

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА
В ЗОНЕ ПЕРИПУЗЫРНОГО ИНФИЛЬТРАТА У ПАЦИЕНТОВ С
ОСЛОЖНЕННЫМ ОСТРЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ****Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого (г. Львов)*****Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина (г. Харьков)******Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)**

Работа является фрагментом НИР «Изучить закономерности регенерации и морфофункциональное состояние печени при лечении объемных образований с использованием различных методов диссекции ее паренхимы», Ф. 1.12, № гос. регистрации 0111U009978.

Вступление. За последние десятилетия количество больных желчекаменной болезнью (ЖКБ) увеличилось в 2,6 раза и это обусловлено влиянием широкого спектра экзогенных и социальных факторов, а также широким применением современных диагностических технологий. Распространенность ЖКБ среди населения, по данным литературы, составляет 5,3 – 10%, причем, осложненные формы ЖКБ встречаются в 80% случаев и сопровождаются высоким процентом послеоперационных осложнений [2, 9]. Острый калькулезный холецистит, осложненный перипузырным инфильтратом (ППИ), встречается в 40% случаев и создает определенные трудности при выполнении лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) и является причиной ятрогенной патологии [6, 8]. Вопросы ЛХЭ при хроническом неосложненном калькулезном холецистите можно считать решенными, в то время как вопросы по острому холециститу, осложненному ППИ, являются дискуссионными и требуют дальнейшего изучения [5, 10]. Также требуют научного обоснования вопросы принципов и тактики хирургического лечения с учетом морфологии перипузырной клетчатки в условиях острого холецистита. Изучение морфологического состояния компонентов микроциркуляторного русла в зоне ППИ у пациентов с осложненным острым деструктивным холециститом представляет особый интерес, учитывая, что данные литературы по этому вопросу немногочисленны и противоречивы.

Целью настоящего исследования явилось изучение морфологических особенностей компонентов микроциркуляторного русла в зоне перипузырного инфильтрата у пациентов с осложненным острым деструктивным холециститом.

Объект и методы исследования. Материалом для исследования служили интраоперационные биопсийные случаи исследования тканей перипузырного инфильтрата пациентов с осложненным острым деструктивным холециститом на 2 – 3

(стадия рыхлого инфильтрата) и 14 (стадия плотного инфильтрата) сутки от начала заболевания. Материал собран в хирургическом отделении 1 – й городской клинической больницы им. Князя Льва г. Львова за период с 2006 по 2012 гг.

Учитывая тот факт, что клиническое течение заболевания имеет существенные отличия у пациентов с повышенным и пониженным весом, материал был разделен на две основные группы. Первую группу исследования (группа А) составили 55 случаев изучения биоптатов перипузырного инфильтрата пациентов с осложненным острым деструктивным холециститом, имеющих повышенный вес. Вторую группу исследования (группа В) составили 48 случаев изучения биоптатов перипузырного инфильтрата пациентов с осложненным острым деструктивным холециститом, имеющих пониженный вес. Группа А включает в себя следующие подгруппы: 1) подгруппу А₁ составили 29 случаев изучения биоптатов перипузырного инфильтрата пациентов с осложненным острым деструктивным холециститом на 2 – 3 сутки от начала заболевания (рыхлый инфильтрат); 2) подгруппу А₂ составили 26 случаев изучения биоптатов перипузырного инфильтрата пациентов с осложненным острым деструктивным холециститом на 14 сутки от начала заболевания (плотный инфильтрат). Группа В включает в себя следующие подгруппы: 1) подгруппу В₁ составили 25 случаев изучения биоптатов перипузырного инфильтрата пациентов с осложненным острым деструктивным холециститом на 2 – 3 сутки от начала заболевания (рыхлый инфильтрат); 2) подгруппу В₂ составили 23 случая изучения биоптатов перипузырного инфильтрата пациентов с осложненным острым деструктивным холециститом на 14 сутки от начала заболевания (плотный инфильтрат). Группой контроля (К) служили 10 случаев изучения тканей перипузырной клетчатки и брюшины здоровых людей, скорострительно скончавшихся в результате острого нарушения мозгового кровообращения, которые в анамнезе не имели патологии желчного пузыря и поджелудочной железы, а также не имели оперативных вмешательств на органах брюшной полости.

