

УДК: 616.366-003.7-06:616.136.46-071.3]-092.9

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА ТЕРМИНАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ

А.Г. Шульгай, Я.М. Кицак

Государственное высшее учебное учреждение «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», Украина

Цель. Изучить особенности ремоделирования артериального и микроциркуляторного русла терминального отдела подвздошной кишки при экспериментальной механической желтухе.

Материалы и методы. На 124 морских свинках, в условиях асептики и антисептики, под наркозом, смоделировали механическую желтуху с помощью перевязки и пересечения между двумя лигатурами общей желчной протоки.

Результаты. У лабораторных животных с механической желтухой установлены значительные изменения со стороны микроциркуляторного русла, сужение артериального и расширение венозного звена, а также уменьшение общей плотности капилляров.

Выводы. Результаты могут быть использованы в практической хирургии.

Ключевые слова: механическая желтуха, подвздошная кишка, артерия, микроциркуляторное русло.

Синдром внепеченочного холестаза развивается при целом ряде заболеваний гепатобилиарной области. В его основе лежит нарушение оттока желчи, связанное с механической обтурацией внепеченочных желчных протоков [2,5].

Наиболее часто внепеченочный холестаз развивается на фоне желчнокаменной болезни, которая является самой распространенной причиной госпитализации в клинику хирургических болезней [2, 3]. Кроме того, внепеченочный холестаз возникает при таких онкологических заболеваниях, как рак поджелудочной железы, желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков, которые суммарно составляют 15% всех злокачественных новообразований [9].

Желтуха является одним из главных признаков, билиарной гипертензии и осуществляет патологическое воздействие на многие органы и системы, в том числе и на кишку. Вследствие холемии происходит увеличение в плазме крови желчных кислот, нарушение оксидантной и антиоксидантной систем крови, цитотоксическое воздействие на клетки [8, 10]. При этом наступают окислительные деструкции белков, липидов, нуклеиновых кислот, а также разрушение клеточных структур, развитие процессов некроза и апоптоза.

Большое внимание в патогенезе морфологических и функциональных изменений при механической желтухе отводится нарушениям органного кровотока, внутрисосудистой коагуляции.

Прекращение оттока желчи в кишку способствует расстройствам процессов пищеварения и развития энтеральной недостаточности. Немаловажная роль в процессах ремоделирования оболочек кишки принадлежит кровеносному руслу [1, 4, 6, 7]. Поэтому изучение структурного состояния артерий и микроциркуляторного русла тонкой кишки, особенно ее терминального отдела, как составляющей части подвздошно-слепкишечного сегмента, есть важный момент патогенетического обоснования ее функционального состояния.

В последнее время исследователи часто используют для логического объяснения физиологических и патологических процессов методы количественной морфометрической характеристики [1, 4].

Цель исследования. Морфометрическое изучение особенностей ремоделирования артериального и микроциркуляторного русла терминального отдела под-

вздошной кишки при экспериментальной механической желтухе.

Материалы и методы исследования. Экспериментальные исследования выполнены на 124 морских свинках, которым в условиях асептики и антисептики под эфирным наркозом моделировали механическую желтуху с помощью перевязки и пересечения между двумя лигатурами общей желчной протоки. Контрольную группу составили 31 животное. Содержание животных, а также экспериментальные исследования проводились согласно «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других целей». Животных с эксперимента выводили согласно с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» путем быстрого внутривенного введения 10% раствора тиопентала натрия. Морфометрические исследования стенки терминального отдела подвздошной кишки проводили на 3, 7, 14, 28 день экспериментальной механической желтухи. Кусочки стенки кишки фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и после проведения через этиловые спирты возрастающих концентраций помещали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизону, по Вейгерту. Выполняли гистологические и морфометрические исследования. Морфометрически определяли в стенке кишки артерии среднего и артерии мелкого калибра. Согласно классификации С.В. Шорманова [7], к артериям среднего калибра относятся сосуды с внешним диаметром 51-125 мкм, а мелкого калибра 26-50 мкм. Выполняли измерение внешних (d_1) и внутренних (d_2) диаметров данных сосудов, с помощью формулы вычисляли толщину средней оболочки (толщину меди):

$$ТМ = \frac{d_1 - d_2}{2}$$

На основании полученных данных толщины средней оболочки артерий рассчитывали индекс Керногана, который равняется отношению толщины средней оболочки артерий к их внутреннему диаметру и является важным показателем функционального состояния сосудов. В каждой группе артерий определяли высоту эндотелиоцитов, а также удельный вес поврежденных эндотелиоцитов. При морфометрических исследованиях использова-

