

© Боброва А.О., Терещенко В.П., Смержевський В.Й.

УДК: 616.14-002.1-08.06-07-089

Боброва А.О., Терещенко В.П., Смержевський В.Й.

ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова" НАМН України (вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ, 03680, Україна)

СТРУКТУРНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ РОЗВИТКУ ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК: РЕЗУЛЬТАТИ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ, ГІПОТЕЗИ

Резюме. Згідно із сучасними даними патологічних і імуногістохімічних досліджень, різні фактори беруть участь у розвитку варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. Таким чином, варикозна хвороба вен нижніх кінцівок є хорошим прикладом поліетіологічного захворювання, а його первинна та вторинна профілактика, ефективне консервативне і хірургічне лікування можуть ґрунтуватися на оцінці численних процесів та значимої інформації. Десять випадків (6 з групи пацієнтів з первинною варикозною хворобою вен нижніх кінцівок і 4 з рецидивом) були використані для оцінки структурного фону і комплексного дослідження. Результати показали, що основні патологічні процеси, що відбуваються в стінці варикозних вен, включають пошкодження (дистрофія, апоптоз, некроз), порушення кровообігу, компенсаторні та адаптаційні процеси регенерації, запалення. Був виявлений нервово-м'язовий механізм регуляції варикозного розширення вен. Був присутній надмірний фібрилогенез, особливо в основі клапанів. Спостерігався також амілоїдоз. Варикозне розширення вен нижніх кінцівок можна розглядати як прояв судинного ремоделювання з неповною репаративною регенерацією у відповідь на початкову травму.

Ключові слова: варикозна хвороба, амілоїдоз, дистрофія, апоптоз, некроз.

Вступ

Згідно із сучасними даними патоморфологічних і імуногістохімічних досліджень, у розвитку варикозної хвороби вен нижніх кінцівок задіяно безліч факторів. Зокрема, К. Filis зі співавторами у 2011 р. [15] спостерігали в стінках варикозних вен посилення процесу апоптоза, що проявилось посиленням експресії BAX, Caspase-3, BCL -xl та BCL -xs у порівнянні з незміненими венами. Вищеперелічені дані мали підтвердження у дослідженні E. Ducasse та співавторів (2008) [14], котрі визначили роль дисрегуляції апоптоза медіальної оболонки венозної стінки у варикозній трансформації великої підшкірної вени та її приток.

L. del Rio Sola зі співавторами у 2009 р. [17] виявили у варикозних венах підвищену експресію деяких хемокінів (MCP-1, IL-8); G.L. Sayer, P.D.C. Smith у 2004 р. [16] встановили інфільтрацію венозної стінки клітинами - маркерами запалення (макрофагами/моноцитами і тучними клітинами).

Метою даного досліджень було обґрунтування припущення, що варикозна хвороба вен нижніх кінцівок є показовим прикладом поліетіологічного захворювання, в зв'язку з чим достовірна інформація, спрямована на забезпечення первинної та вторинної профілактики захворювання, ефективне консервативне і хірургічне лікування, можуть бути отримані на підставі оцінки безлічі процесів.

Матеріали та методи

Для визначення структурної основи варикозної хвороби вен нижніх кінцівок і ймовірних умов її рецидивування були комплексно досліджені 10 клінічних випадків (6 із групи хворих з первинною варикозною хворобою вен нижніх кінцівок і 4 - з групи пацієнтів з її рецидивом). З метою максимально ефективного дослідження морфологічного матеріалу і створення інфор-

маційної бази даних була розроблена стандартизована і автоматизована "Карту обліку результатів патоморфологічних досліджень" із 188 позицій на 211 гістологічних зрізах. Зміни у стінці варикозно змінених вен оцінювали за показниками кожної оболонки з урахуванням патогенетичних зв'язків автономних процесів, які визначають хворобу.

Фрагменти операційного матеріалу фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, відповідно до загальноприйнятої методики, виготовляли гістологічні зрізи, які фарбували гематоксиліном і еозином за методом Вейгерта (для верифікації еластичних волокон), за Ван Гізеном (для верифікації процесів надмірного фібрилогенезу), конго червоним (для верифікації присутності аномального білка амілоїду). Пофарбовані зрізи вивчали і документували за допомогою мікроскопа "OLYMPUS BX 51" з цифровою камерою "OLYMPUS C40407" і програмним забезпеченням "OLYMPUS DP-Soft".

Результати. Обговорення

Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок є показовим прикладом поліетіологічного захворювання, в зв'язку з чим достовірна інформація, спрямована на забезпечення первинної та вторинної профілактики захворювання, ефективне консервативне та хірургічне лікування, може бути отримана на основі оцінки загальнопатологічних процесів, що відбуваються в стінці варикозно змінених вен, а саме - пошкодження (дистрофія, апоптоз, некроз), порушень кровообігу, компенсаторно-приспосувальних процесів, регенерації, запалення. Вищевказані загальнопатологічні процеси реалізуються в певних мікрорегіонах, тобто компонентах стінки вен, відповідно, їх оцінку слід здійснювати за показниками кожної оболонки вени, враховувати

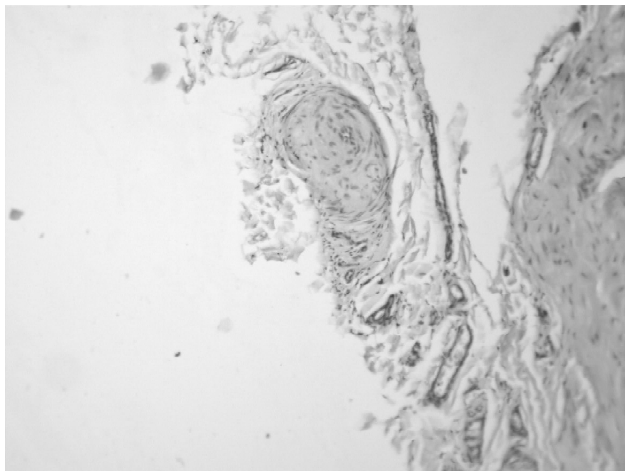


Рис. 1. Патологічні зміни всіх структурних компонентів стінки вени з передбачуваними порушеннями тонуусу при варикозній хворобі вен нижніх кінцівок. Гематоксилін-еозин. x400.

патогенетичний зв'язок (взаємний вплив) "автономних" процесів, які визначають хворобу.

За результатами патоморфологічних досліджень фрагментів судин, вилучених інтраопераційно у хворих на варикозну хворобу нижніх кінцівок (рис. 1), нервові структури під зовнішньою оболонкою вен визначали епізодично, оскільки у більшості хворих вони були "замуровані" в осередках склерозу.

