

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОСОСУДИСТОГО РУСЛА ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ РЕКАНАЛИЗАЦИИ ОТТОКА ЖЕЛЧИ В КИШЕЧНИКЕ

Шералиев К.С., Хидирова Г.О., Исаева Н.З.,

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт.

✓ Резюме,

Проведенное экспериментальное исследование показывает, что на 10, 20 сутки течения холестаза в микрососудистом русле печени отмечаются значительные деструктивные перестройки, выражающиеся сужением просвета синусоидов, которые особенно выражены на отдаленных сроках течения эксперимента, образованием многочисленных порто-венозных шунтов, нарушающие нормальный кровоток и усугубляющий гипоксию паренхимы печени. На 15, 30 сутки после реканализации оттока желчи в кишечнике эти патологические перестройки претерпевают обратное развитие.

Ключевые слова: Микрососудистое русло, синусоид, порто-венозный шунт, реканализация желчи.

MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE MICROVASCULAR DUCT OF THE LIVER AFTER RECANALIZATION OF THE OUTFLOW OF BILE IN THE INTESTINE

Sheraliyev K.S., Khidirova G.O., Isaeva N.Z.,

Tashkent Pediatric Medical Institute.

✓ Resume,

An experimental study shows that at 10, 20 days for several months in various microvascular environments, significant structural disorders are noted, expressed in the severity of sinusoids, which are expressed in the long term, in experiments with traditional porto-venous shunts that disrupt normal blood flow and exacerbating hypoxia. The liver. At 15, 30 days after the reconstruction of desires in the intestine, these pathological changes undergo a reverse development. On the 15th, 30th day after recanalization of the outflow of bile in the intestine, these pathological changes undergo a reverse development.

Key words: Microvascular bed, sinusoid, porto-venous shunt, bile recanalization

ЖИГАР МИКРОТОМИРЛАРИНИНГ ИНГИЧКА ИЧАКГА ЎТ ЎТИШИ ТИКЛАНГАНДАГИ МОРФОМЕТРИК ТАВСИФИ

Шералиев К.С., Хидирова Г.О., Исаева Н.З.,

Тошкент педиатрия тиббиёт институти.

✓ Резюме,

Тажриба асосида олинган натижалар таҳлили 10, 20 кунлик холестазда жигарнинг микротомирлар тизимида склеротик деструктив ўзгаришлар натижасида, қон томирлар ички ўлчами торайиши ва қўп сонли порто-веноз шунтлар ҳосил бўлишини кўрсатади. Бу ўзгаришлар узоқ муддатли холестазда кучли намойён бўлиб, бу ўзгаришлар нормал қон айланишининг бузилишига ва гипоксияга олиб келади. Ингичка ичакда ўт ўтиши тикланишининг 15-30-кунларига келиб патологик ўзгаришлар тўхтаб, қайта тараққий этилиши кузатилади.

Калит сўзлар: Микротомирлар тизими, синусоид, порто-веноз шунт, ўт реканализацияси.

Актуальность

Среди патологии печени и желчевыводящих путей, имеющие различные этиологические происхождения, особое место занимает обтурация желчных путей который часто осложняется циррозом, при котором отмечаются глубокие деструктивные изменения, то есть диффузные разрастание соединительной ткани, фиброзом, образованием регенеративных узелков и комплексными морфофункциональными перестройками микрососудистого русла печени который является базисным элементом кровообращения, то есть расстройства кровотока в микроциркуляторном русле и есть основной компонент почти каждого патологического процесса в результате которого развиваются тяжелые осложнения.[1, 5, 6, 8, 9, 10, 13, 19, 20]. Эти патоморфологические перестройки в паренхиме печени, в виде диффузного фиброза и образования регенеративных узелков, играют важную роль в

гемодинамических нарушениях в паренхиме печени, приводит к сложным морфофункциональным перестройкам микрососудистого русла печени, уменьшение количества артерий и вен, увеличение толщины стенок печеночной артерии, непрерывной капилляризации синусоидов следствием которого является потеря специфических эндотелиальных фенестраций, и развитием коллатеральной микроциркуляции в цирротически измененной паренхиме печени [2, 3, 4, 8, 9, 10, 11]. По-видимому, часть из этих перестроек, внутрипеченочные шунты, когда кровь из портальной системы обходя синусоиды поступает в центральную вену это необходимо для компенсации недостаточного внутрипеченочного кровотока [7, 11, 13, 15, 16, 20]. Следует иметь ввиду что эти перестройки выполняют роль декомпрессии, но они же могут привести к дисфункции печени из-за снижения доставки кислорода, то есть из-за развития гипоксии [2, 6, 11, 12, 19]. Среди этих патологических перестроек в боль-