ли методические подходы С.В. Шорманова [7] и Г.Г. Авандилова [1].

Особенности структурной организации гемомикроциркуляторного русла изучали путем наливки тушь-желатиновой массой и изготовлением просветленных препаратов. Дополнительно микроциркуляторное русло также изучали с помощью импрегнации азотно-кислым серебром по В.В. Куприянову. Среди элементов микрососудов измеряли диаметры артериол, прекапилляров, капилляров, посткапилляров, венул, а также подсчитывали количество капилляров на 1 мм² площади подслизистой основы кишки.

Полученные в результате проведенного исследования количественные величины обрабатывали статистически. Статистическую обработку выполняли на персональном компьютере с помощью программы «Statistica 6.0» (Stat Soft, США). Оценку достоверности разности сравниваемых морфометрических параметров определяли с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Экспериментальное создание обтурационной механической желтухи вызывало в стенке терминального отдела подвздошной кишки морфологические и структурные изменения, глубина которых зависела от длительности моделированной патологии.

Гистологическим исследованием стенки кишки на третий день обтурационного холестаза установлено полнокровие внутриорганных кровеносных сосудов, которое особенно выраженным было в слизистой оболочке и подслизистой основе. Выявлялся отек стенок кровеносных сосудов и околосоудистых пространств. При морфометрическом исследовании определено у артерий среднего и мелкого калибров увеличение внешнего диаметра и уменьшение их внутреннего диаметра (таблица 1).

Вследствие этого толщина средней оболочки в артериях среднего калибра увеличилась на 6,63% а мелкого - на 6,45%. Также отмечалось изменение в сторону увеличения индекса Керногана, который в сосудах среднего калибра был больше контроля на 9,47% ($p < 0,05$), а в мелких артериях на 7,31% ($p < 0,05$). При сравнении значений ранее указанного морфометрического параметра установлено, что в артериях мелкого калибра он на 30,52% был больше артерий с внешним диаметром (51-125 мкм). Все это свидетельствовало о том, что уже в ранние строки механической желтухи в сосудистом русле подвздош-

Таблица 1 - Морфометрическая характеристика внутриорганных артерий терминального отдела подвздошной кишки при экспериментальной механической желтухе ($M \pm m$), $n = 124$

Длительность эксперимента	Исследуемые параметры							
	Толщина средней оболочки артерий, мкм		Индекс Керногана		Высота эндотелиоцитов, мкм		Удельный вес поврежденных эндотелиоцитов, %	
	Артерии среднего калибра (51-125 мкм)	Артерии мелкого калибра (26-50 мкм)	Артерии среднего калибра (51-125 мкм)	Артерии мелкого калибра (26-50 мкм)	Артерии среднего калибра (51-125 мкм)	Артерии мелкого калибра (26-50 мкм)	Артерии среднего калибра (51-125 мкм)	Артерии мелкого калибра (26-50 мкм)
Контроль	16,72±0,97	10,54±0,18	0,422±0,010	0,562±0,019	6,14±0,11	6,08±0,10	2,34±0,08	2,69±0,06
3 дня	17,83±0,54	11,22±0,57	0,462±0,06*	0,603±0,05*	6,16±0,07	6,12±0,06	5,02±0,12***	8,27±0,12***
7 дней	18,15±0,49	11,94±0,26*	0,493±0,021*	0,735±0,024***	6,17±0,08	6,18±0,08	11,32±0,43**	18,73±0,51**
14 дней	19,36±0,37*	12,58±0,53**	0,501±0,016**	0,796±0,028***	6,30±0,06	6,36±0,05*	18,27±0,81**	28,19±0,89**
28 дней	20,10±0,62*	14,26±0,48***	0,547±0,024***	0,881±0,032***	6,45±0,07*	6,47±0,06*	24,19±0,59**	41,35±1,41**

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ в сравнении с исходными параметрами, полученными в контрольной группе животных.