Цей факт свідчив про порушення нейром'язового механізму регуляції вен. Перебування в такому "некомфортному мікрооточенні" зі спотвореним фібрилогенезом і трансформованими процесами дифузії та міжклітинних взаємодій, неминуче позначалося на функціонуванні цієї ланки нейрогуморальної регуляції тонуусу вен. Таким чином, формувалося "порочне коло" порушень тканинного гомеостазу в венозній стінці (рис. 2).

До міжсистемних механізмів регуляції тканинного гомеостазу відносять імунні, гормональні та нервові. Що стосується нервових механізмів, то вони, окрім регуляції функціональної активності, здійснюють трофічний вплив. У цьому сенсі звертає на себе увагу той факт, що у 50,0% пацієнтів, у котрих були проведені патоморфологічні дослідження, мали артеріальну гіпертензію, яка в одному випадку (10,0%) поєднувалася з патологією нирок. Дані про те, що з п'яти оперованих пацієнтів, у котрих були відомості про артеріальну гіпертензію, троє перебували у віці до 50 років, ймовірно, відображають дисбаланс складових нейром'язової регуляції судин в цілому та венозних - зокрема. Подальше прогресування артеріальної гіпертензії призводило до поетапного

залучення до патологічного процесу як периферичної, так і центральної гемодинаміки.

Розвиток артеріальної гіпертензії та варикозної хвороби нижніх кінцівок у пацієнтів у віці до 50 років вказував на патологію еферентної ланки судинної системи, її артерій, вен і капілярів, з великою кількістю холін- і адренергічних аксонів. Відомо, що формування холін- та адренергічних сплетень закінчується до 25-30 - річного віку [3]. У цей період вони досягають найвищого рівня розвитку, і встановлюється найбільша активність нейромедіаторів. У людини в віці до 50 років зберігається відносна стабільність кількості волокон і рівня активності медіаторів, однак після 50 років обидва показники знижуються, причому індивідуально. Наведений факт певною мірою пояснює почастищення венозної патології у хворих у віці понад 50 років.

У той же час, розвиток варикозної хвороби нижніх кінцівок у молодих осіб, незалежно від статі, свідчив про можливу присутність генетично детермінованої "похибки" нервової регуляції вен. У цьому плані не слід ігнорувати факт нейропаракринного механізму регуляції діяльності кровоносних судин шляхом задіяння ендокринних клітин, і його можливі порушення, однак, отримання таких даних вимагає предметного залучення складних методик, а не тільки обмеженого морфологічного матеріалу стінок варикозно деформованих вен.

При дослідженні причин розвитку ВХ нижніх кінцівок не слід випускати з уваги також третій, інтимальний, механізм регуляції судинного тонуусу, щодо допустимих порушень якого були отримані дані патоморфологічних досліджень (рис. 3). В інтимальному механізмі провідна роль належала функції ендотелію. Як показали результати досліджень, патологічні зміни ендотеліальних клітин неминуче впливали на стан всієї су-

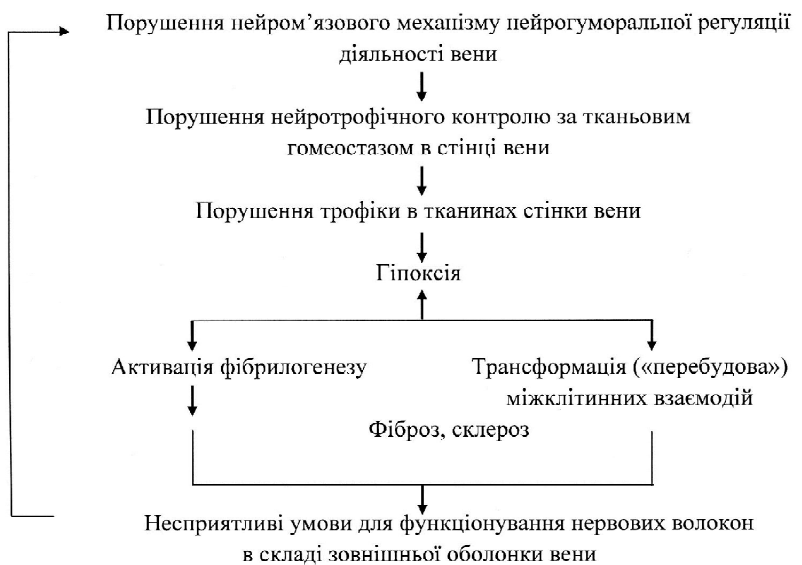


Рис. 2. "Порочне коло" порушень тканинного гомеостазу в стінці вен через неспроможність нейром'язового механізму регуляції.

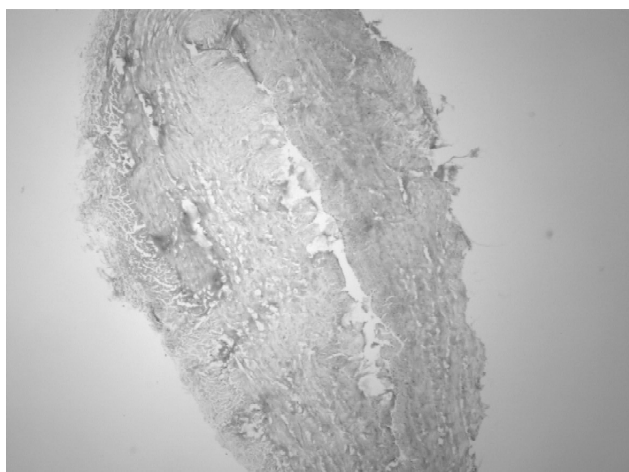


Рис. 3. Виразені дистрофічні зміни всіх шарів вени зі склерозуванням при варикозній хворобі вен нижніх кінцівок. Гематоксилін-еозин. x100.

Таблиця 1. Аргументи на користь гіпотези про наявність різних фенотипів ендотеліальних клітин в структурі венозних клапанів.