шинстве случаев основным индуктором ангиогенеза при физиологических и патологических состояниях является гипоксия [5, 6, 7, 12, 16, 17, 18, 19]. Клетки реагируют на гипоксический стресс посредством множества механизмов, снижением обмена веществ в ткани печени и ограничения свободного обмена между гепатоцитами и синусоидами, что приводит к прогрессированию заболевания [1, 5, 12, 16, 17, 20]. Комплексная оценка морфофункциональных изменений в сосудистой системе при циррозе печени может позволить разработать некоторые новые методы коррекции его специфических нарушений гемодинамики, так как нарушения кровообращения запускают каскад вегетативных нейрогуморальных и метаболических реакций, обуславливающих изменения центральной гемодинамики, что усугубляет расстройства внутрипеченочного кровотока [2, 6, 14, 16, 17, 20].

Цель исследования: Изучение морфометрических изменений в микрососудистой системе печени в динамике развития экспериментального холестаза и после реканализации оттока желчи в кишечник.

Материал и методы

Опыт проведен на 48 белых беспородных крысах - самцах с весом 160-180 г. Экспериментальная модель механической желтухи создавалась путем перевязки и рассечения общего желчного протока между двумя лигатурами в его нижней трети 26 крысах, 22 ложноперированные крысы служили контролем. Реканализации оттока желчи производилась на 10-20 сутки холестаза путем наложения холедоходуоденального анастомоза. Под эфирным наркозом вскрывали брюшную полость срединным разрезом. Начальную часть двенадцатиперстной кишки накладывали на расширенную культю желчного протока, предварительно осушив обе ее поверхности и склеивали с помощью клея МК-7. Затем через стенки двенадцатиперстной кишки производили пункцию желчного протока, откачивали желчь и возмещали равным количеством стерильного физиологического раствора. Место прокола на наружной стенке кишечника ушивали асептической иглой. Операционную рану ушивали послойно. О качестве функционирования анастомоза судили по улучшению общего состояния животных, нормализации окраски мочи, экскрементов. Обязательным тестом являлось определение уровня общего билирубина и его фракций в сыворотке крови. Контролем служили ложноперированные животные, которым производилась лапаротомия. Подопытных животных забивали на 10 - 20 сутки холестаза и на 15 и 30 сутки реканализации оттока желчи в каждой серии опытов путем декапитации. Для электронно-микроскопических исследований кусочки ткани печени размером 1-1,5 мм фиксировали в 2,5 % растворе глутаральдегида на фосфатном буфере (рН 7.4) при + 4 С в течение 45 минут с последующим дофиксацией в 1% растворе четырех-окисного осмия на фосфатном буфере. В последующем материал обезживался в спиртах возрастающей концентрации, в абсолютном ацетоне и заливался в аралдит эпон. Наливку сосудов производили по методу А.Т.Акилова в модификации Х.Х.Камилова (1970). Морфометрию сосудов осуществляли на серийных срезах, просветленных по методу Малыгина и др. (1956) Морфометрическое изучение

внутриорганных сосудов печени производилось на парафиновых срезах толщиной 30 мкм с помощью винтового окуляра - микрометра МОВ - 1.15 X. Площадь гематоциркуляторного русла и соединительнотканых элементов измеряли, используя сетку Автандилова Г.Г. Все цифровые данные обрабатывали по критериям Фишера-Стьюдента; достоверными считались различия удовлетворяющие $P < 0,05$.

