциональная организация, морфофункциональные показатели

**ANATOMICAL AND FUNCTIONAL
PECULIARITIES OF THE HEART CORONARY
BED ON INTRAVITAL CORONARY
ANGIOGRAPHY**

LEZHNIINA O. YU., KOROBKEYEV A. A.

Arterial subepicardial heart bed is studied according to 30 intravital coronary angiographies. Morphofunctional indices of coronary bed of people of the second period mature age with right coronary branching of coronary arteries in the absence of circulatory disorders in the coronary arteries were identified.

The presented structural and functional organization of the arterial system of the heart subepicardial bed, established on the basis of intravital coronary angiography, characterizes the features of vascularization of the various topographic parts of the organ.

Key words: coronary arteries, coronary angiography, structural and functional organization, morphofunctional parameters

© О. М. Ермакова, И. В. Косторная, 2013
УДК 615.015.6:616-076;615.212.7

**СТАДИИ ПАТО- И МОРФОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕПАТОПАТИИ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ НАРКОТИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

О. М. Ермакова, И. В. Косторная

Ставропольский государственный медицинский университет

Взаимодействие наркотика с организмом на протяжении длительного времени приводит к развитию хронической наркотической интоксикации (ХНИ). При этом в печени, которая является органом-мишенью для различных наркотических веществ, появляется комплекс биохимических, метаболических и морфологических изменений. Однако до сих пор эти вопросы исследовали в основном в судебно-медицинском аспекте, без учета клинико-лабораторных показателей, что не позволяет раскрыть особенности поражения печени при таком токсическом воздействии на нее. В этой связи целью настоящего исследования явилось определение особенности пато- и морфогенеза хронической гепатопатии при ХНИ.

Материалы и методы. Объектом исследования были биоптаты печени больных с клинико-лабораторными проявлениями ХНИ, лечившихся в Гепатологическом центре г. Ставрополя, куда они поступили из наркологического диспансера. В работу вошли 8 женщин и 22 мужчины. Средний возраст составил $22,7 \pm 0,7$ лет. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от срока наркотизации. Группу № 1 составили 5 человек (2 мужчин и 3 женщины), употреблявшие наркотики от 1

до 2 лет. Больные страдали полинаркоманией. Они внутривенно вводили маковую соломку («ханку») и иногда курили марихуану, но не регулярно. Группу № 2 составили 25 человек (20 мужчин и 5 женщин), употребляющие наркотики от 3 до 5 лет, преимущественно молодого возраста до 25 лет (16 человек) и до 40 лет (9 человек). Все наркоманы этой подгруппы также страдали полинаркоманией – внутривенно вводили маковую соломку, а также регулярно курили марихуану. В Ставропольском краевом наркологическом диспансере у всех больных с помощью методов иммуноферментного анализа было исключено инфицирование вирусами гепатитов В, С, G, TTV и CMV. Прием наркотических препаратов подтвержден судебно-химическими исследованиями. Гистологическое исследование биоптатов печени проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, а также Суданом III. Для характеристики активности хронического гепатита определяли индекс гистологической активности (ИГА) процесса [16]. Степень фиброза печени оценивали по индексу Sciot и Desmet, представляющему собой 4 ранжированные степени разрастания соединительной ткани при соответствии 4-й степени цирроза печени. Для статистического анализа полученных результатов использовали пакет программ Statistica 6.0. При сравнении количественных переменных использовали t-критерий Стьюдента и q-критерий Ньюмена – Кейлса, а также непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R_s) для оценки связи и направленности гистологических диагнозов, ранжированных по степени тяжести гепатопатии [6].