Властивості, характеристики, можливі функції	Ендотеліоцити	
	з боку, оберненого до просвіту вени	з протилежної сторони
Форма	поздовжня	полігональна
Розташування (направленість)	вздовж стулки	поперек стулки
Особливості волокнистої сполучної тканини основи венозного клапана, яка безпосередньо прилягає до ендотелію	переважають еластичні волокна	переважають колагенові волокна
Можливі домінуючі функції	бар'єрна, зокрема, підтримка нетромбогенної поверхні, гальмування агрегації тромбоцитів	синтетична, з можливою участю в процесі колагенезу
Ймовірний фенотип ендотелію	бар'єрний	синтетичний

динної стінки. Стінка вени, як і інших судин, дуже чутлива до змін гемодинаміки і хімічного складу крові. Логічно, що "реципієнтом" таких змін є ендотелій. З одного боку, ендотеліальні клітини омиваються (контактують з) кров'ю, а з іншого - вони є частиною стінки як "провайдер" отриманої інформації. У цьому сенсі інтерес представляє той факт, що:

- ендотеліальні клітини, які покривають венозний клапан з боку, зверненого в просвіт судини, мають довгасту форму і спрямовані вздовж стулок клапана;
- ендотелій на протилежному боці клапана полігональної форми і розташовується поперек стулок.

Слід зазначити, що на стороні, зверненій до просвіту судини, основу клапана складала волокниста сполучна тканина з переважанням еластичних волокон,

на протилежній - колагенових волокон. Виникає питання: чи має це якесь значення для функціонування венозних клапанів в нормі і при патологічних станах, у першу чергу, при варикозній хворобі нижніх кінцівок? Мабуть, логічними будуть припущення, відмічені в таблиці 1.

Вочевидь, ми маємо у своєму розпорядженні аргументи на користь гіпотези про два фенотипи ендотеліальних клітин в структурі венозних клапанів - "бар'єрного" і "синтетичного". Оскільки колагенові волокна присутні в тих мікрорегіонах основи клапанів, які прилягають до клітин "синтетичного" фенотипу, і при виразному порушенні процесу фібрилогенезу розростання грубої сполучної тканини спостерігали також переважно тут, передбачуваним був факт порушення функції венозних клапанів при активації, а може, і при частковому перепрограмуванні "бар'єрного" фенотипу на "синтетичний" (рис. 4). Цим фактором і була визначена в певних ситуаціях небезпека рецидиву варикозної хвороби. Патологічні зміни ендотеліальної вистилки вен в препаратах, вилучених у хворих з первинною варикозною хворобою, були присутні в усіх спостереженнях. Це свідчило про порушення "своєрідного індикаторного механізму" цих судин, оскільки саме ендотелій реагує на особливості хімічного складу крові, і, як компонент судинної стінки, - на локальні зміни гемодинаміки.

Слід звернути увагу на той факт, що протягом кількох останніх десятиліть багато вчених [1, 9] активно використовували знання про регуляторний вплив ендотелію на фенотип гладком'язових клітин судинної стінки. Відомо, що ендотелій виробляє і секретує гепариноподібні речовини, які підтримують скоротливий фенотип гладком'язових клітин [1, 2, 9]. Відповідно, патологічні зміни ендотеліоцитів до їх десквамації викликали активацію фібрилогенезу в стінках венозних судин (рис. 5), шляхом депопуляції (по меншій мірі,

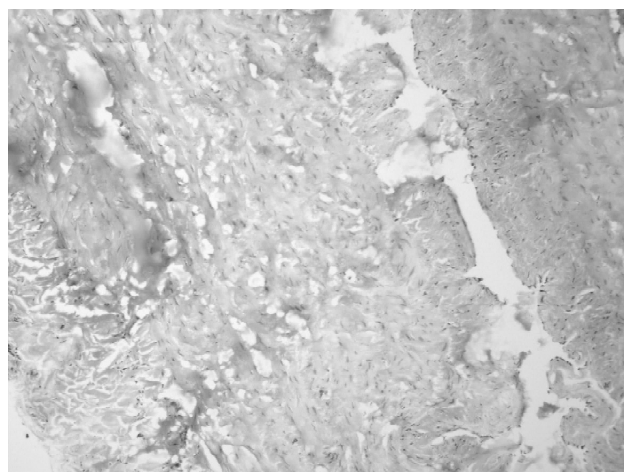


Рис. 4. Наочні прояви судинно-стромальних дистрофій з розвитком склерозування у стінці вени при варикозній хворобі вен нижніх кінцівок. Гематоксилін-еозин. x100.

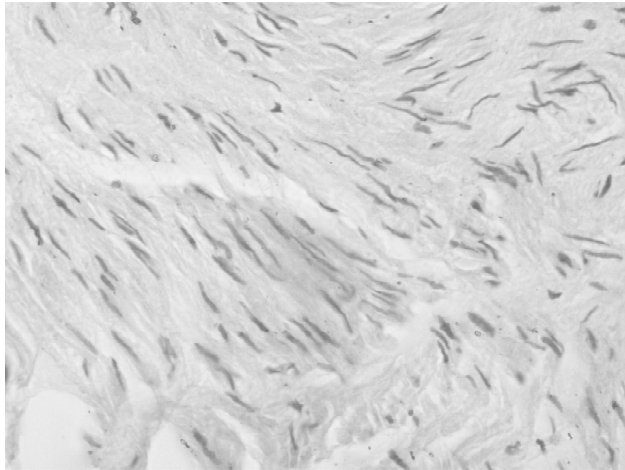


Рис. 5. Свідчення вогнищового/поступового залучення білковосинтетичних процесів у гладком'язових клітинах до патологічної трансформації вени при варикозній хворобі вен нижніх кінцівок. Конго червоний (конго-рот). x400.

Таблиця 2. Відомі відмінності між двома фенотипами гладком'язових клітин стінок судин.

Ознаки	Фенотипи гладком'язових клітин (ГМК)	
	Скоротливий	Синтетичний
Здатність до міграції		+
Мітотична активність		+
Синтез факторів росту		+ (тромбоцитарний фактор росту фібробластів)
Чутливість до факторів росту		+
Здатність до перепрограмування в інший фенотип	+	
Розміри відносно іншого фенотипу	значно крупніше	дрібніше
Міофіламенти	багаточисельні	поодинокі
Відповідь на вплив вазоконстрикторів та вазодилататорів	+	
Гранулярна ендоплазматична сітка	розвинута помірно	розвинута добре, як і комплекс Гольджі
Здатність синтезувати компоненти міжклітинної речовини, приймати участь в фібрилогенезі		+
Участь в синтезі цитокінів		+

часткової) скорочувального фенотипу, оскільки не було підтримки цього напрямку диференціювання (спеціалізації) гладком'язових клітин; швидкого розмноження гладком'язових клітин синтетичного типу, що стало можливим завдяки їх потенціалу (табл. 2).