Результат и обсуждение

Исследование, микрососудистого русла печени методом наливки сосудов показывает, что в динамике развития механической желтухи наряду с гемодинамическими и структурными изменениями в паренхиме печени происходит значительная перестройка всей сосудистой системы [2, 11, 12, 20]. Эти перестройки в первую очередь, касаются микрососудистой системы печени, которые располагаются между приносящими и выносящими сосудами печени и интимно связаны с клеточными элементами паренхимы печени. [3, 5, 6, 12, 16, 18]. У контрольных животных по периферии долек, синусоиды не имеют выраженного радиального направления, между ними имеются многочисленные анастомозы. Центролобулярные синусоиды расположены радиально и вливаются в центральную вену самостоятельно или образуя крупные коллекторы, последние часто достигают значительных размеров. На 10-ые сутки обтурационной желтухи наблюдается расширение внутреннего просвета синусоидов центролобулярных зон ($15,35 \pm 0,67$), а показатели перипортальных синусоидов ($9,32 \pm 0,75$) существенно не отличаются от показателей контрольных групп ($13,13 \pm 0,56$; $10,78 \pm 0,49$). Внутренний просвет синусоидов печени в этот период холестаза заполнен контрастной массой, и выход его за пределы стенки синусоидов не наблюдается. По-видимому, эти изменения связаны с усиленным разрастанием соединительной ткани вокруг сосудов, что обуславливает развитие облитериационных процессов, ведущих к резкому уменьшению их просвета или полному его исчезновению [3, 5, 6, 12, 16, 18]. Эти перестройки и обуславливают нарушение коммуникаций между элементами сосудистого русла, выключению из функционирования различных по объему участков сосудистого русла, снижению его дренажных возможностей [5, 7, 12, 20]. В этот период течение холестаза, площадь гематоциркуляторного русла уменьшается до $25,63 \pm 5,83\%$ по сравнению с контрольными животными [таб.1]. Объем стромальных структур в этот период увеличивается на $38,1 \pm 4,1\%$ [таб.1] [1,3,4,13]. Существенная нормализация в микрососудистом русле печени отмечается на 15-сутки реканализации оттока желчи в кишечник при 10-дневном холестазе. Анализ полученных данных показывает, что на 15-сутки реканализации оттока желчи в кишечник при 10-дневном холестазе внутренний просвет синусоидов перипортальных и центролобулярных зон долек приближаются к показателям у интактных животных. На периферии и в центре дольки местами встречаются небольшие участки безсосудистых зон паренхимы. Центральные вены умеренно расширены. В ряде участков паренхимы периферические синусоиды соседних долек в результате рассасывания фибротических тканей сливаются друг с другом. В отдельных же участках по периметру рядом расположенных долек имеется узкая полоска безсо-

судистой зоны. Морфометрические исследования в этот период показывают увеличение площади синусоидов, достигающего 29,97% по сравнению с периодом хо-

лестазы. Склеротическая ткань в этот период течения эксперимента в паренхиме печени составляет 21,3+5.13 %. [табл.1]

Таблица 1.

Печень	Контроль	Холестаз 20 суток	Восстановление / в сутках.	
			15	30
Площадь гема циркуляторного русла	35,95±2,55	13,98±2,35*	29,79±2,9*	30,22± 1,79*
Строма	4,1 ± 0,72	52,2 ± 2,95*	19,6 ± 2,21*	14,6 ± 2,39*
паренхима	95,9 ± 7,4	47,8 ± 3,85*	80,7 ± 4,76*	85,4 ± 2,59*

На 30-сутки реканализации оттока желчи в кишечник синусоиды извилисты, расположены радиально в сторону центральной вены, внутренний просвет синусоидов, не отличается от показателей интактных животных. В целом гемоциркуляторное русло печени к этому периоду полностью восстанавливается, что выражается в равномерном расположении сети гемокapилляров по всей дольке. Площадь синусоидов, увеличивается до 39,5%, что несколько превышает показатели контрольных животных [таб.1]. Междольковые артерии отличаются меньшим диаметром, толстой стенкой и значительным выбуханием эндотелиальных клеток. Междольковые вены умеренно расширены, наполнены кровью. На 30-ые сутки только в портальных трактах сохраняется склеротическая ткань, которая к этому времени уменьшается до 12,32% [таб.1]. В отдельных участках портальные тракты соединены тонкой прослойкой соединительной ткани, состоящей из коллагеновых и ретикулиновых волокон, по типу порто-портальных септ.