Макроскопически описывались особенности состояния тканей перипузырного инфильтрата. Для микроскопического исследования вырезались

кусочки перипузырного инфильтрата из трех зон. Кусочки фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина. Затем материал подвергался стандартной проводке через спирты увеличивающейся концентрации, жидкость Никифорова (96% спирт и диэтиловый эфир в соотношении 1:1), хлороформ, после чего заливался парафином. Из приготовленных таким образом блоков делались серийные срезы толщиной 4-5 мкм. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином и по методу ван Гизон. Каждый исследуемый случай подвергался обзорной микроскопии, при которой оценивался общий характер поражения тканей в зоне перипузырного инфильтрата и состояние компонентов микроциркуляторного русла. При морфометрической оценке плотности функционирующих лимфатических и кровеносных капилляров использовался количественный метод «полей» [1]. Анализ на плоскостных препаратах проводили следующим образом. На поверхность изображения накладывали сетку с решеткой, имеющей равноудаленные точки (в нашем исследовании использовалась сетка Автандилова из 100 точек) и производили дифференциальный подсчет точек, приходящийся отдельно на каждый элемент ткани. Нужного числа подсчетов точек для получения достоверных данных в 95% доверительном интервале достигали повторными наложениями решетки на различные поля зрения. В данной работе в каждом исследуемом препарате было произведено по три наложения. Комплекс гистологических и морфометрических исследований проводился на микроскопе Olympus DR – Soft. Весь полученный в результате проведенного морфометрического, исследования цифровой массив данных обрабатывался методами математической статистики с использованием вариационного, альтернативного и корреляционного анализов. При использовании методов альтернативной и вариационной статистики вычисляли среднюю арифметическую, степень дисперсии, среднеквадратическое отклонение, среднюю ошибку разницы, вероятность различия. Вероятность различия между двумя средними при малых выборках определяли по таблице Стьюдента с соблюдением условия $(n_1 + n_2 - 2)$ [7]. При определении степени вероятности допускали точность $p < 0,05$, что, как известно, соответствует $P > 95,0\%$.

Результаты исследований и их обсуждение.

Анализируя морфологическое состояние тканей перипузырной клетчатки желчного пузыря пациентов с острым деструктивным осложненным холециститом, мы констатируем существенные отличия в морфологической картине у пациентов с повышенным и пониженным весом.

На 2 – 3 сутки от начала заболевания у пациентов обеих групп исследования (A_1 и B_1) макроскопически клетчатка имела вид рыхлой полнокровной фиброзно-жировой ткани с пленчатыми наложениями на поверхности. Однако, микроскопически в группе A_1 регистрируются множественные жировые некрозы, массивный отек интерстициальной ткани и массивная диффузная лейкоцитарно-макрофагальная

инфильтрация, тогда как в группе B_1 регистрируются лишь очаговые жировые некрозы, умеренный отек интерстициальной ткани, массивная диффузная лейкоцитарно – макрофагальная инфильтрация преимущественно по ходу фиброзных тяжей. Таким образом, у людей с повышенным весом, перипузырная клетчатка имеет более рыхлую структуру, что способствует значительной распространенности повреждения и высокой интенсивности воспалительной реакции (включая отек), чем у людей с пониженным весом.

Лимфатические капилляры не визуализировались ни в одной из групп сравнения (A_1 и B_1) на 2-3 сутки от начала заболевания (табл.), что свидетельствует о тяжелом нарушении гистоархитектоники ткани при воспалении, а также сдавлении лимфатических капилляров отечной жидкостью как у пациентов с повышенным, так и больных с пониженным весом.