До вищевикладеного слід додати, що великі кровоносні судини (вени нижніх кінцівок - не виняток), не

володіють достатніми пластичними властивостями, тому при пошкодженні стінки відновлюються лише структури внутрішньої оболонки судини, її ендотеліальна вистилка, а елементи середньої і зовнішньої оболонок заміщуються сполучною тканиною [11]. Зрозуміло, що мова йде про репаративну регенерацію - відновлення зруйнованих або пошкоджених біоструктур аналогічними або іншими тканинами (наприклад, сполучною).

З урахуванням повноцінності структурно-функціонального відновлення органу або його частини можливі два варіанти репаративної регенерації: повне (реституція) і неповне (субституція) з репараційним ремоделюванням [8, 11]. Виходячи з вищесказаного, можна розглядати варикозні зміни вен нижніх кінцівок як прояви ремоделювання цих судин при неповній репаративній регенерації у відповідь на первинне ушкодження (рис. 6). На наш погляд, така гіпотеза перспективна для вивчення з позиції патологів.

У той же час на ділянках, де збереглися клітини гладеньких м'язів скорочувального типу, ми спостерігали їх гіпертрофію. Вона виникла як компенсаторна (робоча) гіпертрофія через необхідність хоч в якійсь мірі забезпечувати скоротливу функцію в умовах зменшення спеціалізованих клітин. Цим процесам властива певна динаміка. Через обмеженість матеріала достовірність висновків викликала сумніви, проте з профільних джерел відомі показники ремоделювання поверхневої венозної системи при різних формах варикозної хвороби нижніх кінцівок, що передбачають таку динаміку в мікролокусах середньої оболонки [3]. За даними автора, структурно-функціональні зміни венозної стінки при варикозній хворобі свідчать про етапність і відмінності перестроювання її при різних клінічних формах. В умовах периферичної форми варикозної хвороби переважають явища компенсаторної гіпертрофії медії вен, а при магістральній формі - склерозу

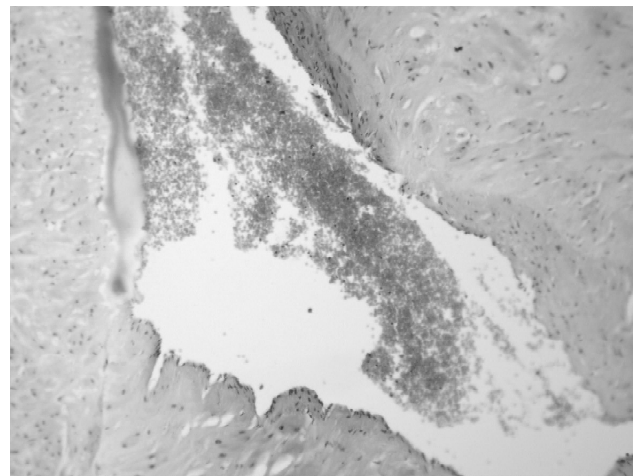


Рис. 6. Присутність дистрофічних змін з ремоделюцією у стінці й клапані вени при варикозній хворобі вен нижніх кінцівок. Гематоксилін-еозин. x100.

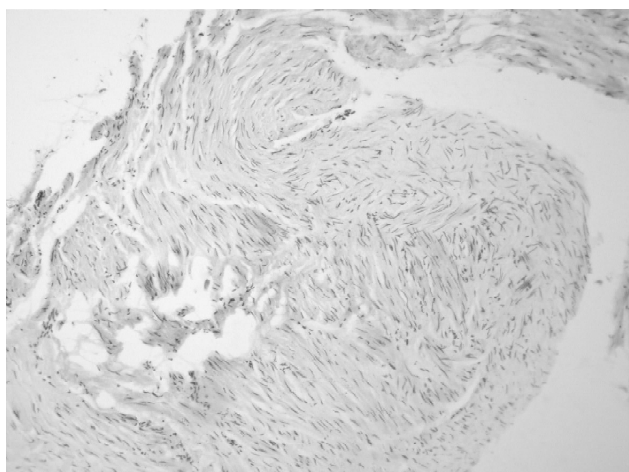


Рис. 7. Ремодуляція вени з виразними проявами амілоїдної судинно-стромальної дистрофії при варикозній хворобі вен нижніх кінцівок. Конго червоний (конго-рот). x100.

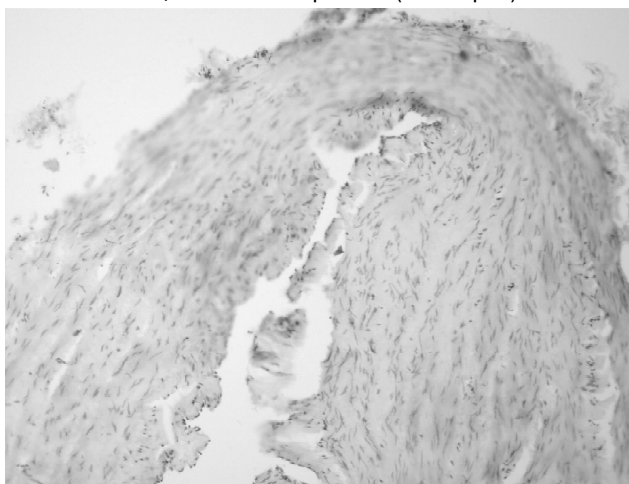


Рис. 8. Свідчення поширеного задіяння механізмів розвитку білкових судинно-стромальних дистрофій з амілоїдозом та склерозом стінки вени при варикозній хворобі вен нижніх кінцівок. Конго червоний (конго-рот). x100.

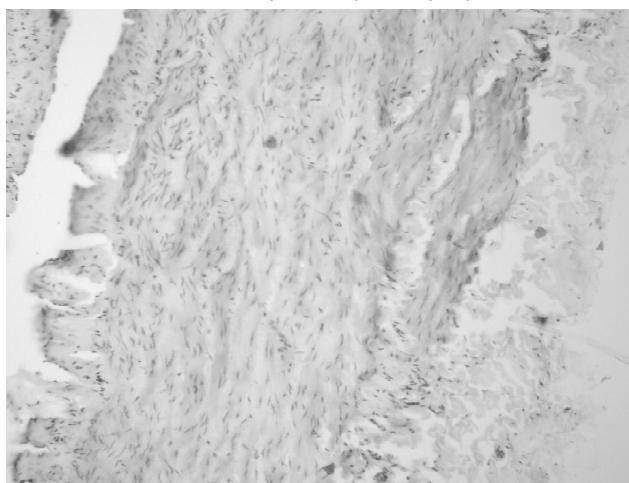


Рис. 9. Незворотні патологічні зміни стінки вени зі склерозуванням та амілоїдною дистрофією при варикозній хворобі вен нижніх кінцівок. Конго червоний (конго-рот). x100.