20 сутки течения холестаза: микрососудистое русло печени претерпевает значительные перестройки. Внутренний просвет синусоидов центрoлoбулярных зон резко сужен 8,92 ± 0,74 мкм, в перилoбулярных зонах она 7,98±0,54. Площадь синусоидов, уменьшается до 13,98% [таб.2]. В дольках выявляются участки безсосудистых зон. Наряду с этими изменениями на изучаемых препаратах отмечаются многочисленные внутрипеченочные шунты в виде гемокapилляров, которые обходят синусоиды печени и отводят кровь из портальной системы в центральную вену. [3, 7, 11, 13, 19, 20]. По-видимому, эти сосуды выполняют роль декомпрессии, вместе с тем они могут привести к

дисфункции печени из-за снижения доставки кислорода и питательных веществ в ткани печени и ограничения свободного обмена между гепатоцитами и синусоидами (1, 3, 11, 19, 20). Стромальные элементы в этот период течения холестаза увеличивается на 52,2%. [таб.2]

Исследование гемоциркуляторного русла после реканализации оттока желчи на 15 сутки выявляет одну особенность данного срока, то есть отчетливую нодулярную перестройку паренхимы печени. Каждый узел отделен от соседних тонким безсосудистым участком, окружающим дольки, выявляются участки не содержащие кровеносные сосуды, а также имеются обширные участки, с единичными синусоидными капиллярами то есть в этом периоде перивенозных участках наблюдается неравномерная сеть синусоидов, васкулярные участки чередуются с аваскулярными. При этом не всегда отчетливо выделяется центральная вена, которая чаще располагается эксцентрично.

Внутренний просвет синусоидов: в этот период эксперимента в центрoлoбулярных и перипортальных зонах увеличивается соответственно на 14,46 и 25,57% по сравнению с группой контрольных животных. К этому периоду гемоциркуляторное русло печени по площади незначительно увеличивается по сравнению с периодом холестаза и составляет 29,79%, что почти на 16% больше по сравнению с периодом холестаза, но ниже показателей интактных животных-35,93% (таб.2). Объем соединительно-тканых элементов составляет 19,6%, которое достоверно отличалось от показателей контрольной группы. [таб. № 2].

Таблица 2.

Печень	Контроль	Холестаз 10 суток	Восстановление / в сутках /	
			15 сут.	30 сут.
Площадь гема циркуляторного русла	35,95± 2,55	25,63±5,83*	29,97±2,54*	139,5±3,08*
Строма	4,1± 0,72	38,1± 4,1*	21,32± 5,13*	12,32 ±1,83*
паренхима	95,9 ± 7,4	61,9 ± 12,2*	78,7 ± 2,85*	87,68 ± 1,9*

На 30-сутки реканализации оттока желчи при 20-дневном холестазе соответствующие показатели существенно не отличаются от показателей группы интактных животных. Гемоциркуляторное русло в одних

случаях выявляется в виде равномерной сети по всей дольке с центральным расположением центральной вены. В других случаях, особенно при формировании узлов, кровеносное русло каждого узла изолировано

друг от друга периферической полоской безсосудистого участка. Внутри этих узлов синусоиды не всегда ориентированы к центру дольки, соответственно этому центральная вена располагается эксцентрично, ближе к фиброзным септам и имеет небольшой просвет. Выявляются участки с значительными дезорганизацией гемациркуляторного русла печени, от междольковых вен отходит 2-3 короткие веточки, которые заканчиваются слепо или переходит в терминальные ветви печеночной вены. К этому периоду гемациркуляторное русло печени по площади увеличивается по сравнению с периодом холестаза и составляет 30,22%, что значительно ниже показателей контрольных животных - 35,93%. [таб.2] Объем соединительно-тканых элементов составляет 14,6%, которое достоверно отличалось от показателей контрольной группы. [таб.2]

Таким образом, в динамике холестаза в сосудистой системе печени наблюдаются значительные перестройки. После устранения холестаза, то есть после реканализации оттока желчи в кишечник, вызвавших структурные и гемодинамические изменения: эти изменения претерпевают обратное развитие. Установлено, что чем длительнее холестаз, тем медленнее обратное развитие изменений в сосудистой системе печени.

