

Б.М.ДАЦЕНКО, В.Б. БОРИСЕНКО

*Харківська медична академія післядипломної освіти, факультет загальної практики-сімейної медицини, кафедра хірургії та проктології, Харків***ПАТОМОРФОЛОГІЯ ПЕЧІНКИ І ЖОВЧНИХ ПРОТОК ПРИ ПРОГРЕСУЮЧІЙ МЕХАНІЧНІЙ ЖОВТЯНИЦІ І ГНІЙНОМУ ХОЛАНГІТІ**

Проведені експериментальні дослідження (72 щури) направлені на вивчення патоморфології печінки та жовчних проток при холестазі та гострому холангіті з використанням стандартних і спеціальних морфологічних методик. Встановлено, що механічна жовтяниця з наростаючою гіпертензією спричиняє низку негативних змін, які призводять до ішемії печінки, формування холангіовенозного та холангіолімфатичного рефлюксу, розвитку некрозів, абсцесів та біліарного цирозу печінки. Доведено також, що перев'язка спільної жовчної протоки без інфікування жовчі призводить до розвитку холестазу та біліарного цирозу печінки без ознак холангіту. При цьому показано, що крім двох відомих чинників патогенезу гострого холангіту (холестаза та інфекція) важливу роль в його розвитку відіграє пошкодження слизової оболонки спільної жовчної протоки.

Ключові слова: механічна жовтяниця, жовчна гіпертензія, бактеріохолія, гострий холангіт

Вступ. Гострий холангіт (ГХ) – запалення жовчних проток на тлі прогресуючої жовчної гіпертензії, що розвивається унаслідок доброякісних (холедохолітиаз, стриктури жовчних проток, стеноз великого сосочка дванадцятипалої кишки та ін.) і злоякісних (рак головки підшлункової залози та ін.) захворювань жовчовивідних шляхів [2, 5]. ГХ, що розглядався в недалекому минулому як супутник механічної жовтяниці (МЖ). Останніми роками набув статусу самостійної проблеми, що в першу чергу обумовлено його ключовою роллю в розвитку біліарного сепсису.

До теперішнього часу недостатньо вивчено вплив МЖ та ГХ на паренхіму печінки та чинники патогенезу ГХ, головними з яких є передуюча МЖ, з наростаючою внутрішньопротоковою гіпертензією [2, 6] і бактеріохолія. Унаслідок МЖ швидко прогресуюча ішемія печінки із зниженням об'ємного кровотоку в її тканині [1, 4] обумовлює пригнічення функції гепатоцитів, клітин ретикуло-ендотеліальної системи печінки (клітини Купфера, ендотелій синусоїдів, клітини Іто, Ріт-клітини), негативно впливаючи на стан імунітету [7]. Безсумнівно важливим є чинник бактерійної транслокації [6, 7], обумовлений припиненням надходження жовчі в кишечник, що проявляється надмірною колонізацією в ньому бактерій, подальшим пошкодженням слизової оболонки у вигляді утворення дефектів в захисному шарі сурфактанту і мембрані ентероцитів [8] з формуванням гострих поверхневих та глибоких ерозій [4]. Пошкодження слизової оболонки зумовлює проникнення мікрофлори і ендотоксину в порталний, а потім, унаслідок «скидання» крові, з порталного в системний кровотік [3], що призводить до генералізації інфекції та розвитку синдрому системної запальної реакції.

Мета дослідження. Вивчити чинники патогенезу ГХ при прогресуючій МЖ, а також їхній вплив на морфологічний стан печінки і жовчних проток.