Результаты и обсуждение. В проведенном нами исследовании у больных, страдающих полинаркоманией, при клиническом обследовании отмечали снижение массы тела, субиктеричность склер, край пе-

Ермакова Ольга Михайловна,
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры
патологической анатомии с курсом судебной медицины
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: 89187596103

Косторная Ирина Васильевна,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры
патологической анатомии с курсом судебной медицины
Ставропольского государственного медицинского университета;
тел.: 89034453789

чени выступал на 1–2 см, она была мягко-эластичной консистенции, болезненна. В крови выявлялось незначительное и транзиторное повышение уровня АЛТ (40–55 ед/л), АСТ (40–60 ед/л), ГГТ (от 45–72 ед/л) и ЩФ (87–120 ед/л). Уровень общего билирубина был повышен (25,4–31,6 мкмоль/л), в основном за счет прямого билирубина. По мере увеличения длительности наркотической интоксикации все клинические проявления заболевания прогрессировали, и у одного пациента при сроке интоксикации 7 лет уровень общего билирубина был повышен до 55,4 мкмоль/л, в основном за счет прямого, отмечалось понижение АЛТ/АСТ в 2 раза, умеренное повышение уровня АЛТ (90,1 ед/л), АСТ (85,0 ед/л), ГГТ (от 92 ед/л) и ЩФ (162 ед/л). У больных отмечалась субфебрильная температура до 38,6 °С, увеличение СОЭ (26 мм/час) и лейкоцитоз (до 11,4 тыс.).

Морфологическое исследование показало, что поражение печени имело место у всех пациентов. В группе № 1 больных с ХНИ выявлялась диффузно-очаговая жировая дистрофия гепатоцитов с локализацией в основном в 1-й зоне печеночного ацинуса (преимущественно мелкокапельная). Определялись единичные жировые кисты. В группе № 2 с нарастанием длительности употребления наркотиков от 3 до 5 лет жировая дистрофия приобрела распространенный характер с мелкокапельным ожирением центрoлобулярно и крупнокапельным – перипортально, образуя жировые кисты. У одного больного наблюдалась диффузная мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Холестатический компонент у больных группы № 1 выражен не был, в группе № 2 он проявлялся умеренной пролиферацией междольковых желчных протоков и незначительным скоплением желчного пигмента в цитоплазме гепатоцитов (без образования желчных тромбов). У 1 больного отмечалось более выраженное скопление желчного пигмента в цитоплазме гепатоцитов. Клинически это проявлялось в динамике повышением уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), прямого билирубина и появлением печеночной желтухи. Выраженность этих процессов прямо коррелировала с длительностью употребления наркотиков ($p < 0,001$).

В группе № 1 лобулярный компонент был не выражен и проявлялся в виде некроза единичных гепатоцитов в состоянии жировой дистрофии. В группе № 2 лобулярный компонент присутствовал в виде умеренно выраженных внутридольковых моноцеллюлярных, перипортальных некрозов гепатоцитов.

Воспалительный инфильтрат у больных с ХНИ локализовался в большинстве наблюдений в портальных трактах, имел полиморфный характер с признаками гранулематозного воспаления вокруг аморфных эозинофильных масс (в 14 случаях). То есть образование гранул, как простой, так и с наличием гигантских клеток инородных тел, являлось одним из проявлений поражения печени при ХНИ. В развитии гранул имело значение наличие патологических примесей в наркотике (наполнители). На территории Ставропольского края и г. Ставрополя, по оценке экспертов, используются наркотические препараты низкого качества с большим количеством наполнителей, которыми разбавляют сам наркотик (гальк, крахмал, сахар и др.). Гранулемы по морфологии имели следующее строение: простая, или фагоцитомат (рис. 1), в которой макрофаги располагались вокруг аморфных эозинофильных масс, и гигантоклеточная (рис. 2), с примесью гигантских клеток инородных тел. Гранулемы обнаруживались в большинстве случаев только на территории портальных трактов (6 наблюдений), реже – в паренхиме печени. Преобладающим морфологическим видом гранулемы была фагоцитомат.