Таблица 2 - Морфометрическая характеристика элементов гемомикроциркуляторного русла терминального отдела подвздошной кишки при экспериментальной механической желтухе ($M \pm m$), $n = 124$

Длительность эксперимента		Исследованный параметр					
		Диаметр артериол, мкм	Диаметр прекапилляров, мкм	Диаметр капилляров, мкм	Диаметр посткапилляров, мкм	Диаметр венул, мкм	Плотность капилляров на 1 мм ²
Терминальный отдел подвздошной кишки	кон- троль	18,62± 0,73	10,36± 0,54	6,08± 0,14	13,58± 0,26	26,92± 1,03	3248,05± 57,22
	3 дня	18,01± 0,36	10,12± 0,29	6,74± 0,12*	14,06± 0,40	28,74± 1,16	3084,26± 34,08
	7 дней	17,64± 0,28	9,89± 0,22	7,29± 0,09***	16,10± 0,21***	32,68± 1,10**	2958,13± 32,56**
	14 дней	16,81± 0,31*	9,17± 0,16*	7,93± 0,17***	17,35± 0,25***	39,44± 2,02***	2674,50± 40,14***
	28 дней	16,12± 0,24*	8,93± 0,20*	8,32± 0,23***	19,12± 0,53***	43,85± 2,80***	2230,93± 38,03***

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ в сравнении с исходными параметрами, полученными в контрольной группе животных.

ной кишки происходили процессы ремоделирования, направленные на увеличение сопротивляемости и уменьшение пропускной способности, что в итоге способствовало нарушению органного кровотока. В эндотелиальном слое сосудов обоих калибров происходило увеличение высоты клеток. Более выраженные изменения при этом были у артерий мелкого калибра. Удельный вес поврежденных эндотелиоцитов в артериях среднего калибра превышал контроль в 2,15 раза ($p < 0,001$), а мелкого калибра - в 3,07 раза ($p < 0,001$).

Гемомикроциркуляторное русло более выражено реагировало на 3-дневную механическую желтуху. Диаметр артериол был снижен на 3,38%, прекапилляров - на 2,37% (таблица 2).

Часто встречались участки циркулярного сужения просвета данных микрососудов. Диаметр капилляров равнялся 6,74±0,12 мкм и статистически достоверно ($p < 0,05$) на 12,1% был больше контроля. Плотность капиллярного русла на 1 мм² равнялась 3084,26±34,08, при контроле 3248,05±57,22. Диаметры посткапилляров и венул равномерно увеличились.

При 7-дневной механической желтухе процессы ремоделирования сосудистого русла терминального отдела подвздошной кишки были более выражены. Гистологически установлено, кроме отека, инфильтрацию сли-

зистой оболочки лимфоцитами и лейкоцитами. Часто среди инфильтратов определялись эозинофилы. Наличие последних свидетельствовало о транслокации микроорганизмов через поврежденный слизистый слой. Артериальные сосуды кишечной стенки были выражено полнокровны. Толщина стенок артерий увеличивалась за счет отека и гидрофильных реакций.

При этом параметры медики у артерий среднего калибра были больше контроля на 8,55%, а у артерий мелкого калибра - на 13,28% ($p < 0,05$). Показатели отношения толщины среднего слоя артерий к диаметру их просвета увеличивались за счет утолщения мышечной оболочки в артериях среднего калибра, на 6,71% по сравнению с предыдущей экспериментальной группой, а в артериях мелкого калибра на - 21,89% и с высокой степенью значимости ($p < 0,001$) превышали контроль. В эндотелиальных клетках артерий возрастали дистрофические изменения, которые сопровождалась увеличением удельного веса поврежденных эндотелиоцитов в артериях среднего калибра до 11,32%, а мелкого - до 16,73%.