Рис. 10. Вогнищеве накопичення барвника у гладком'язових клітинах стінки вени, яке засвідчує їх участь у синтезі фібрилярних білків/амілоїдогенезі, що значуще у склерозуванні венозної стінки і, зокрема, може бути індукованим ксенобіотиками. Конго червоний (конго-рот). x100.

і дегенерації м'язово-еластичних елементів венозної стінки.

В осередках надлишкової продукції сполучної тканини були відзначені вогнищеві прояви мезенхімальних білкових дистрофій - мукоїдного і фібриноїдного набухання, гіалінозу, амілоїдозу. Якщо при перших різновидах виявлені процеси не викликали додаткових питань, оскільки були послідовними стадіями дегенеративних змін сполучнотканинних структур, зокрема, з виходом в грубий склероз, то ідентифікація амілоїдоза із задіянням фарбування з конго червоним (рис. 7) була несподіваною.

Загальновідомо, що амілоїдоз - це судинно-стромальна дистрофія з глибоким порушенням білкового обміну, тобто появою аномального білка і утворенням у проміжній тканині і стінках судин складної речовини амілоїду. Логічно сформулювати питання: що за клітини в наших спостереженнях взяли на себе продукування аномального білка? Так чи інакше, вони повинні включатися/трансформуватися, щоб забезпечити новий вид діяльності, тому що в нормі таких клітин немає, оскільки білок аномальний.

Функцію амілоїдобластів, які продукують білок фібрин, амілоїд, при різних формах амілоїдозу виконують різні клітини. При його генералізованих формах - переважно макрофаги, плазматичні і мієломні клітини, можливо - фібробласти, ретикулоцити, ендотеліоцити. У випадках локальних форм в ролі амілоїдобластів можуть виступати кардіоміоцити (амілоїдоз серця), ГМК (амілоїдоз аорти), кератиноцити (амілоїдоз шкіри), β -клітини острівців підшлункової залози (інсулярний амілоїдоз), С-клітини щитовидної залози і інші клітини APUD-системи [7, 11, 12, 13]. Примітно, що антигени білка амілоїдних фібрил - надзвичайно слабкий імуноген, тому клітини, що мутували, не розпізнаються імунокомпетентною системою і не елімінують-

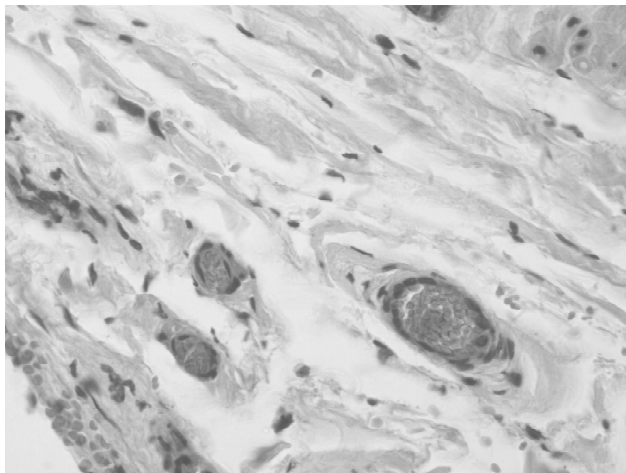


Рис. 11. Морфологічне підґрунтя порушень мікрогемодинаміки (набряк, стази, еритродіapedез) у стінці вени при варикозній хворобі вен нижніх кінцівок. Гематоксилін-еозин. x400.

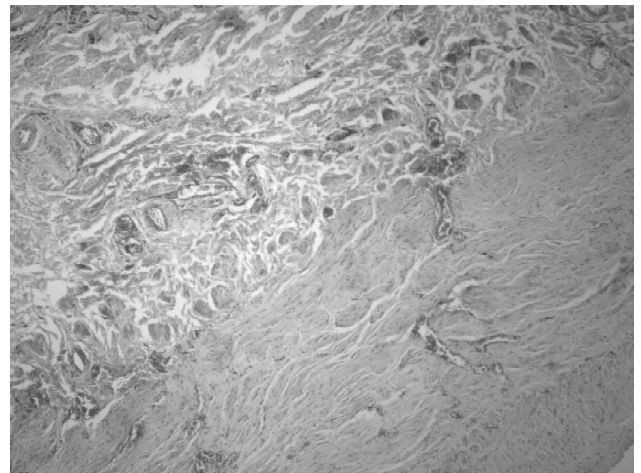


Рис. 12. Розповсюджені альтеративні процеси, виразні порушення кровообігу з вогнищевими крововиливами у стінці вени при варикозній хворобі вен нижніх кінцівок. Гематоксилін-еозин. x40.

ся. Звідси розвивається імунологічна толерантність до білків амілоїду, і процес зазвичай прогресує. Дуже рідко спостерігають розсмоктування амілоїду (амілоїдоклазію) за допомогою макрофагів (гігантські клітини чужорідних тіл). Подібні явища нами не відзначалися. Отже, в патогенезі варикозних змін вен нижніх кінцівок присутні такі складові, як мезенхімальні білкові дистрофії (рис. 8, 9), що вимагають подальшої уваги дослідників.

З іншого боку, позитивна реакція на конго червоний може підтверджувати патогенетичну роль у виникненні виражених порушень в стінках вен нижніх кінцівок ксенобіотиків, а саме - солей важких металів (рис. 10).

До небезпечних забруднювачів навколишнього середовища відносять кадмій і свинець. Саме "азотбарвники" в даний час знайшли широке застосування в кількісному аналізі в якості індикаторів, а також для концентрування розподілу (осадження та екстракції) багатьох хімічних елементів, зокрема, важких металів" [10]. Конго червоний - один із таких азотбарвників з хімічною формулою $C_{32}H_{22}N_6Na_2O_6S_2$. Ймовірно, він може документувати наявність у тканинах катіонів Cd^{2+} і Pb^{2+} . Принаймні, така гіпотеза не є безпідставною.

Загальновідомо, що ксенобіотики, тобто сторонні для організму хімічні сполуки, які не використовуються для побудови клітин і тканин або вироблення енергії, мають найширший доступ до людського організму через шкіру (епідерміс, сальні і потові залози), волосяні фолікули [4, 5, 6], через слизові оболонки, перорально, інгаляційно. Після резорбції в кров ксенобіо-

тики по градієнту концентрації розподіляються по всіх органах і тканинах, нерівномірно/вибірково накопичуються в них. Очевидно, під час вступу до людського організму ксенобіотиків і неефективного, з якихось причин, їх виведення, вони можуть накопичуватися в стінках вен, в тому числі нижніх кінцівок, оскільки серцево-судинна система працює як єдине ціле. Слід зазначити, що у одних і тих же пацієнтів були задокументовані відкладення барвника в осередках фібрилогенезу і в клітинах гладеньких м'язів, а також прояви васкуліту (запалення "судин судин") стінок вен (рис. 11, 12).