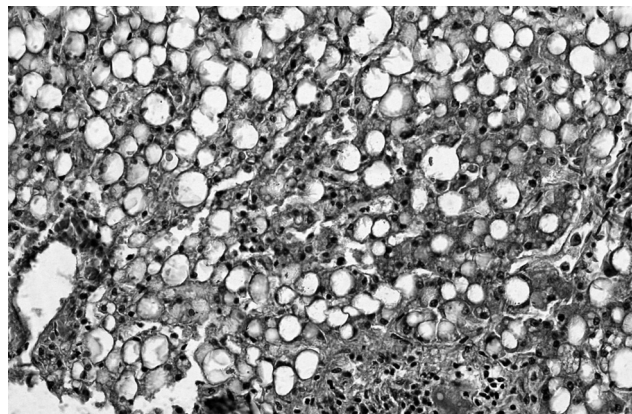


Рис. 1. Б-ной М., 26 лет с ХНИ. Простая гранулема в паренхиме печени. Диффузная мелко-крупнокапельная жировая дистрофия. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 140$

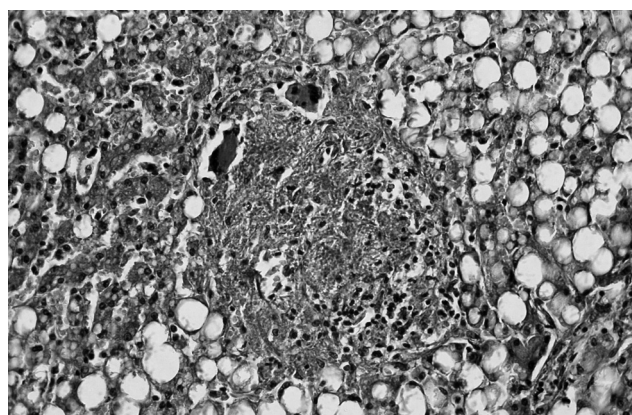


Рис. 2. Б-ная Л., 33 года с ХНИ. Гранулема с гигантскими клетками инородных тел в паренхиме печени. Диффузная мелко-крупнокапельная жировая дистрофия. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$

Портальный фиброз печени у больных с ХНИ отмечался во всех случаях и носил выраженный характер, а перипортальный фиброз был незначительным. Синусоидальный фиброз выявлялся в 2/3 случаев и степень его выраженности при ХНИ достоверно коррелировала с длительностью интоксикации ($p < 0,05$). В половине случаев выявлялись фиброзные септы, проникающие на глубину до 1/3 диаметра печеночной дольки, в ряде случаев имевшие тенденцию к слиянию (рис. 3). В то же время выраженность фиброза печени у больных с ХНИ с тенденцией к циррозу достоверно коррелировала с длительностью наркотизации сочетанного применения маковой соломки с марихуаной ($p < 0,001$).

На основании имеющихся данных и результатов, полученных в нашем исследовании, патогенез гепатопатии при ХНИ можно представить следующим образом. Наркотики по своей химической структуре представляют собой лекарственные вещества и взаимодействуют со специфическими рецепторами лимбической структуры (через выделение в кровь катехоламинов). При этом печень является органом мишенью, где происходит метаболизм многих наркотиков с образованием токсичных глюкуроноидов, которые повреждают гепатоциты. Кроме того, содержащиеся в наркотиках наполнители, попадая в печень, приводят к развитию в ней воспалительного процесса [1, 8, 9].

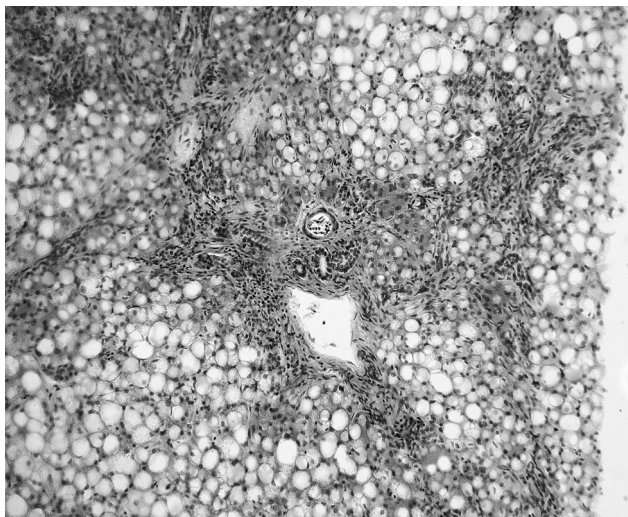


Рис. 3. Б-ной Г., 34 года с ХНИ.
Формирующийся монолобулярный цирроз печени.
Окраска гематоксилином и эозином, х 100