В связи с возрастанием гемодинамического напряжения в артериальной системе возрастали резистивные свойства артериолярного компонента гемомикроциркуляторного русла. Отмечалась извилистость артериол и прекапилляров. Происходило уменьшение диаметра артериол на 2,09% в сравнении с предыдущим сроком холестаза и на 5,56% в сравнении с контрольными данными. Емкость капилляров увеличивалась в 1,20 раза ($p < 0,001$). Диаметры посткапилляров возрастали на 18,56%, а венул на - 21,39%. Семидневные воздействия холемического фактора способствовали дальнейшему уменьшению плотности капиллярного русла в 1 мм² до 2958,13 ($p < 0,01$).

При 14-дневной механической желтухе продолжала увеличиваться толщина средней оболочки у артерий обоих калибров с достоверным различием в сравнении с контрольной группой со средней степенью значимости. Параллельно с уменьшением емкости внутриоргана артериального русла, возрастанием его резистивных свойств увеличивались признаки эндотелиальной дисфункции. Удельный вес поврежденных эндотелиоцитов был больше контроля в артериях среднего калибра в 7,81 раза, а в артериях мелкого калибра - в 10,48 раза.

Если учесть факт синтеза эндотелием биологически активных субстанций, которые принимают участие в регуляции жизненно важных процессов организма, в том числе синтеза оксида азота (NO), который способствует релаксации гладкомышечных клеток сосудов, то нарушение структуры эндотелиоцитов вызывает уменьшение синтеза оксида азота и тем самым способствует усугублению спастических процессов мышечной оболочки сосудистой стенки, что способствует более выраженным процессам сужения просвета артерий.

Вместе с отеком в данный срок механической желтухи имела место инфильтрация сосудистых стенок лимфоцитами и полинуклеарными клетками. Гладкомышечные клетки увеличивались в размере за счет гипертрофии.

В гемомикроциркуляторном русле продолжал сужаться просвет артериол и прекапилляров и расширялись венулы. Многие артериолы имели неравномерный просвет и закрытые прекапиллярные сфинктеры. В связи со снижением на 21,46% ($p < 0,001$) плотности капиллярного русла на гистологических препаратах определялись небольшие бессосудистые зоны. При изучении взаимосвязи между параметрами исследования гемомикроциркуляторного русла установлена обратная корреляционная

связь средней силы между плотностью капилляров и их диаметром, а также между просветами артериол и венул.

У животных с механической желтухой длительностью один месяц в оболочках терминального отдела подвздошной кишки развивались атрофические изменения. В стенке внутриорганных артерий и в паравазальной ткани увеличивалось количество коллагеновых волокон. Толщина медики в артериях среднего калибра превышала контрольные параметры на 20,21% ($p < 0,05$), а в артериях с наружным диаметром 26-50 мкм на 35,29% ($p < 0,001$). Индекс функционального состояния Керногана в артериях среднего калибра был в 1,29 раза ($p < 0,001$) больше контроля, а в артериях мелкого калибра - в 1,56 раза ($p < 0,001$). Такие характеристики указанных исследуемых параметров артериального русла свидетельствуют об ухудшении кровоснабжения кишки, развитии гипоксии оболочек, что непосредственно влияет на функциональное состояние органа. Месячная длительность холемии, вызванной механической желтухой, способствовала увеличению удельного веса поврежденных эндотелиоцитов, показатели которых в артериях среднего калибра превышали исходные данные интактных животных в 10,33 раза, а в артериях мелкого калибра - в 15,37 раза. При этом высота самих эндотелиоцитов составляла, соответственно, $6,45 \pm 0,07$ мкм и $6,47 \pm 0,06$ мкм с достоверным ($p < 0,05$) отличием от контроля.