Кровеносные капилляры в обеих группах сравнения (A_1 и B_1) были резко полнокровными, с множественными обтурирующими микротромбами в просветах, однако при подсчете плотности функционирующих кровеносных капилляров (не содержащих тромбов и не компрессированных отечной жидкостью), в этих группах исследования имелись достоверные отличия (табл.). Как видно из таблицы, в обеих группах (A_1 и B_1) плотность функционирующих кровеносных капилляров достоверно снижена с аналогичными показателями группы контроля (К), однако, при сравнении этих показателей непосредственно между самими группами A_1 и B_1 , становится очевидным тот факт, что в группе B_1 плотность функционирующих капилляров выше чем в группе A_1 . Если представить эти данные в процентном соотношении по сравнению с контрольной группой, то плотность функционирующих капилляров в группе A_1 составляет 48%, а в группе B_1 – 57,3%.

Таким образом, у пациентов повышенного питания на 2 – 3 сутки от начала заболевания отмечается более выраженная редукция сосудистого русла

Таблица

Сравнительная характеристика плотности функционирующих кровеносных и лимфатических капилляров перипузырной клетчатки пациентов с острым осложненным холециститом ($M \pm m$)

Группа сравнения	Плотность структур, экз. в мм ²	
	Кровеносные капилляры	Лимфатические капилляры
К	75,2 ± 2,2	39,2 ± 1,1
A_1	36,1 ± 2,8*	не визуализируются
A_2	48,6 ± 3,1*	29,9 ± 1,6*
B_1	43,1 ± 2,2**	не визуализируются
B_2	57,5 ± 2,6** ^ч	36,4 ± 1,2** ^ч

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем группы контроля К; * $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем группы A_1 ; **Ч** $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем группы A_2

в очаге воспаления, чем у пациентов пониженного питания. В очаге повреждения динамику воспаления определяют медиаторы воспаления, которые с целью отграничения зоны инфицирования обеспечивают вазоконстрикцию и тромбоз сосудов микроциркуляторного русла. Чем интенсивнее воспаление, чем больше объема ткани вовлекается в процесс повреждения, тем больше активируется медиаторов воспаления и тем сильнее реакция эндотелия сосудов и, соответственно, выработка тромбоксана A_2 , обуславливающего микротромбоз. У пациентов повышенного питания рыхлость и большой объем жировой ткани, а также малое количество соединительнотканых тяжей является предрасполагающим фактором для развития более интенсивного воспаления, чем у пациентов пониженного питания.

На 14 сутки от начала заболевания у пациентов обеих групп исследования (A_2 и B_2) макроскопически клетчатка имела вид плотной полнокровной фиброзно-жировой ткани бурого цвета. Однако, микроскопически в группе A_2 регистрируются очаговые жировые некрозы, отек интерстиция, массивная диффузная нейтрофильно-макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация, тогда как в группе B_2 на фоне очаговых жировых некрозов, регистрируется демаркация зоны воспаления и умеренная диффузная нейтрофильно-макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация, что указывает на более низкую степень воспалительной реакции в группе B_2 .

Лимфатические капилляры в обеих группах исследования (A_2 и B_2) единичные, щелевидные, тонкостенные, однако при подсчете плотности функционирующих лимфатических капилляров (не компрессированных отечной жидкостью) в этих группах исследования имелись достоверные отличия (**табл.**). Как видно из **таблицы**, в обеих группах (A_2 и B_2) плотность функционирующих лимфатических капилляров достоверно снижена с аналогичными показателями группы контроля (К), однако, при сравнении этих показателей непосредственно между самими группами A_2 и B_2 , становится очевидным тот факт, что в группе B_2 плотность функционирующих капилляров выше чем в группе A_2 . Если представить эти данные в процентном соотношении по сравнению с контрольной группой, то плотность функционирующих лимфатических капилляров в группе A_2 составляет 76,2%, а в группе B_2 – 92,8%. Таким образом, у пациентов повышенного питания на 14 сутки от начала заболевания отмечается более выраженная редукция лимфатического сектора в очаге воспаления, чем у пациентов пониженного питания за счет более интенсивного отека тканей.