Основными наркотиками в структуре потребления на территории Ставропольского края являются опиаты и каннабиноиды. Опиаты в организме взаимодействуют со специфическими опиатными или энкефалиновыми рецепторами [13, 16]. ХНИ приводит к усилению синтеза катехоламинов и, соответственно, к подавлению активности ферментов с накоплением дофамина в крови и биологических жидкостях и избирательным воздействием на специфические α -рецепторы [2]. Необходимо отметить, что в печеночной дольке α -рецепторы расположены в предсинусоидальном сфинктере, β -рецепторы расположены в послесинусоидальном сфинктере (перед впадением его в центральную вену). Воздействие катехоламинов на α -рецепторы во время приема наркотика приводит к сокращению предсинусоидального сфинктера и повышению давления в портальной вене с нарастанием гипоксии, отеку портальных трактов и повышением уровня трансаминаз (АсТ и АлТ), ЩФ. При нарастании гипоксии печень начинает выделять в кровь большое количество лактата [2]. Это объясняет развитие жировой дистрофии и некротических изменений в первую очередь при ХНИ в 1-й зоне печеночной дольки и распространение на 2-ю и 3-ю зоны. β -рецепторы реагируют с катехоламинами раньше, чем α -рецепторы, это ведет к расслаблению постсинусоидального сфинктера печеночной дольки, усиленному гликогенолизу и гликолизу в гепатоцитах. Происходит накопление транссудата в печени с расширением лимфатической системы пространств Диссе и реакцией клеток Ито. В итоге при ХНИ в печени развивается более выраженный синусоидальный фиброз уже на ранних стадиях развития гепатопатии, чем при хронической алкогольной интоксикации [9].

Метаболизм опиатов при парентеральном введении заключается в связывании их с глюкуроновой кислотой в печени и образованием морфин-3-о-глюкуронида (МЗГ) – это фармакологически неактивная форма, и морфин-6-о-глюкуронида (М6Г) – фармакологически активная форма, которая образуется в печени и в меньшей степени в стенке кишечника с образованием морфин-3-о-сульфата. Период полувыведения героина составляет 2,5–3 часа. При этом 90 % введенной в организм дозы героина выводится почками, а 7–10 % выводится с желчью. В кишечнике отмечается повторное всасывание опиата (этеропеченочная циркуляция) [2].

Основным психоактивным компонентом каннабиса является Δ -9-тетрагидроканнабиол (ТГК). Период полувыведения ТГК около 3 суток. По данным Mullen K.D. и соавт. В.А. Johnson (1990), ТГК депонируется в жировой ткани, откуда постепенно высвобождается, провоцируя возникновение аффективных нарушений, спустя длительное время после прекращения употребления каннабиса [17]. Основной путь метаболизма его – быстрое окисление углерода аллильной группы энзимной системой печеночного цитохрома Р450 до первичного психоактивного короткоживущего 11-гидроксидельта-9-тетрагидроканнабинола (11-ОН-ТГК). Далее под действием алкогольдегидрогеназы идет окисление в конечный биологически неактивный продукт: 11-нор-дельта-9-тетрагидроканнабиол-9-карбоновую кислоту (ТГК-СООН). При конъюгации с глюкуроновой кислотой печени ТГК-СООН превращается в карбоксильный метаболит, не влияющий на психику, но вызывает внутрипеченочный холестаз, что приводит к развитию неспецифического холестатического гепатита, а в тяжелых случаях возникает цирроз печени. Этот метаболит участвует в энтеро-гепатической циркуляции и выводится с фекалиями (65 %) и с мочой (35 %).

