

УДК 612.085.357.65-616[008.811.6-351.5]:002

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
ВНЕПЕЧЕНОЧНОМ ХОЛЕСТАЗЕ

Ахмедов К.Х., Эргашев М.А., Мелибобоев А., Пардаев Э.С.,

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии.

✓ Резюме,

В данной статье представлены результаты микроциркуляторных изменений печени при внепеченочном холестазе в эксперименте. Эксперименты проведены на 48 белых беспородных крысах-самцах смешанной популяции. Крысам воспроизводили внепеченочный холестаз путем перевязки общего желчного протока. В результате эксперимента у животных с перевязкой общего желчного протока выявлены нарушения в системе периферического кровообращения печени. Изменения проявлялись комплексом внутрисосудистых, сосудистых и паравасальных изменений, нарушением ангиоархитектоники печени, заметного увеличения площади дистрофических поражений паренхимы в виде очагов постгеморрагической организации. Нарушения ангиоархитектоники приняли выраженный характер, что проявилось практическим разрушением строения печеночной паренхимы, увеличением площади "немых" зон, в которых полностью отсутствует кровоток. В результате эксперимента были обнаружены микроциркуляторные изменения печени связанные с нарушением реологических свойств крови, а в последующем - с действием токсичных метаболитов нарушенного обмена веществ.

Ключевые слова: холестаз, микроциркуляция, ангиоархитектоника.

DYNAMICS OF ALTERATIONS OF LIVER MICROHEMOCIRCULATION IN EXPERIMENTAL
EXTRACERAL CHOLESTASIS

Akhmedov K., Ergashev M., Meliboboev A., Pardaev E.,

Termez branch of Tashkent Medical Academy

Uzbekistan, 132000, Surkhandarya region. Termez city, Islam Karimov street 64 houses.

✓ Resume,

This article presents the results of an experiment in microcirculatory changes in the liver with extrahepatic cholestasis. The experiments were carried out on 48 white outbred rats - males of a mixed population. Extrahepatic cholestasis was reproduced in rats by ligation of the common bile duct. As a result of the experiment, animals with ligation of the common bile duct revealed abnormalities in the system of peripheral blood circulation of the liver. Changes were manifested by a complex of intravascular, vascular and paravascular changes, a violation of liver angioarchitectonics, a marked increase in the area of dystrophic lesions of the parenchyma in the form of foci of posthemorrhagic organization. Violations of angioarchitectonics took a pronounced character, which was manifested by the practical destruction of the structure of the hepatic parenchyma, an increase in the area of "silent" zones in which blood flow was completely absent. As a result of the experiment, microcirculatory changes in the liver were found associated with a violation of the rheological properties of blood, and subsequently with the action of toxic metabolites of impaired metabolism.

Keywords: cholestasis, microhemocirculation, angioarchitectonics.

Актуальность

Синдром холестаза является частым проявлением хронических заболеваний печени (ХЗП) любой этиологии: алкогольной, вирусной, медикаментозной, метаболической. В основе формирования холестаза лежит нарушение синтеза, секреции или оттока желчи [1, 6].

Известно, что развивающийся при холестазе гипертензия в желчных протоках и ахолия вызывают серьезные функциональные и морфологические изменения в печени, и ведут к быстрому нарастанию печеночной недостаточности (Гальперин Э.И., 2009) [2, 6, 7].

Достижения гепатологии последних десятилетий обогатили клиницистов новыми представлениями об эволюции токсических повреждений печени при холестазах. Печеночный ответ на токсическое влияние включает воспалительную реакцию, фиброгенез и регенерацию, и вследствие аккумуляции внеклеточного матрикса формируется цирроз печени с развитием печеночной недостаточности и портальной гипертензии (Никитин И.Г., 2008). Известно, что микроциркуляторное русло

вместе с соединительной тканью первым реагирует на воздействие различных патологических факторов, а эндотелий как основной компонент системы микроциркуляции обеспечивает регуляцию проницаемости сосудов, контроль гемостаза, выполнение транспортных и барьерных функций, модуляцию процессов воспаления, регенерации и метаболизма внеклеточного матрикса.