Матеріали та методи. Проведено експериментальне дослідження на 72 щурах лінії Вістар з дотриманням статеві ознаки. Тварини масою 160-220 г розділені на три групи. Тваринам першої групи (n=24) в умовах загальної анестезії проведена перев'язка в нижній третині, в другій групі (n=24) – проводили перев'язку спільної жовчної протоки та інфікування його вище лігатури культурою *E. Coli* (ГІСК 240533) в концентрації 1×10^8 КОЕ в 1 мл фізіологічного розчину, тваринам третьої групи (n=24) – проводилася перев'язка, інфікування і додатково травматизація слизової оболонки спільної жовчної протоки. З експерименту тварин виводили через 3,7, 15 і 21 добу шляхом введення летальної дози анестетика. Надалі шляхом пункції проводився відбір жовчі з розширеної спільної жовчної протоки для бактеріологічного дослідження а також біоптатів спільної жовчної протоки та печінки для вивчення гістоструктури.

З біоптатів печінки та жовчних проток, одержаних за термінами дослідження, готували стандартні зразки. Матеріал фіксували в 10% водному розчині нейтрального формаліну і після спиртової проводки піддавали целоїдин-парафіновій проводці. Готували серійні зрізи завтовшки $4-5 \times 10^{-6}$ м. Оглядові препарати, забарвлені гематоксиліном та еозином, використовували для загальної оцінки стану досліджуваних тканин, фарбування препаратів фукселеном на еластичні волокна за Вейгертом з дофарбовуванням пікрофусином за методом Ван Гізон використовували для виявлення та диференціювання сполучнотканинних структур. Для оцінки функціональної активності регенеруючих тканин використовували комплекс гістохімічних методик. Вивчення мікропрепаратів з подальшим макрофотографуванням проводили на мікроскопі "Olympus BX-41".

Результати досліджень та їх обговорення. Про виникнення гострого холангіту у тварин робили висновок на підставі клінічних проявів і бак-

теріологічного дослідження жовчі, а також результатів патоморфологічного вивчення біоптатів спільної жовчної протоки та печінки за термінами спостереження через (3, 7, 15, 21 добу після операції).

Тварини першої групи аж до 21 доби залишалися активними. Клінічно визначалися тільки прояви механічної жовтяниці у вигляді потемніння сечі, ахолії калу, жовтяничного забарвлення шкірних покривів; ознаки гострого холангіту були відсутні. Бактеріологічний посів жовчі росту мікрофлори не виявив в жодному випадку.

При мікроскопічному дослідженні у тварин першої групи в стінці холедоха по термінах дослідження після операції морфологічних ознак

гострого холангіту не виявлено, в печінці виявлялися ознаки холестазу, з накопиченням жовчі як в дрібних, так і більших жовчних протоках. Спостерігалася проліферація дуктул, які подовжувалися і анастомозували між собою. Паренхіма печінки розділена нерівномірно вираженими, частіше тонкими фуксинофільними прошарками сполучної тканини з формуванням дрібних вузлів-регенератів. Відзначалося велико- та середньокраплинне ожиріння гепатоцитів. У влукнистих прошарках і портальних трактах, навколо і усередині жовчних проток визначалися лімфоцитарні інфільтрати. В цілому, зміни в печінці свідчили про формування біліарного цирозу (рис.1).