Выводы

Патоморфологическое переобразование в микрососудистой системе печени при желчной гипертензии зависит от продолжительности течения холестаза. В процессе длительного холестаза формируется внутрипеченочные, порто-венозные шунты имеющие адаптационно-компенсаторный характер, то есть происходят значительные изменения в ангиоархитектонике печени, который приводит к увеличению сосудистого сопротивления и снижению перфузии гепатоцитов, что приводит к гипоксии. Патоморфологическая перестройка в виде уменьшения площади гемациркуляторного русла и увеличение объема соединительной ткани связано с развитием гипоксии, который является ключевым звеном при развитии склеротических процессов. После реканализации оттока желчи в кишечнике эти патоморфологические переобразования претерпевают обратное развитие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Амарapurкар А.Д., Амарapurкар Д.Н., Вибхав С., Патель Н.Д. Ангиогенез при хронических заболеваниях печени. // Эн. Гепатол. - 2007; - 6: 170-173
2. Байбаков И.М., Ворожейкин В.И. Морфометрическое изучение стенок печеночной артерии при циррозе печени. // Медицинский журнал Узбекистана, - 1979; 12: 30-34.
3. Бахадиров Ф.Н., Олимхужаев Ф.Х., Швердин В.А. Морфометрическая характеристика микрососудов печени при холестазе. // Морфология. 2002; 2-3: 20.
4. Бобков П. С., Строение веноулярного отдела микроциркуляторного русла и синусоидов печени в норме и при длительной алкогольной интоксикации. // Автореф. дисс. канд. мед. наук СПб. - 2012; 124.
5. Вальфре ди Бонзо Л, Ново Е, Каннито С, Буслетта С, Патерностро С, Поверо Д, Парола М. Ангиогенез и фиброгенез печени. // Гистол Гистопатол. - 2009; 24 : 1323-1341.
6. Габриэль А., Кукла М., Вилк М., Лишка М., Петеленц М., Мусалик Дж. Ангиогенез при хроническом гепатите С связан со степенью воспалительной активности и стадией фиброза. // Pathol Res Pract. 2009; 205: 758-764.
7. Гарбузенко Д.В. Механизмы адаптации сосудистого русла к гемодинамическим нарушениям при портальной гипертензии... // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2013; 3: 68-69.
8. Дёмин С.С., Парфенов И.П., Чурносоев М.И. Сорокина И.Н., Полякова И.С., Цапалкова Л.А., Тарасова А.П. Современные представления об этиопатогенезе хронического калькулезного холецистита и роль молекулярно-генетических маркеров в его формировании. // Научные Вестники Серия Медицина. Фармация. - 2011; 10(105): Выпуск 14.
9. Дюфор Д.Ф., DeLellis R, Каплан М.М. Обратимость фиброза печени в аутоиммунный гепатит. // Ann Intern Med. - 1997; 127: 981-85.
10. Идрисов Б.К. Морфофункциональные нарушения в печени при механической желтухе // Вестник КазНМУ, 2013; 1: 41-42.
11. Когерман -Лепп Э.Л., Силласту В.А. Изменения в сосудах печени при различных типах цирроза. // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии - 1983; 4: 70-74.
12. Кукла М. Ангиогенез: феномен, который усугубляет прогрессирование хронической болезни печени. // Гепатология Int. 2013; 7-14.
13. Медведев Ф.В. Конституциональные особенности строения портокавальной системы печени мужчин в норме и при циррозе // Автореферата кан. мед наук - Красноярск 2012; 131.
14. Новикова М.С. Функциональная анатомия сосудов микроциркуляторного русла и внутриорганных желчевыводящих путей печени в постнатальном онтогенезе в норме и при желчной гипертензии: // Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2009; 128.
15. Медведев Ф.В. Конституциональные особенности строения порто-акавальной системы печени мужчин в норме и при циррозе тема / Автореферата кан. мед наук Красноярск - 2012; 131.
16. Патерностро С., Дэвид Е., Ново Е., Парола М. Гипоксия, ангиогенез и фиброгенез печени при прогрессировании хронических заболеваний печени. // Мир J Гастроэнтерол. - 2010; 16: 281-288.
17. Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. Гемодинамические нарушения у больных с вирусным циррозом печени // Современные проблемы науки и образования. - 2014; 2.
18. DeLeve L. D., Shulman H. M., McDonald G. B. Toxic injury to hepatic sinusoids: Sinusoidal obstruction syndrome (venoocclusive disease) // Semin. Liver Dis. 2002; 22: 27 - 42.
19. Elpek G?. Ангиогенез и фиброз печени. Мир J Гепатол. 2015; 7: 377-391.
20. Coulon S, Heindryckx F, Geerts A, Van Steenkiste C, Colle I, Van Vlierberghe H. Ангиогенез при хронических заболеваниях печени и его осложнениях. // Liver Int. 2011; 31: 146-162.

Поступила 09.02. 2020