В этом контексте микроциркуляторные нарушения и измененный эндотелиальный статус относятся к числу патогенетически значимых в условиях токсического поражения печени при холестазе, так как способствуют более тяжелому течению болезни, формированию хронического и затяжных форм заболеваний [3, 8, 9].

Именно эти аспекты послужили побудительным мотивом к исследованию состояния и функционирования системы периферического кровообращения при экспериментальном холестазе.

Цель исследования

Изучить роль микроциркуляторных изменений печени при экспериментальном внепеченочном холестазе.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 48 белых беспородных крысах-самцах смешанной популяции с исходной массой 180-200 гр., содержащихся в лабораторном рационе в условиях вивария. У 24 крыс воспроизводили внепеченочный холестаз путем перевязки общего желчного протока [4]. Общая летальность в данной группе составила 30,3%. Контролем служили ложнопери-

ванные животные (16 крысы), которым проводили только лапаротомию в асептических условиях. В этих группах летальности не наблюдалось. Интактную группу составили 8 крыс. Исследования проводили через 1, 3, 7 и 15 суток после воспроизведения моделей. Выбор сроков исследования связан с развитием существенных морфо-функциональных изменений в печени при экспериментальном холестазе [4]. Схема опыта представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Схема эксперимента внепеченочного холестаза при перевязки общего желчного протока

Группа животных	Сроки эксперимента, сутки				Всего	Летальность, %
	1	3	7	15		
Интактная	2	2	2	2	8	-
Контроль	4/4	4/4	4/4	4/4	16/16	
Внепеченочный холестаз	6/5	6/4	6/4	6/4	24/17	29,2

Примечание: в числителе первоначальное кол-во животных в группах; в знаменателе - число животных, взятых на исследование с учетом летальности.

Биомикроскопическое исследование микроциркуляторного русла печени, почек и поджелудочной железы подопытных животных осуществлялось люминесцентным микроскопом "ЛЮМАМ-ИЗ" с использованием контактного объектива 10х0,40 и 25х0,40 [5]. Прижизненная биомикроскопия проводилась под общим тиопенталовым наркозом в дозе 70 мг/кг массы тела животного. Брюшную полость вскрывали круговым разрезом ниже рёберной дуги. Наркотизированных животных фиксировали на манипуляционном столике с нагревательным устройством, поддерживающим постоянную температуру тела (37°C). Для уменьшения печени движениями диафрагмы между печенью и диафрагмой вводили специальной фиксируемое зеркало. Для поддержания влажности исследуемой поверхности органы постоянно орошали физиологическим раствором NaCl 0,9%. Результаты исследования фотографировались.

Результат и обсуждение

Между желчными капиллярами и синусоидами печеночной паренхимы имеется тесная структурная и функциональная взаимосвязь. Такое взаимодействие по-

зволяет предположить, что нарушение пассажа, а впоследствии и образование желчи будет сказываться на деятельности сосудов микроциркуляторного русла печени.

При люминесцентной биомикроскопии ткань печени интактных животных представляется зеленовато-голубой, а сосуды имеют темный оттенок. В поле зрения хорошо видны портальные вены, от которых веером отходят часто ветвящиеся и анастомозирующие между собой синусоиды (рис.1.).

Синусоиды представляют собой гладкостенные трубки, в виде цилиндра, скорость кровотока в них сильно варьирует. Так, в синусоидах, расположенных в центре долек, скорость тока крови несколько больше по сравнению с синусоидами, расположенными по периферии долек. Наряду с действующими синусоидами определяется незначительное число нефункционирующих, плазматических синусоидов. Перед впадением синусоидов в центральную собирательную вену, происходящей под прямым углом или близким к таковому, в большинстве случаев отмечается сужение просвета синусоида. Это указывает на наличие сфинктеров, регулирующих внутриорганный кровообращение [4]. Центральные собирательные печеночные вены, в