"Інформаційного конфлікту" щодо того, що барвник конго червоний одночасно забарвлює амілоїд і побічно ідентифікує присутність катіонів важких металів, немає. Навпаки, є підстави припускати участь цих ксенобіотиків в індукції/стимуляції утворення патоло-

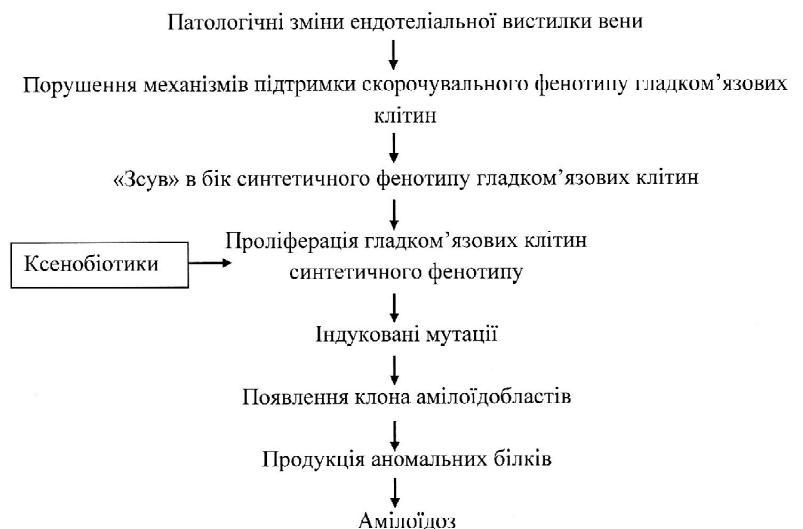


Рис. 13. Гіпотетична схема амілоїдогенезу в стінці вени при варикозі.

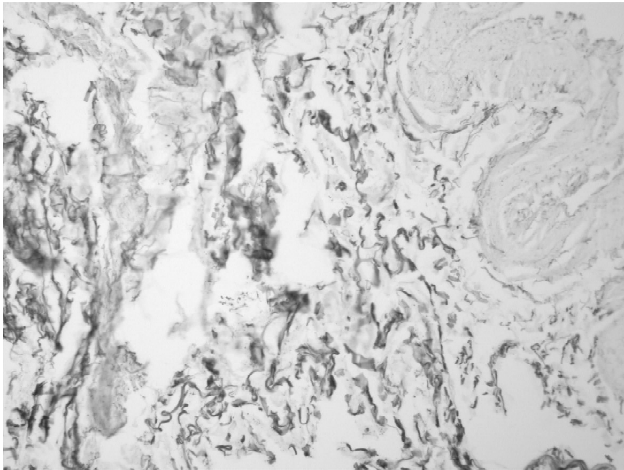


Рис. 14. Груба вогнищева дегенерація еластичних волокон у структурі венозної стінки з утворенням гіперхромних конгломератів. Метод Вейгерта. x100.

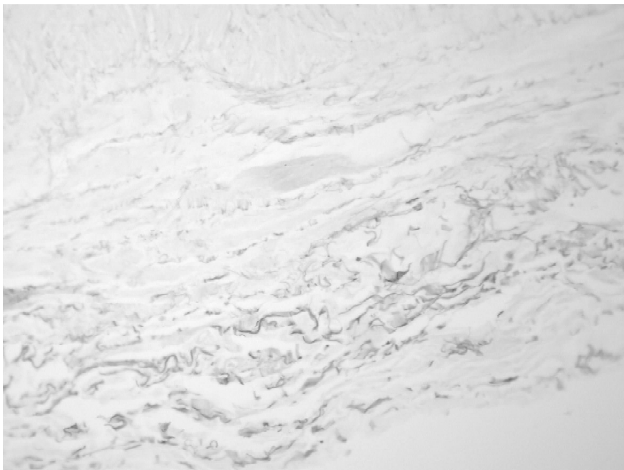


Рис. 15. Виразні еластоз та еластоліз у стінці вени при варикозній хворобі вен нижніх кінцівок. Метод Вейгерта. x100.

гічного білка амілоїду, або, принаймні, інтенсифікації фібрилогенезу в клітинах гладеньких м'язів (рис. 13).

Можна також припустити мутагенну участь ксенобіотиків у появі популяції амілоїдобластів. У зв'язку з вищевказаним логічно постає питання, чому дослідники не звертають уваги на появу (по крайній мірі, в окремих випадках) амілоїдної дистрофії в варикозно ремодельованих венах? Можливо тому, що не помічали або не передбачали наявності цього патогенетичного фактора, відповідно, предметно його не вивчали. Для того, щоб верифікувати амілоїд, необхідні гістохімічні та імуногістохімічні реакції на різних рівнях досліджень морфологічного матеріалу (з електронною мікроскопією включно). Ми вважаємо цей напрямок наукового пошука перспективним.

Інший патологічний феномен, зруйнування еластичних волокон в стінках вен, достатньо добре відомий спеціалістам, що займаються проблемами варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. У наших дослідженнях також був відмічений еластоз (дегенеративні

зміни еластичних волокон) і еластоліз - їхнє ферментативне розщеплення. До того ж, ці процеси верифікували як в стінках вен, так і в клапанах (рис. 14, 15). Примітно, що виражена патологія еластичних волокон, особливо в складі венозних клапанів, була характерна для пацієнтів, у яких не спостерігали неангіогенез. Можливо, цей факт свідчить про наявність двох груп ризику щодо рецидивування варикозної хвороби вен нижніх кінцівок. Невелика кількість спостережень знижує вірогідність висновків, але не позбавляє нас права на таку гіпотезу і визначення перспектив майбутніх досліджень.

Висновки та перспективи подальших розробок

На підставі результатів проведеного дослідження було обґрунтовано, що передумови рецидивування варикозної хвороби нижніх кінцівок полягають у наступному:

1. Порушення нейром'язового механізму стінок вен з погіршенням нейротрофічного контролю за тканинним гомеостазом і розвитком гіпоксії, яка сприяє активації фібрилогенезу (склерозу) і, формуванню "порочного кола" через несприятливі умов мікрооточення для нервових волокон в складі зовнішньої оболонки вен.