Кровеносные капилляры в обеих группах сравнения (A_2 и B_2) были неравномерно полнокровными, многие компрессированы отечной жидкостью и элементами воспалительного инфильтрата. Как видно из **таблицы**, в обеих группах (A_2 и B_2) плотность функционирующих кровеносных капилляров достоверно снижена с аналогичными показателями

группы контроля (К), однако, при сравнении этих показателей между непосредственно самими группами A_2 и B_2 , становится очевидно, что в группе B_2 плотность функционирующих капилляров выше чем в группе A_2 . Если представить эти данные в процентном соотношении по сравнению с контрольной группой, то плотность функционирующих кровеносных капилляров в группе A_2 составляет 64,5%, а в группе B_2 – 76,4%. Таким образом, у пациентов повышенного питания на 14 сутки от начала заболевания отмечается более выраженная редукция кровеносных капилляров в очаге воспаления, чем у пациентов пониженного питания за счет более интенсивного отека тканей.

В программе лечения, наряду с хирургической коррекцией заболевания, традиционно применялась антибиотикотерапия. В последнее время появилось ряд работ и исследований посвященных эффективности лимфотропной терапии [4, 3]. Однако введение лекарственных препаратов непосредственно в лимфатическое русло и доставка их в *locus morbi* требует целостности и состоятельности лимфатических коллекторов. На основании наших морфологических данных мы можем предположить эффективность применения лимфотропной терапии в условиях острого осложненного холецистита. Как было указано выше, в перипузырной клетчатке на 2 – 3 сутки от начала заболевания лимфатические капилляры не визуализируются, поэтому в эти временные рамки лимфотропная терапия не может быть приоритетным методом при планировании консервативного лечения. На данном этапе предпочтительнее, наряду с хирургической коррекцией состояния, парентеральная детоксикационная и антибиотикотерапия. При этом, у пациентов повышенного питания за счет высокой интенсивности воспаления, документируется резкое снижение плотности функционирующих кровеносных капилляров, что, по-видимому, потребует повышения дозировки вводимых препаратов. На 14 сутки от начала заболевания в перипузырной клетчатке всех групп пациентов обнаруживаются состоятельные лимфатические капилляры и в эти временные рамки назначение лимфотропной терапии, наряду с антибиотикотерапией, существенно повысит эффективность детоксикации. Причем, у пациентов повышенного питания, у которых процент функционирующих лимфатических капилляров достоверно ниже, чем у больных пониженного питания, дозировка препаратов для лимфотропной терапии, по – видимому, должна быть выше.

Выводы.

1. У пациентов с повышенным весом, перипузырная клетчатка имеет более рыхлую структуру, чем у пациентов с пониженным весом, что способствует значительной распространенности повреждения и высокой интенсивности воспалительной реакции, включая отек.

2. На 2 – 3 сутки от начала заболевания количество функционирующих кровеносных капилляров (не содержащих тромбов и не компрессированных

отечной жидкостью) в перипузырной клетчатке у пациентов с повышенным весом составляет 48%, а у больных с пониженным весом – 57,3%.

3. На 2 – 3 сутки от начала заболевания за счет интенсивности воспаления и отека тканей лимфатические капилляры в перипузырной клетчатке не визуализируются ни в одной из групп пациентов.

4. На 14 сутки от начала заболевания количество функционирующих кровеносных капилляров (не содержащих тромбов и не компрессированных отечной жидкостью) в перипузырной клетчатке у па-

циентов с повышенным весом составляет 64,5%, а у пациентов с пониженным весом – 76,4%.

5. На 14 сутки от начала заболевания количество функционирующих лимфатических капилляров в перипузырной клетчатке у пациентов с повышенным весом составляет 76,2%, а у пациентов с пониженным весом – 92,8%.

Перспективы дальнейших разработок. Перспективным является определение степени репарации и пролиферации соединительной ткани в зоне перипузырного инфильтрата у пациентов с осложненным острым деструктивным холециститом.