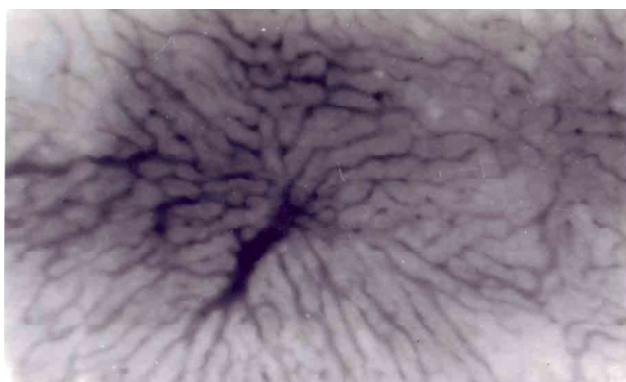


Рис.1. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлюоресценция интактных животных увеличение x 75.



Рис.2. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлюоресценция контрольных животных увеличение x 75

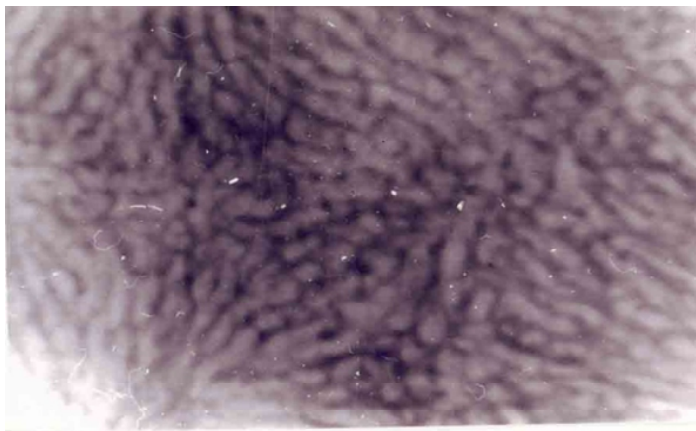


Рис.3. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлюоресценция 1-сутки после перевязки общего желчного протока животных увеличение $\times 75$

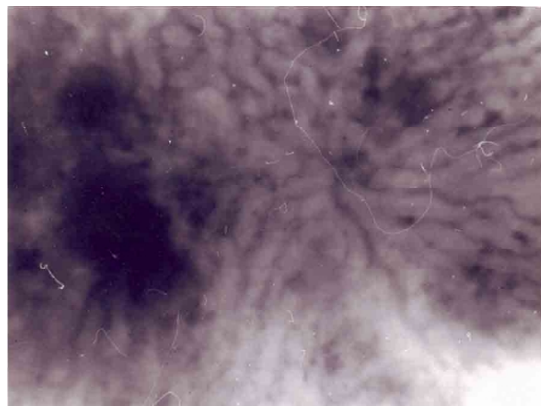


Рис.4. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлюоресценция 3-сутки после перевязки общего желчного протока животных увеличение $\times 75$

свою очередь, как правило, имеют древовидную форму. В случаях, когда в них впадают 2-3 собирательные вены, имеют форму, близкую к цилиндрической. Стенки всех сосудов микроциркуляторного русла печени имеют четкие, ровные границы. Кровоток в элементах микроциркуляторного русла печени интактных животных носит непрерывный, струйный характер.

В контрольной группе крыс, которым проводилась только лишь лапаротомия, микроциркуляторное русло печени отреагировало незначительным расширением синусоидов и центральных собирательных венул, мелкозернистым характером кровотока, некоторым замедлением ее скорости в них по сравнению с интактной группой животных. Начавшись в первые сутки, к 3 суткам изменения несколько усугубились. В дальнейшем - на 7 и 15 сутки картина микроциркуляторного русла печени контрольных животных характеризовалась практически полным восстановлением структурных и гемодинамических параметров (рис.2.), что выражается в восстановлении просвета спазмированных микрососудов, характера и скорости кровотока в них. Выявленные у животных контрольной группы изменения являются результатом лапаротомии и носят, как показали исследования преходящий характер.

У животных с перевязкой общего желчного протока, в отличие от животных контрольной группы выявлены существенные изменения в системе периферического кровообращения печени. Изменения проявлялись комплексом внутрисосудистых, сосудистых и паравасальных изменений.