Процессы ремоделирования емкостных характеристик микроциркуляторного русла на протяжении месячного холестаза привели к снижению артериоло-венулярных соотношений к $0,37 \pm 0,02$ при контроле $0,69 \pm 0,03$ ($p < 0,001$). При этом плотность капилляров в подслизистой основе уменьшалась до $2230,93 \pm 38,03$ при контроле $3248,05 \pm 57,22$ ($p < 0,001$).

Таким образом, при механической желтухе происходит выраженная структурная перестройка внутриоргана артериального и гемомикроциркуляторного русла, которую можно выделить в отдельное патогенетическое звено морфофункциональных изменений подвздошной кишки при механической желтухе и развития энтеральной недостаточности.

Выводы

1. При механической желтухе в терминальном отделе подвздошной кишки происходит структурная перестройка артерий среднего и мелкого калибра, которая проявляется увеличением толщины их стенок, сужением просвета, повреждением эндотелиальных клеток.

2. Превалирование процессов ремоделирования внутриорганных артерий мелкого калибра приводят к ухудшению кровоснабжения оболочек кишки с последующим развитием существенных патологических изменений.

3. Структурные изменения гемомикроциркуляторного русла терминального отдела подвздошной кишки при механической желтухе характеризуются уменьшением диаметров артериол и прекапилляров, расширением венул, уменьшением плотности капилляров.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. / Г.Г. Автандилов. М.: Медицина, 2002.- 240 с.
2. Болевич С.Б. Особенности течения свободнорадикальных процессов у больных с механической желтухой и методы их коррекции. / С.Б. Болевич, В.А. Ступин // Хирургия. - 2010. - №7. - С. 66-70.
3. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. / Р.А. Иванченкова. М.: Атмосфера, 2006.- 416 с.

4. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / Д.С. Саркисов. М.: Медицина, 1997.- 448 с.
5. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчевыводящих путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. М.: ГЭОТАР, 1999. 465с.
6. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия: причина или следствие метаболического синдрома. / М.В. Шестакова // Рос. мед. журн. 2001. - №2. С. 88-90.
7. Шорманов С.В. Морфологические изменения коронарных сосудов артерий при экспериментальной коарктации аорты и после ее устранения / С.В. Шорманов // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1982. Т.82, №1. С. 98-102.
8. Halliwell B. Reactive Species and Antioxidants, Redox Biology Is a Fundamental Theme of Aerobic Life / B.Halliwell // Plant Physiol. -2006. -Vol 141, №2. - P. 312-322.
9. Hsu S.H. The effects of ursodeoxycholic acid in patients with severe obstructive jaundice after drainage procedure./ S.H. Hsu // Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).- 1997.- Vol 60, №3. - P.142-146.
10. Kucuk C. The effects of dimethylsulfoxide in experimental obstructive jaundice/ C.Kucuk, Z.Yilmaz //Acta Chir. Belg. -2003.- Vol. 103, №4. - P. 392-395.

MORPHOMETRIC ASSESSMENT OF THE FEATURES OF REMODELING BLOODSTREAM OF THE TERMINAL SEGMENT OF ILEUM AT MECHANICAL JAUNDICE

A.H. Shulhay, Y.M. Kitsak

State Higher Education Institution "Ternopil State Medical University named after I. Ya Horbachevsky", Ternopil, Ukraine

Abstract. Objective. To study features of remodeling of the arterial and microcirculatory course of terminal segment of ileum at experimental mechanical jaundice.

Materials and methods. On 124 guinea pigs, in the conditions of asepsis and antiseptics, under anesthesia, was simulated mechanical jaundice by bandaging and intersection between two ligatures of the general biliary channels.

Results. In laboratory animals with mechanical jaundice considerable changes are established from the microcirculatory course, narrowing of the arterial and expansion of a venous unit, and also reduction of the overall density of capillaries.

Conclusions. The results can be used in the practical surgery.

Key words: mechanical jaundice, ileum, the artery, the microcirculatory course.

Адрес для корреспонденции: e-mail: kitsak-te@ukr.net

Поступила 29.03.2013