Важным аспектом является токсическое поражение печени, и в первую очередь связанное с парентеральным употреблением наркотиков, что приводит к нарушению окислительного фосфорилирования, уменьшается синтез АТФ и креатининфосфата, это ведет к энергетическому дефициту и гипоксии гепатоцитов, а в дальнейшем, гибели клеток печени [1, 8, 9]. Прогрессирование гранулематозного воспаления связано со сроком наркотизации. Проследить эту зависимость от увеличения дозы и кратности приема сложно из-за самой болезни, так как наркоманы не могут точно определить количество «чистого» наркотика в вводимой дозе. Так, в наших исследованиях простая гранулема встречалась при стаже наркотизации от 2 до 3,5 лет, а гигантоклеточные гранулемы встречались у наркоманов, у которых срок наркотизации был от 3 до 5 лет. В литературе мы не обнаружили сведений о связи морфологических особенностей гранулематозного воспаления со стажем наркотизации и приемом определенных наркопрепаратов. Изучаемые нами наркотики (маковая соломка, марихуана) являются легко растворимыми веществами с липофильными свойствами, что позволяет им проникать внутриклеточно, в отличие от наполнителя (тальк, крахмал, сахар, стиральный порошок и т. д.). В связи с этим на территории портальных трактов и паренхимы печени развивается гранулематозное воспаление. По данным литературы, примесь эозинофилов в клеточном инфильтрате напрямую связана с продолжением употребления наркотиков, а их отсутствие указывает на стойкое воздержание от приема наркотика [9]. В наших исследованиях больные были с купированным абстинентным синдромом, но продолжали употреблять наркотики, поэтому в воспалительном инфильтрате имелись единичные эозинофильные лейкоциты.

Заключение. Таким образом, у больных с ХНИ были выявлены морфологические особенности хронической гепатопатии: при длительности интоксикации до 2 лет – отмечается развитие жирового гепатоза, который при сроке наркотической интоксикации от 2 до 5 лет переходит в хронический гранулематозный гепатит низкой степени активности. Различные морфологические формы хронической гепатопатии у больных с ХНИ являются стадиями ее прогрессирования. В связи с этим выявленные изменения необходимо рассматривать как морфогенез гепатопатии у наркоманов, заканчивающийся формированием монолобулярного цирроза печени.

Литература

1. Богомолова, И.Н. НСТ-тест в оценке течения и дифференциальной диагностике гепатита В / И.Н. Богомолова, Е.Ю. Пиголкина // Вирусный гепатит В. – Горький, 1988. – С. 66–70.
2. Веселовская, Н.В. Наркотики: свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм / Н.В. Веселовская, А.Е. Коваленко. – М. : Триада-Х, 2000. – 206 с.
3. Врублевский, А.Г. Смертность среди наркоманов, использующих наркотики парентерально, в г. Москве / А.Г. Врублевский, В.Ф. Егоров, Е.А. Кошкина, Т.Б. Гречаная // Вопросы наркологии. – 1994. – № 4. – С. 80–86.
4. Волчкова, Е.В. Поражение печени в наркологической практике / Е.В. Волчкова, Т.Н. Лопаткина, Ю.П. Сиволап, В.А. Савченко. – М. : Анахарсис, 2002. – 92 с.
5. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2000 г. (Министерство здравоохранения РФ, РАМН). – М. : ГЭОТАР-Медицина, 2001.
6. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
7. Егоров, В.Ф. Наркологическая ситуация в России (по данным официальной медицинской статистики) / В.Ф. Егоров, Е.А. Кошкина, Г.А. Корчагина, А.З. Шамота // Российский медицинский журнал. – 1998. – № 2. – С. 109–114.
8. Логинов, А.С. Поражение печени наркотиками / А.С. Логинов // Новые направления в гепатологии : тез. междунар. фальк симпозиума № 92. – СПб., 1996. – С. 41.
9. Пауков, В.С. Особенности гепатопатии при сочетании хронической наркотической и алкогольной интоксикации / В.С. Пауков, О.М. Ермакова, И.В. Косторная // Архив патологии. – 2008. – № 5. – С. 25–29.
10. Пиголкин, Ю.И. Судебно-медицинская оценка морфологических изменений печени при наркомании / Ю.И. Пиголкин, И.Н. Богомолова, Д.В. Богомолов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2002. – № 5. – С. 33–35.
11. Симонов, Е.А. Наркотики: методы анализа на коже, в её придатках и выделениях / Е.А. Симонов, Б.Н. Изотов, А.В. Фесенко. – М. : Анахарсис, 2000. – 130 с.
12. Энтин, Г.М. Алкогольная и наркотическая зависимость / Г.М. Энтин, А.Г. Гофман, А.П. Музыченко, Е.Н. Крылов. – М. : МЕДПРАКТИКА, 2002. – 328 с.
13. Энтин, Г.М. Ситуация с потреблением алкоголя и наркотиков в России в 1994–1997 гг.: динамика и прогноз / Г.М. Энтин, А.З. Шамота, А.С. Овчинская, О.А. Ашихмин // Вопросы наркологии. – 1999. – № 1. – С. 71–78.
14. Basile, A.S. Relationship between plasma benzodiazepine receptor ligand concentrations and severity of hepatic encephalopathy / A.S. Basile, P.M. Harrison, R.D. Hughes [et al.] // Hepatology. – 1994. – № 19. – P. 112–121.
15. Dominges, R. / R. Dominges // Street Pharmacol. – 1987. – Vol. 11, № 5. – P. 1–3.
16. Desmet, V.J. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging / V.J. Desmet, M. Gerber, J.H. Hoofnagle [et al.] // Hepatology. – 1994. – Vol. 19. – P. 1520–1523.
17. Estroff, T.W. Medical and psychiatric complications of cocaine abuse with possible points of pharmacological treatment / T.W. Estroff, M.S. Gold // Adv. Alcohol. and Subst. Abuse. – 1985. – Vol. 5, № 1–2. – P. 61–76.
18. WHO. Control of hepatitis in Europe // Report of WHO working group, 1991.