Исход первых суток эксперимента характеризовался бурым оттенком и некоторым уплотнением паренхимы печени. Микроскопически ангиоархитектоника печени в целом сохранена. Имеет место потеря четкости контура сосудов, отдельные сосуды в поле зрения не функционируют, заполнены застойной кровью. Выявлены межсинусоидальные анастомозы (рис.3.).

Кровоток в функционирующих сосудах приобрел мелкозернистый характер, местами прерывистый характер. Вокруг отдельных собирательных венул, особенно, у устья впадения синусоидов имеются петехиальные очаги кровоизлияний, что свидетельствует о повышении проницаемости стенки микрососудов.

К 3 суткам эксперимента печень резко увеличена в объеме, консистенция ее уплотнена, поверхность бугристая, имеют место также мелкоточечные субкапсу-

лярные кровоизлияния. При биомикроскопии ангиоархитектоника печени нарушена из-за заметного увеличения площади дистрофических изменений паренхимы в виде очагов постгеморрагической организации, обуславливающей дезорганизацию микрососудистого русла, деформирование синусоидов. Границы сосудов размыты, отдельные синусоиды заполнены застойной кровью, резко расширены. Межсинусоидальные анастомозы также расширены за счет застойной крови (рис.4.).

Отдельные участки паренхимы по характеру перфузируемости резко отличаются, что придает микроциркуляторной картине оттенки мозаичности. Так, наблюдается вазоконстрикция и уменьшение числа функционирующих терминальных печеночных венул и синусоидов, различное их кровенаполнение (рис.5.).

Кровоток прерывистый, крупнозернистый за счет агрегатов, резко замедлен. По мере увеличения длительности холестаза и нарастания гипертензии в желчных протоках к 7 суткам расстройства микроциркуляции прогрессировали, что выражалось в развитии, так называемой, "мускатной" печени. При биомикроскопии нарушения ангиоархитектоники к данному сроку исследований еще более усугубились. Это, прежде всего, проявилось увеличением степени структурной дезорганизации и дезориентацией элементов микрососудистого русла печеночной паренхимы. Возросла площадь дегенеративных преобразований в печени, как за счет роста числа облитерированных и деформированных микрососудов, так и за счет склеротических изменений самой паренхимы (рис.6.). Кровоток в функционирующих микрососудах резко замедлен из-за резко выраженных явлений агрегации и адгезии форменных элементов крови. Распространены престагические явления в виде маятникообразного характера тока крови.

К заключительному сроку экспериментов - 15 суткам структурные и гемодинамические нарушения системы периферического кровообращения печени еще больше усугубились. Нарушения ангиоархитектоники приняли выраженный характер, что проявилось практическим разрушением строения печеночной паренхимы, увеличением площади "немых" зон, в которых полностью отсутствует кровоток (рис.7.). Наряду с единичными функционирующими микрососудами отмечается наличие множества фрагментов микрососудов. Кровоток сохранился лишь в отдельных дольках, в центре которых наблюдаются портальные вены. Кро-



Рис.5. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлюоресценция 3-сутки после перевязки общего желчного протока животных увеличение x 75



Рис.6. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлюоресценция 7-сутки после перевязки общего желчного протока животных увеличение x 75.

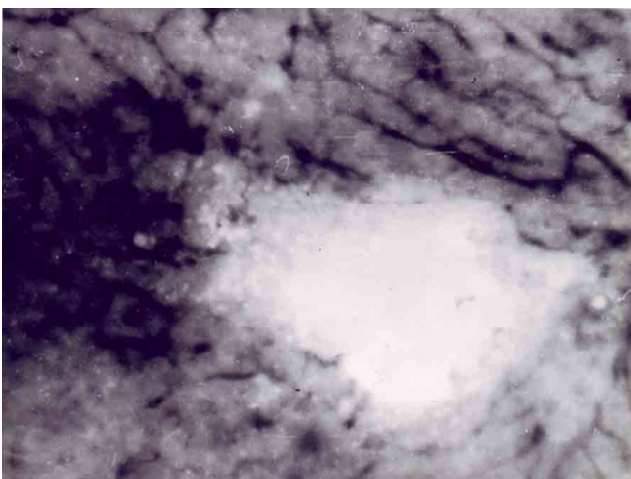


Рис.7. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлюоресценция 15-сутки после перевязки общего желчного протока животных увеличение x 75

воток в этих сосудах прерывистый, носит зачастую маятникообразный характер.