2. У випадках наявності у одних і тих же пацієнтів (незалежно від статі, у віці до 50 років) варикозної хвороби вен нижніх кінцівок і артеріальної гіпертензії, у яких в нормі повинна зберігатися відносна стабільність числа нервових волокон і рівнів активності медіаторів, передбачається генетично "детермінована похибка" нервової регуляції судин з ймовірністю рецидиву варикозно змін вен.

3. При рецидивуванні варикозної хвороби вен нижніх кінцівок визначаються значущі порушення нормальної будови і, як наслідок, функції ендотеліальної вистилки різних відрізків цієї системи, оскільки порушується інтимальний регуляторний механізм тону вен, в якому провідна роль належить ендотелію.

4. Причиною рецидиву варикозної хвороби вен нижніх кінцівок може бути переважання в структурі венозних клапанів "синтетичного" фенотипу ендотелію з подальшим склерозуванням і дисфункцією клапанів.

5. При ремодельованні вен нижніх кінцівок в умовах варикозної хвороби, вочевидь, істотна роль належить "зміщенню" популяції гладких клітин в бік синтетичного фенотипу з відповідними наслідками, значущими і при рецидивуванні захворювання.

6. Верифікація в морфологічному матеріалі ознак мезенхімальних білкових дистрофій, особливо амілоїдозу, свідчить про виражену трансформацію сполучнотканинних структур венозної стінки з появою аномальної популяції гладких клітин, що є важливим фактором рецидивування хвороби, оскільки відображає не тільки місцеві, а й загальні порушення обміну /ре-

човин в організмі.

На підставі проведеного дослідження були визначені наступні перспективні напрямки досліджень патологічного генезу варикозної хвороби нижніх кінцівок для оптимізації її лікування та профілактики рецидивів:

1. Комплексне, із застосуванням електронної мікроскопії та імуногістохімії, вивчення відмінностей ендотеліальних клітин, які покривають венозні клапани з боку, зверненого в просвіт судин, і з протилежного, щоб:

1.1. отримати докази на користь (або навпаки) існування двох різних фенотипів ендотеліоцитів, один з яких має синтетичну функцію;

1.2. переконатися в правомірності гіпотези, висловленої нами, про можливу роль синтетичного фенотипу ендотеліоцитів в склерозуванні венозних клапанів.

2. З'ясування ролі перепрограмування гладком'язових клітин з скорочувального на синтетичний фенотип, індукованого первинним пошкодженням ендотелію вен нижніх кінцівок, що, разом з реактивною (у відповідь на альтерацію), активацію наявних гладком'язових клітин синтетичного фенотипу, викликає посилений фібрилогенез зі склерозуванням стінки вени як прояв неповної репаративної регенерації (субституції) з ремоделюванням (варикозом).

3. Визначення за допомогою електронної мікроскопії та імуногістохімічного аналізу типів аномального білка амілоїду, продуцентами якого (амілоїдобластами), ймовірно, є частина субпопуляції гладком'язових клітин стінок вен при розвитку варикозної хвороби.

4. З'ясування значення амілоїдної дистрофії в патогенезі варикозної хвороби вен нижніх кінцівок.

Список літератури

1. Гистология (введение в патологию) / под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Чельшева. - М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. - 960 с.
2. Гистология, цитология и эмбриология: учебник /Ю.И. Афанасьев, С.Л. Кузнецов, Н. Юрина, Е.Ф. Котовский.- М.: Медицина, 2004. - 768 с.
3. Гнатюк М.С. Ремоделирование поверхности венозной системы при разных формах варикозной хвороби нижніх кінцівок /М.С. Гнатюк, І.Я. Зима // Шпитальна хірургія. - 2011. - №1. - С. 9-12.
4. Зербино Д.Д. Инфаркт миокарда у хворих молодого віку: предиктори і особливості перебігу /Д.Д. Зербино, Т.М. Соломенчук, В.А. Скибчик //Укр. кардіол. журнал.- 2004. - №4. - С.89-94.
5. Зербино Д.Д. Новая теория этиологии коронарной болезни у пациентов молодого возраста /Д.Д. Зербино // Укр. кардіол. журнал.- 1997. - Дод.3. - С.45.
6. Зербино Д.Д. Свинец - этиологический фактор поражения сосудов: основные доказательства /Д.Д. Зербино, Т.М. Соломенчук, Ю.О. Поспильский //Архив патол. - 1997. - №1. - С. 9-12.
7. Методичні засади розпізнавання патології, індукованої чинниками Чорнобильської катастрофи, для встановлення факту інвалідизації /В.П. Терещенко, Л.В. Дегтярьова, Т.П. Сегеда. [та ін.] /за ред. В.П. Терещенко. - К.: МВЦ "Медінформ", 2005. - 160с.
8. Патоморфология: нац. підручник /за ред. В.Д. Марковського, В.О. Туманського. - К.: ВСВ "Медицина", 2015. - 936с.
9. Про участь гладком'язових клітин судинної стінки у реакціях на пошкодження /В.П. Терещенко, Т.П. Сегеда, О.М. Іванова [та ін.]. //Сімейна медицина. - 2006. - №2. - С.117-119.
10. Свіцова Я. Використання барвників для оцінки якості екосистем [Електрон. ресурс] /Я.Свіцова //Секція 2. Технології і природа - Конференція - 2016-03-24-25. - Режим доступу до ресурсу: econf.at/ua.
11. Струков А.И. Патологическая анатомия: учебник /А.И. Струков, В.В. Серов. - М.: Литтера, 2010. - 848с.
12. Терещенко В.П. Медико-биологические эффекты наночастиц: реалии и прогнозы /В.П.Терещенко, Н.Т. Карпель. - К.: Наукова думка, 2010. - 240с.
13. Феномен амілоїдозу в слизовій оболонці носа при хронічних ринітах / О.С. Самусева, О.М. Науменко, В.П. Терещенко [та ін.] //Ліки України. - 2001. - №11. - С. 60-62.
14. Association of Primary Varicose Veins with Dysregulated Vein Wall Apoptosis /E. Ducasse, K. Giannakakis, F. Speziale [et al.] //Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. - 2008. - Vol.35. - P.224-229.
15. Increased Vein Wall Apoptosis in Varicose Vein Disease is Related to Venous Hypertension / K. Filis, N. Kavantzias, T. Isopoulos [et al.] //Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. - 2011. - Vol.41. - P.533-539.
16. Sayer G.L. Immunocytochemical Characterisation of the Inflammatory Cell Infiltrate of Varicose Veins /G.L. Sayer, P.D.C. Smith //Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. - 2004. - Vol.28. - P.479-483.
17. Varicose Veins Show Enhanced Chemokine Expression /L. Del Rio Sola, M. Aceves, A.I. Duenas [et al.] //Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. - 2009. - Vol.38. - P.635-641.