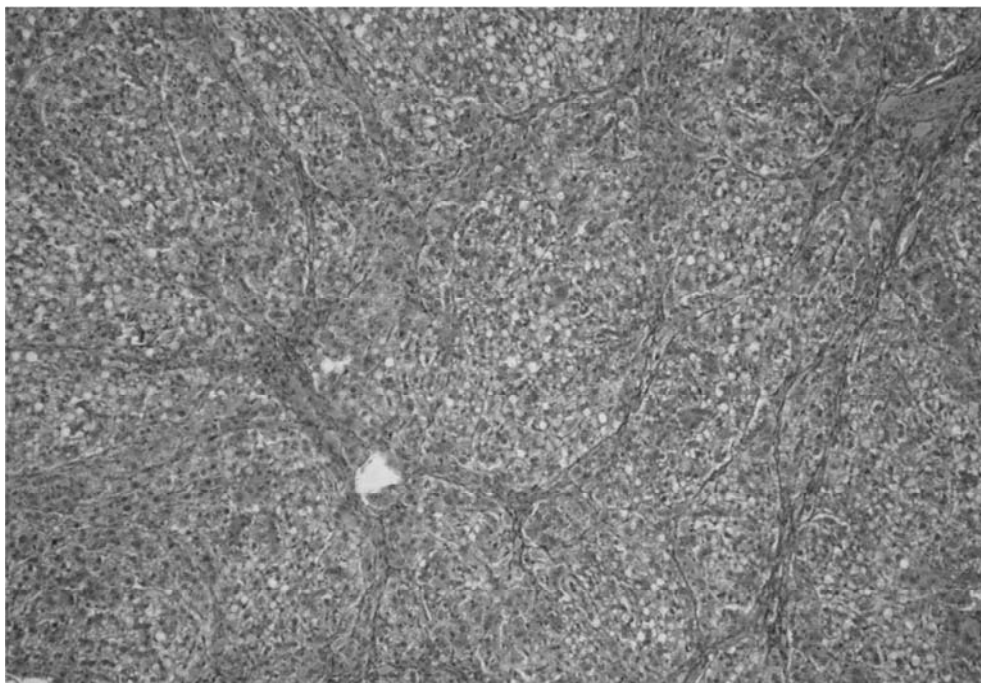


Рис. 1. Гістоструктура печінки. Паренхіма печінки розділена тонкими фуксинофільними прошарками сполучної тканини з формуванням дрібних вузлів-регенератів щура (перша група) через 15 дів після перев'язки спільної жовчної протоки. Забарвлення за Ван Гізон. Зб.: x 100.

У тварин другої групи протягом перших 7 дів післяопераційного періоду на тлі механічної жовтяниці була відсутня гіпертермія, вони зберігали рухову активність і звичайне ставлення до їжі. Проте, починаючи з 7 доби після операції, відзначено погіршення стану деяких тварин, а з 14 доби у більшості тварин розвивалася прогресуюча гіподинамія, погіршення апетиту та епізодично виникали періоди тремтіння всього тіла (на кшталт жару).

Гістологічно в тканині печінки та стінці спільної жовчної протоки через 3 доби після операції морфологічних змін не виявлено. Починаючи з 7 доби післяопераційного періоду розвиток ГХ гістологічно встановлено: у стінці спільної жовчної протоки визначалися вогнища лейкоцитарної інфи-

льтрації і множинні тромбози мікросудин. У просвіті спільної жовчної протоки унаслідок того, що застійна жовч схильна до згущення і сладжу, формуються жовчні тромби. Одні з цих тромбів вільно «висіли» в просвіті протоки, інші були фіксовані до його внутрішньої поверхні. У зонах фіксації жовчних тромбів слизова оболонка протоки зруйнована (рис. 2). При гістологічному дослідженні препаратів спільної жовчної протоки, на 15 і 21 добу після операції, виявлялося розширення зон некрозу слизової оболонки (за межі фіксації жовчних тромбів) з відторгненням її фрагментів в просвіт протоки.

Бактеріологічно у всіх тварин цієї групи упродовж усіх термінів спостереження виявилася кишкова паличка.