СТАДИИ ПАТО- И МОРФОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОЙ ГЕПАТОПАТИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ НАРКОТИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
О. М. ЕРМАКОВА, И. В. КОСТОРНАЯ

В настоящей работе описаны стадии и особенности пато- и морфогенеза хронической гепатопатии при ХНИ. Материалом исследования послужили биоптаты печени 30 больных в возрасте $22,7 \pm 0,7$ лет с клинико-лабораторными проявлениями ХНИ. Гистологическое исследование биоптатов печени проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, а также Суданом III. Для характеристики активности хронического гепатита определяли индекс гистологической активности (ИГА) процесса. Степень фиброза печени оценивали по индексу Sciot и Desmet. Для статистического анализа полученных результатов использовали Statistica 6.0.

У больных с ХНИ выявлены морфологические виды хронической гепатопатии: на фоне жирового гепатоза развивается хронический гепатит низкой степени активности с последующим формированием монолобулярного цирроза печени низкой степени активности. Частой морфологической формой хронической гепатопатии является хронический гранулематозный гепатит низкой степени активности. Различные морфологические формы хронической гепатопатии у больных с ХНИ являются стадиями ее прогрессирования, что позволяет рассматривать как морфогенез этой гепатопатии, заканчивающийся формированием монолобулярного цирроза печени.

Ключевые слова: наркотик, наркомания, гепатопатия, биопсия

STAGES OF PATHO- AND MORPHOGENESIS OF CHRONIC HEPATOPATHY AT CHRONIC DRUG INTOXICATION
YERMAKOVA O. M., KOSTORNAYA I. V.

The stages and characteristics of patho- and morphogenesis of chronic hepatopathy at chronic drug intoxication (CDI) have been described in the present paper. Liver tissue sampling of 30 patients of average age $22,7 \pm 0,7$ years with clinical and laboratory manifestations of CDI were studied. Histological examination of liver biopsy material was performed on paraffin sections stained with hematoxylin and eosin, picrofuxin by Van Gieson and Sudan III. To assess the activity of chronic hepatitis B the index of histological activity (IHA) was determined. The degree of liver fibrosis was evaluated by Sciot and Desmet index. For statistical analysis of the obtained results the software package Statistica 6.0 was used.

Morphological types of chronic hepatopathy were revealed in CDI patients: on the background of fatty hepatosis chronic hepatitis with a low degree of activity develops followed by the formation of monolobular liver cirrhosis with low activity levels. The common morphological form of chronic hepatopathy was a chronic granulomatous hepatitis with low activity. Various morphological forms of chronic hepatopathy in patients with CDI were the stages of its progression that can be considered as morphogenesis of the above hepatopathy resulting in monolobular liver cirrhosis formation.

Key words: narcotic, drug addiction, hepatopathy, biopsy