Боброва А.О., Терещенко В.П., Смержевский В.И.

СТРУКТУРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ РЕЗУЛЬТАТЫ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ГИПОТЕЗЫ

Резюме. Согласно современным данным патологических и иммуногистохимических исследований, различные факторы участвуют в развитии варикозной болезни вен нижних конечностей. Таким образом, варикозная болезнь вен нижних конечностей является хорошим примером полиэтиологического заболевания, а его первичная и вторичная профилактика, эффективное консервативное и хирургическое лечение могут основываться на оценке многочисленных процессов и значимых данных. Десять случаев (6 из группы пациентов с первичной варикозной болезнью вен нижних конечностей и 4 с рецидивом) были использованы для оценки структурного фона и комплексного исследования. Результаты показали, что основные патологические процессы, происходящие в стенке варикозных вен, включают повреждение (дистрофия, апоптоз, некроз), нарушение кровообращения, компенсаторные и адаптационные процессы регенерации, воспаления. Был обнаружен нервно-мышечный механизм регуляции варикозного расширения вен. Присутствовал чрезмерный фибриллогенез, особенно в основаниях клапанов. Наблюдался также амилоидоз. Варикозное расширение вен нижних конечностей можно рассматривать как проявление сосудистого ремоделирования с неполной репаративной регенерацией в ответ на начальную травму.

Ключевые слова: варикозная болезнь, амилоидоз, дистрофия, апоптоз, некроз.

Bobrova A., Tereshchenko V., Smorzhevsky V.

STRUCTURAL BACKGROUND OF THE VARICOSE VEIN DEVELOPMENT ON LOWER LIMBS: RESULTS OF PATHOLOGICAL STUDIES, HYPOTHESES

Summary. According to the current data of pathological and immunohistochemical studies, various factors are involved in the development of varicose veins on lower extremities. Thus, the varicose veins of the lower extremities are good example of a polyetiologic disease, and its primary and secondary prevention, effective conservative and surgical treatment may be based on the evaluation of numerous processes and significant data. Ten cases (6 from a group of patients with primary varicose veins of the lower extremities and 4 with recurrence) were taken to perform a structural background evaluation and a comprehensive study. The results demonstrated that principal pathological processes that occur in the wall of varicose veins include damage (dystrophy, apoptosis, necrosis), blood circulation disorders, compensatory and adaptive processes of regeneration, inflammation. Neuromuscular regulation mechanism in varicose veins was found to be impaired. An excessive fibrillogenesis was present, especially in the valve bases. Amyloidosis was observed as well. Varicose veins of the lower limbs can be considered as a manifestation of vascular remodeling with incomplete reparative regeneration as a response to the initial injury.

Key words: varicose disease, amyloidosis, dystrophy, apoptosis, necrosis.

Рецензент: д.мед.н. Гуч А.О.

Стаття надійшла до редакції 14.12.16р.

Боброва Алла Олегівна - лікар судинний хірург відділення хірургії магістральних судин ДУ "Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова" НАМН України; +38(095)7929390; bobrovaalla2013@gmail.com

Терещенко Валентина Павлівна - д.мед.н., професор, заслужений діяч науки та техніки України; tereshchenko.valentyana@gmail.com

Сморжевський Валентин Йосипович - д.мед.н., професор кафедри хірургії та трансплантології НМАПО ім. П.Л. Шупика, Лауреат Державної премії України; +38(044)4081990; valiksm@mail.ru

© Кліщ І.П., Заяць Л.М.

УДК: 616-092.9+616.24+616.61-008.6+616-08

Кліщ І.П., Заяць Л.М.

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет" (вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна)

ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ АЛЬВЕОЛОЦИТІВ II ТИПУ ЛЕГЕНЬ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Резюме. Удосліджено на 82 білих щурах-самцях лінії Вістар електронно-мікроскопічним методом вивчено в динаміці (12, 24, 72 год.) ультраструктурні зміни альвеолоцитів II типу легень при експериментальній гострій нирковій недостатності. Встановлено, що через 12 год. після початку експерименту в альвеолоцитах II типу відмічаються, в основному, зміни реактивного характеру. Зі збільшенням терміну дослідження (24-72 год.) в альвеолоцитах II типу спостерігаються як дистрофічно-деструктивні, так і компенсаторно-приспосувальні зміни.

Ключові слова: альвеолоцити II типу, легені, експериментальна гостра ниркова недостатність.

Вступ

Проведені численні клінічні та експериментальні дослідження показали, що різні критичні стани (перитоніт, сепсис, політравма, гостра ниркова недостатність, гостра крововтрата, термічні ушкодження, інгаляції токсичних речовин) супроводжуються розвитком дихальної недостатності [1, 4, 7, 8, 11]. На сьогодні встановлено, що однією із основних патогенетичних ланок у розвитку легеневої патології є порушення функціональної активності сурфактанту легень, синтез і секреція якого здійснюється альвеолоцитами II типу (А-II) [3]. Враховуючи маловивченість ультраструктурної організації А-II при гострій нирковій недостатності (ГНН), дослідження субмікроскопічних змін А-II в динаміці розвитку ГНН є актуальним.

Метою роботи було вивчення в динаміці ультраструктурних змін альвеолоцитів II типу при експериментальній гострій нирковій недостатності.

Матеріали та методи

Дослідження виконані на 82 білих щурах-самцях лінії

Vistar масою 180-220 г. ГНН моделювали внутрішньом'язовим введенням щурам 50 % водного розчину гліцеролу в м'язи задніх лап у дозі 10 мл на кг маси тіла [10].

Забір легеневої тканини для електронномікроскопічного дослідження проводили під кетаміновим наркозом через 12, 24, 72 год. після початку експерименту. Шматочки легеневої тканини фіксували в 2,5% розчині глютаральдегіду з наступною дофіксацією в 1% розчині чотириокису осмію. Після дегідратації матеріал заливали в епон-аралдіт. Зрізи, отримані на ультрамікромтомі "Tesla BS-490" вивчали в електронному мікроскопі "ПЕМ-125К".

Результати. Обговорення

Проведений субмікроскопічний аналіз показав, що вже через 12 год. після початку дослідження відмічаються порушення ультраструктурної організації А-II. Ядра окремих А-II з матриксом низької електронно-оптичної щільності. Гранули хроматину переважно розміщуються вздовж внутрішньої поверхні ядерної оболонки, яка