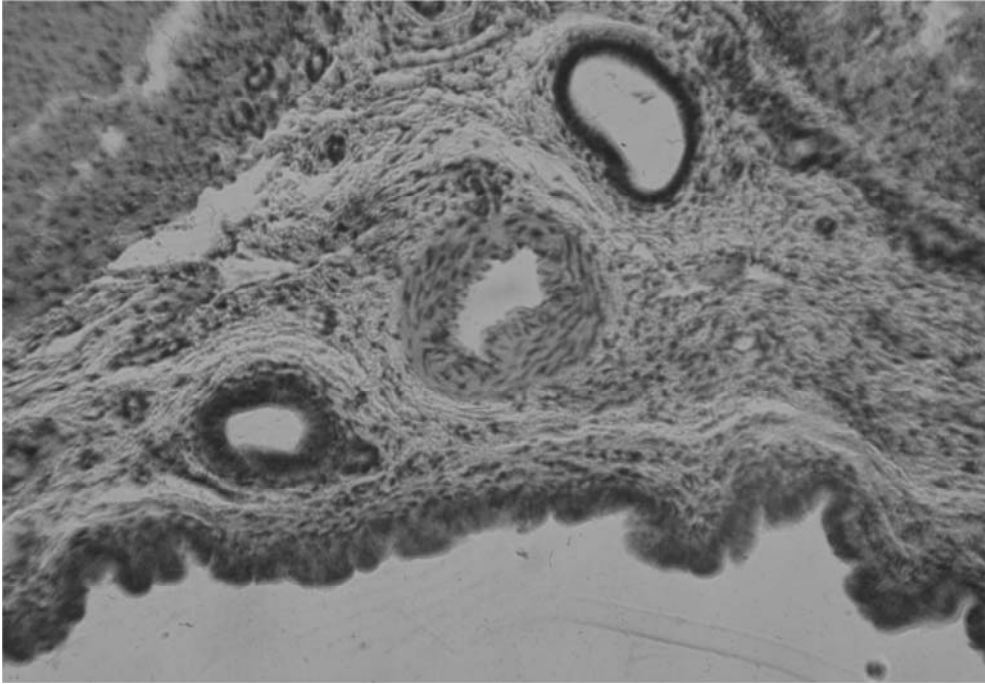


Рис. 2. Гістоструктура стінки спільної жовчної протоки щура (друга група) через 7 діб після операції. Базальна мембрана виявлена дещо ущільнена і незначна лейкоцитарна інфільтрація без ознак набряку тканин. Друга група. 7 доба. Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб.: x 200

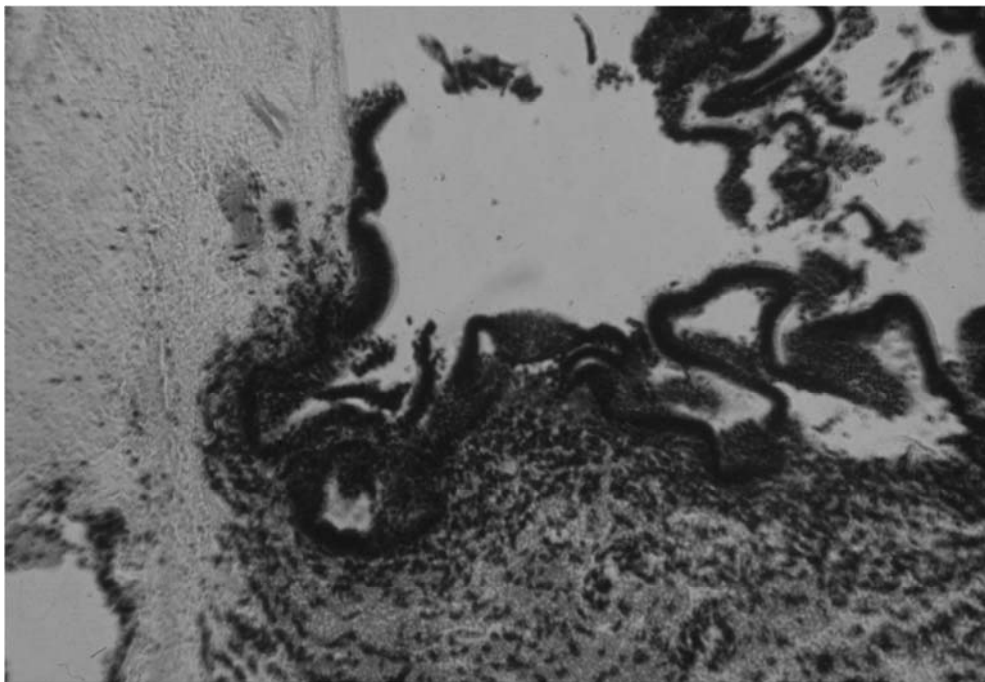


Рис. 3. Гістоструктура стінки жовчної протоки. Вище зони травми холедоха виявляється масивний некроз його слизової з відторгненням в просвіт протоки. 3 група. 3 доба. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: x 200