Литература

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
2. Артемьева Н. Н. Лечение ятрогенных повреждений желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии / Н. Н. Артемьева, Н. Ю. Коханенко // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2007. – № 12. – С. 18 – 25.
3. Джумбаев С. У. Региональная лимфотропная терапия / С. У. Джумбаев, М. С. Рахимов, В. А. Хакимов, Ш. А. Сатыбалдиев [и др.] // Хирургия. – 1990. – № 11. – С. 70 – 73.
4. Королева Е. Н. Регионарная лимфотропная терапия в комплексном лечении туберкулеза легких : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14. 00. 26 «Фтизиатрия». – СПб., 2002. – 22 с.
5. Маркович А. А. Опыт лечения внутрибрюшинных инфильтратов и абсцессов / А. А. Маркович, В. Н. Герасименко, А. Е. Парай // Український журнал хірургії. – 2011. – № 3. – С. 139 – 141.
6. Нестеренко Ю. А. Антибактериальная терапия острого калькулезного холецистита, осложненного инфильтратом / Ю. А. Нестеренко, С. В. Михайлулов, С. В. Поликарпова [и др.] // Общая реаниматология. – 2007. – Т. 3, № 5 – 6. – С. 172 – 177.
7. Сергиенко В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях. / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. – 256 с.
8. Шевчук А. Г. Хірургічна тактика у хворих на гострий калькульозний холецистит, ускладнений паравезикальним інфільтратом / А. Г. Шевчук, В. С. Осадець, В. М. Галюк [та ін.] // Харківська хірургічна школа. – 2010. – № 6. – С. 128 – 130.
9. Rao P. P. The feasibility of single port laparoscopic cholecystectomy: A pilot study of 20 cases / P. P. Rao, S. M. Bhagwat, A. Rane // HBP (Oxford). – 2008. – Vol. 10. – P. 336 – 40.
10. Zhang W. W. Correlative analysis between CT pancreatic inflammatory infiltration degree and clinical disease severity of severe acute pancreatitis / W. W. Zhang, Z. Y. Li, Z. X. Huang, H. H. Zhong, B. Song // Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2011. – Vol. 42(5). – P. 699-703.

УДК 616.366-002-005-003.84-091.8

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА В ЗОНЕ ПЕРИПУЗЫРНОГО ИНФИЛЬТРАТА У ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННЫМ ОСТРЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Попик М. П., Новосад А. Н., Проценко Е. С., Гниденко Ю. П., Ремнева Н. А.

Резюме. Настоящее исследование основано на изучении морфологических особенностей тканей перипузырного инфильтрата пациентов с осложненным острым деструктивным холециститом на 2 – 3 (стадия рыхлого инфильтрата) и 14 (стадия плотного инфильтрата) сутки от начала заболевания. У пациентов с повышенным весом, перипузырная клетчатка имеет более рыхлую структуру, что способствует значительной распространенности повреждения и высокой интенсивности воспалительной реакции (включая отек), чем у больных с пониженным весом. У пациентов повышенного питания на 2 – 3 и на 14 сутки от начала заболевания отмечается более выраженная редукция лимфатического и сосудистого секторов в очаге воспаления, чем у пациентов пониженного питания.

Ключевые слова: холецистит, перипузырный инфильтрат, микроциркуляторное русло.

УДК 616.366-002-005-003.84-091.8

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА В ЗОНІ ПЕРИМІХУРОВОГО ІНФІЛЬТРАТУ У ПАЦІЄНТІВ З УСКЛАДНЕНИМ ГОСТРИМ ДЕСТРУКТИВНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Попик М. П., Новосад А. М., Проценко О. С., Гниденко Ю. П., Ремньова Н. О.