Таким образом, холестатический синдром приводит к развитию широкого спектра сосудистых, внутрисосудистых и внесосудистых сдвигов в системе периферического кровообращения печени. Как показали проведенные исследования, важным фактором в генезе микрогемодинамических расстройств являются

изменения реологических свойств крови, поскольку, нарушения электрических и деформационных параметров форменных элементов определяют высокую степень их адгезии, агрегации с развитием синдрома гипервязкости крови.

Выводы:

1. Развитие внепеченочного холестаза нарушает системную микроциркуляцию печени на всех уровнях организации.
2. Нарушения усугубляются по мере длительности холестаза.
3. Микроциркуляторные изменения в исследуемых органах через 1-7 суток связаны с нарушением реологических свойств крови, а в последующем - с действием токсичных метаболитов нарушенного обмена веществ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Голованова Е.В., Петраков А.В., Носкова К.К. Внутривнепеченочный холестаз при хронических заболеваниях печени. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2011 г. - №2. - С. 58-67. [Golovanova E.V., Petrakov A.V., Noskova K.K. Intrahepatic cholestasis in chronic liver diseases. // Experimental and clinical gastroenterology. - 2011. - №2. - P. 58-67.]
2. Зафорова В.Б. Клиническое и патогенетическое значение нарушений микроциркуляции и состояния эндотелиальных медиаторов при хронических вирусных заболеваниях печени // Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, Пятигорск, 2011 г, с-3-4. [Zafirova V.B. Clinical and pathogenetic significance of microcirculatory disorders and the state of endothelial mediators in chronic viral liver diseases // Abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences, Pyatigorsk, 2011, P-3-4.]
3. Зуфаров К.А., Садриддинов А.Ф. Склеротические изменения в печени при экспериментальном холестазе и их обратимость после восстановления оттока желчи // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1986, - т.52. - №7, с-105-108. [Zufarov K.A., Sadriddinov A.F. Sclerotic changes in the liver during experimental cholestasis and their reversibility after restoration of bile outflow // Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 1986, - V.52. - №7, P-105-108.]
4. Ирискулов Б.У. Нарушение реологических свойств крови и микроциркуляции внутренних органов при экспериментальном сахарном диабете // Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, Ташкент, 1993 г, с-23. [Irisukulov B.U. Violation of the rheological properties of blood and microcirculation of internal organs in experimental diabetes mellitus // The dissertation for the degree of candidate of medical sciences, Tashkent, 1993 г, P-23.]
5. Шахназарян Н.Г. Оптимизация методов лечения механической желтухи у больных с патологией билиопанкреатодуоденальной зоны // Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук Ставрополь, 2014 г. С-3. [Shahnazaryan NG, Optimization of treatment methods for obstructive jaundice in patients with pathology of the biliopancreatoduodenal zone // Abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences Stavropol, 2014, P-3.]
6. Hennenberg M., Trebicka J.I., Biecker E. et al. Vascular dysfunction in human and rat cirrhosis: Role of receptor-desensitizing and calcium-sensitizing proteins // Hepatology.-2007.- Vol. 45 (2).- P. 495 - 506.
7. Iwakiri Y., Groszmann R.J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases; from the patient to the molecule // Hepatology. - 2006. - V.43 (2, suppl. 1).- P.121-131.
8. Iwakiri Y., Grisham M., Shah V. Vascular biology and pathobiology of the liver: Report of a single-topic symposium // Hepatology.- 2008.- Vol.47 (5).- P.1754-1763.
9. Yang Y-Y., Lee K-Ch., Huang Y-T. et al. Effects of N-acetylcysteine administration in hepatic microcirculation of rats with biliary cirrhosis // J Hepatology.- 2008.- Vol.49 (1).- P.25 - 33.

Поступила 09.03. 2020