У тварин 3 групи, у яких інфікування перев'язаної спільної жовчної протоки доповнено його травмою вище лігатури, відзначено швидкий, починаючи з 3 доби після операції, розвиток прогресуючого погіршення їх загального стану (адинамія, відмова від їжі) з гіпертермією і тремтінням. При мікроскопії препаратів спіль-

ної жовчної протоки вже через 3 доби після операції виявлені її різкі зміни: на тлі масивної лейкоцитарної інфільтрації тканин відзначався поширений некроз слизової оболонки, що локалізується не тільки в зоні механічної травми спільної жовчної протоки, але і у вище розміщених його відділах (рис.3).

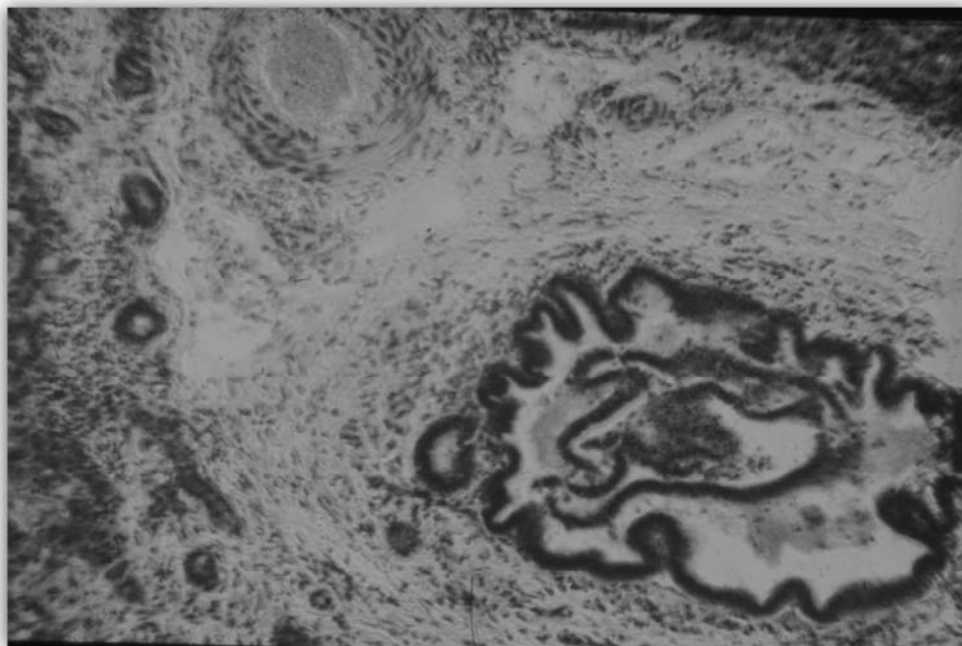


Рис. 4. Гістоструктура печінки щура (третья группа) через 7 днів після операції. В печінковій паренхімі виявляється вогнище некрозу маси гепатоцитів, що є основою розвитку холангітичного абсцесу печінки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. х 200

Підтвердженням розвитку у тварин ГХ стали також характерні для цієї патології зміни печінки, в тканині якої по ходу внутрішньопечінкових жовчних проток формувалися вогнища некрозу маси гепатоцитів – субстрат холангітичних абсцесів печінки (рис. 4). Бактеріохолія виявлена у всіх тварин цієї групи.

Висновки. 1. Клінічно і бактеріологічно моделювання холестази з повною перев'язкою спільної жовчної протоки без інфікування жовчі спричиняє прояви механічної жовтяниці без ознак гострого холангіту.

2. Перев'язка спільної жовчної протоки доповнена інфікуванням жовчі, клінічно і гістологічно призводить до розвитку холангіту з 7 доби.