Резюме. Це дослідження ґрунтується на вивченні морфологічних особливостей тканин периміхурового інфільтрату пацієнтів з ускладненим гострим деструктивним холециститом на 2 – 3 (стадія пухкого інфільтрату) і 14 (стадія щільного інфільтрату) добу від початку захворювання. У пацієнтів з підвищеною вагою, периміхурова клітковина має більш пухку структуру, що сприяє значній поширеності ушкодження і високої інтенсивності запальної реакції (з набряком включно), ніж у хворих із зниженою вагою. У пацієнтів з підвищеною вагою на 2 – 3 і на 14 добу від початку захворювання відзначається більш виражена редукція лімфатичного і судинного секторів у вогнищі запалення, ніж у пацієнтів зі зниженою вагою.

Ключові слова: холецистит, периміхуровий інфільтрат, мікроциркуляторне русло.

UDC 616. 366-002-005-003. 84-091. 8

Morphological Features of the Gallbladder Soft Tissue Microvasculature in Patients with Complicated Acute Destructive Cholecystitis

Попк М. П., Новосад А. Н., Проценко Е. С., Гніденко Ж. П., Ремнюова Н. А.

Abstract. The research is based on a study of the morphological features of the gallbladder soft tissue microvasculature in patients with complicated acute destructive cholecystitis on the 2 – 3rd (stage loose infiltration) and 14th (phase dense infiltration) days from the beginning of the disease. Materials for the study were cases of intraoperative biopsy of the gallbladder soft tissue in patients with complicated acute destructive cholecystitis. Features of the gallbladder soft tissue macroscopically described. For microscopic examination were cut pieces of the gallbladder soft tissue from the three zones. Slices were fixed in 10% neutral formalin. The material is then subjected to standard way through increasing alcohol concentrations, Nikiforov liquid (96% alcohol and diethyl ether 1:1), chloroform and then poured with paraffin. From the thus prepared block was made serial sections of 4-5 micrometer of thick. Slices were stained with hematoxylin and eosin, and van Gieson method. Each test case was subjected to review microscopy, where the estimated general nature of tissue damage in the area of the gallbladder soft tissue and state of components of the microvasculature. Histological and morphometric studies conducted on the microscope Olympus DR-Soft. All results were processed by methods of mathematical statistics using variations, alternative and correlation analyzes. Using alternative methods of variation statistics we calculated the arithmetic average, the degree of the variance, standard deviation, the average error of the difference, the probability differences. Chance of differences between the two means for small samples was determined by Student's table to meet conditions ($n_1 + n_2 - 2$). The degree of probability of accuracy allowed $p < 0.05$ which is known to correspond to $r > 95\%$. Analyzing the morphological state of soft tissue surrounded gallbladder in patients with acute destructive cholecystitis we can see the significant differences between patients with high and low weight. Patients with increased weight have a looser structure of the gallbladder soft tissue that predisposes prevalence and high intensity of the inflammatory response (including edema) than patients with low weight. Patients with increased weight on the 2 – 3rd and 14th days from beginning of the disease have a more pronounced reduction of lymphatic and vascular sectors in the infiltration zone than patients with low weight. Lymphatic capillaries are not visualized in any of the comparison groups (high and low weight) at 2-3 days from beginning of the disease what indicate severe gallbladder soft tissue damage. In patients with high weight on the 14th day from the onset was greater reduction of lymphatic sector compared with low weight patients due to tissue edema. Based on our morphological data we can assume the effectiveness of lymphotropic therapy in patients with complicated acute cholecystitis. At 2-3 days from beginning of the disease lymphatic capillaries are not visualized so in this case lymphotropic therapy cannot be prior method of treatment. At 14 days from beginning of the disease patients have substantial lymphatic capillaries and in this case lymphotropic therapy with antibiotic administration significantly increases the effectiveness of detoxification. Moreover, patients with high weight in which the percentage of functioning lymphatic capillaries was significantly lower than in patients with low weight, the dosage of the lymphotropic drugs for therapy appears to be higher.

It is promising to determine the degree of repair and proliferation of connective tissue in the area of the gallbladder soft tissue in patients with complicated acute destructive cholecystitis.

Key words: cholecystitis, gallbladder soft tissue infiltration, microcirculation

Рецензент – проф. Дудченко М. О.

Стаття надійшла 28. 11. 2013 р.