3. Використання моделі холестази з інфікуванням і пошкодженням слизової оболонки спільної жовчної протоки дозволяє одержати ГХ з третьої доби експерименту, підкреслюючи важливість феномена пошкодження слизової оболонки жовчних шляхів, поряд з дією двох «відомих» чинників (холестази і інфекція), що має важливе клінічне значення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ахаладзе Г.Г. Морфологические и микроциркуляторные изменения печени при механической желтухе и холангите / Г.Г. Ахаладзе: материалы XVI Международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ [«Актуальные проблемы хирургической гепатологии»], (Екатеринбург, 16-18 сентября 2009 г.). — Екатеринбург, 2009 — С. 108.
2. Багненко С.Ф. Современные подходы к этиологии, патогенезу и лечению холангита и билиарного сепсиса / С.Ф. Багненко, С.А. Шляпников, А.Ю. Корольков // Бюллетень сибирской медицины. — 2007. — №3. — С. 27—32.
3. Гнойный холангит: вопросы патогенеза, диагностики и лечения / Э.И. Гальперин, Г.Г. Ахаладзе, А.Е. Котовский [и др.]: материалы XVI Международного конгресса хирургов-гепатологов стран СНГ [«Актуальные проблемы хирургической гепатологии»], (Екатеринбург, 16-18 сентября 2009 г.). — Екатеринбург, 2009. — С. 115.
4. Даценко Б.М. Влияние способа восстановления желчотока на морфофункциональное состояние двенадцатиперстной кишки у больных с ахолией / Б.М. Даценко, В.Б. Борисенко // Клінічна хірургія. — 2006. — №9 (додаток). — С. 29—31.
5. Саенко В.Ф. Гнойный холангит. Патогенез и принципы лечения / В.Ф. Саенко, М.Е. Ничитайло, И.М. Тодуров: материалы 2-го Конгресса Ассоциации хирургов им. Н.И.Пирогова. — СПб, 1998. — С. 43—45.
6. Столин А.В. Выбор тактики лечения у больных гнойным холангитом / А.В. Столин, М.И. Прудков, Е.В. Нишневич // Вестник уральской медицинской академической науки. — 2009. — № 3. — С. 126—129.
7. Сучасні можливості ендоскопічної корекції непрохідності жовчних проток непухлинного походження / О.І. Дронов, В.Я. Насташенко, В.Я. Шпак [та ін.] // Клінічна хірургія. — 2009. — № 7—8. — С. 31—35.
8. Karlos S.K. Conservative surgery in the treatment of hepatic hydatidosis / S.K. Karlos, C.A. Vagenas, J.A. Androulakis // Eur J Surg. — 1995. — 161 — Vol. 6. — P. 415—420.

B.M. DATSENKO, V.B. BORISENKO

Kharkov Medical Academy of Post-Graduate Education, Faculty of General Practice-Family Medicine, Department of Surgery and Proctology, Kharkov

PATHOMORPHOLOGY OF LIVER AND BILIARY DUCTS AT PROGRESSING OBSTRUCTIVE JAUNDICE AND PURULENT CHOLANGITIS

The experimental study (72 rats), based on the analysis of liver and biliary ducts pathomorphology at biliary obstruction and acute cholangitis, with the use of standard and special morphologic techniques was carried out. It was elaborated that obstructive jaundice with increasing biliary hypertension causes a number of negative changes, leading to liver ischemia, cholangiovenous and cholangiolymphatic reflux, necrosis and abscesses development and biliary liver cirrhosis. It was also proved that choledoch ligation without bile infecting leads to the development of cholestasia and biliary liver cirrhosis without signs of cholangitis. It was also proved that besides two known factors of acute cholangitis pathogenesis (cholestasia and infection) the fact of combined biliary duct mucosa injure plays an important role in its development.

Key words: obstructive jaundice, biliary hypertension, bacteriocholia, acute cholangitis

Стаття надійшла до редакції: 22.03.2011 р.