

УДК 616.147.3–007.6

Кохан Р.С.

ПЕРЕБУДОВА ПОВЕРХНЕВОЇ ВЕНОЗНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ВАРИКОЗНІЙ ХВОРОБІ НИЖНІХ КІНЦІВОК

ДВНЗ «Тернопільський держаний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

Проведено гістологічне, субмікроскопічне та морфометричне дослідження структури великої підшкірної вени на різних рівнях у 98 хворих віком від 21 до 65 років. Мікроскопічне та ультраструктурне вивчення стінки варикозно розширених вен показало, що її зміни складаються із численних процесів перебудови, включаючи всі її шари. Завдяки морфометричним та гістологічним дослідженням встановлено, що ці патологічні зміни залежать від віку пацієнта та місця локалізації варикозної трансформації поверхневої вени. Особливості ультраструктурних змін у венозній стінці великої підшкірної вени (ВПВ) при варикозній хворобі (ВХ) має визначальне значення при виборі таких малоінвазивних методів оперативного лікування як склеротерапія та ендovasкулярна лазерна коагуляція вен.

Ключові слова: варикозна хвороба, морфологія, морфометрія, ультраструктура вен.

Вступ

Незважаючи на багатовікову історію вивчення та лікування хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок та її ускладнень, багато питань, що стосуються етіопатогенезу цього захворювання залишаються невисвітленими [1].

За даними Едінбурзького дослідження (1998), варикозне розширення вен нижніх кінцівок виявлено у 39,9 % чоловіків і 32,2 % жінок, що свідчить про велику розповсюдженість даної патології. Ця патологія виникає навіть у молодому віці. Вона характеризується прогресуючим перебігом і поступово призводить до інвалідизації 2% працеспроможного населення індустріально розвинутих країн. Розповсюдженість захворювання зростає з віком та складає 14-16 % в період від 18 до 25 років і 50-60 % у віці 55-60 років [2]

Оперативне лікування, яке засноване на принципах відомого патогенезу варикозної хвороби, приводить до рецидивів варикозного розширення поверхневих вен у 15-70 % хворих. Ці дані що дають привід сумніватись в сучасному патогенетичному підході до оперативної корекції, адже власне причини та характер процесу пошкодження венозного русла визначає вибір методу лікування.

Оперативне лікування ВХ є основним методом усунення цієї патології. Однак високий відсоток післяопераційних рецидивів варикозної хвороби нижніх кінцівок (ВХНК), не дивлячись на дотримання стандартів ультразвукової діагностики венозної системи нижніх кінцівок та застосування сучасних методів оперативних втручань, вимагає більш детального дослідження причин розвитку ВХ та її післяопераційного рецидиву.

Із цих позицій, комплексне дослідження змін структури венозної стінки великої та малої підшкірної вени в залежності від віку пацієнта, його статі, рівня локалізації патології зможе додати деталі у розкритті патогенезу ВХ. У свою чергу, вирішення цього питання дасть можливість оптимального вибору оперативного втручання із врахування індивідуальних особливостей перебігу патологічного процесу.

Мета роботи

Встановлення особливостей морфологічних, ультраструктурних та морфометричних змін великої підшкірної вени у різних вікових групах пацієнтів з метою встановлення причини виникнення варикозної хвороби та її рецидиву.

Матеріали та методи

Нами проведено морфологічне, морфометричне та електронномікроскопічне дослідження структури великої підшкірної вени у 98 хворих віком від 21 до 65 років, жінок – 60, чоловіків – 38. Фрагменти ВПВ забирались під час виконання оперативного втручання з приводу ВХ на рівні верхньої третини стегна (на відстані близько 5 см від сафенофеморального гирла) та біля медіальної кісточки гомілки. Для визначення особливостей перебудови венозної стінки, в залежності від віку, хворі були поділені на 3 групи: 1 група – 40 пацієнтів, віком 21-35 років, 2 група – 35 пацієнтів, віком 36-55 років, 3 група – 23 хворих, віком 56 – 65 років. Для визначення особливостей структурної перебудови стінки вени були проведені морфологічні, морфометричні, статистичні дослідження. Гістологічні препарати виготовлялись згідно загальноприйнятих методик. Фарбування здійснювалося гематоксиліном та еозинном.

Для електронномікроскопічних досліджень маленькі шматочки вен попередньо фіксували в 2,5 % розчині глютаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,2-7,4, приготованому на фосфатному буфері Міллоніга. Постфіксацію шматочків органу здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хвилин, після чого проводили дегідратацію матеріалу в спиртах і ацетоні та заливали в епоксидні смоли згідно загальноприйнятої методики. Ультратонкі зрізи залози, виготовлені на ультрамікромомі УМПТ-7, фарбували 1% водним розчином уранілацетату, контрастували цитратом свинцю згідно методу Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К. Морфометричні дослідження проводили, використовуючи систему аналізу гістологічних препаратів. Зображення на монітор комп'ютера виводили з

мікроскопу ЛОМО Биолам И за допомогою відео-камери Vision CCD Camera і програми Inter-VideoWinDVR. Морфометричні дослідження проведені за допомогою програм VideoTest 5.0 та Microsoft Excel на персональному комп'ютері. Статистичну обробку цифрових даних здійснювали методом варіаційної статистики. Достовірність різниці середніх величин та їх похибок оцінювали за критеріями Ст'юдента-Фішера. Обробка цифрових даних проводилась за методом Ст'юдента в програмі Excel на персональному комп'ютері. Достовірно вважали імовірність помилки менше 5 % ($p \leq 0,05$).

Результати й обговорення

При порівнянні морфологічних та морфометричних змін у трьох вікових групах виявлено, що у першій групі, в порівнянні із другою, у верхній третині стегна спостерігається помітне збільшення товщини інтими – $(16,19 \pm 0,04)$ та $(4,80 \pm 0,02)$ мкм відповідно (таб. 1) за рахунок гіперплазії ендотелію, еластозу та колагенозу на фоні вогнищевих дистрофічних змін дифузного характеру за типом мукоїдного та фібриноїдного набряку.

Таблиця 1.
Морфометрична характеристика елементів венозної стінки ($M \pm m$):

Показник: товщина стінки, мкм	Товщина елементів венозної стінки, мкм :					
	1 – група		2 – група		3 – група	
	Верхня третина	Нижня третина	Верхня третина	Нижня третина	Верхня третина	Нижня третина
Інтима	16,19± 0,04	18,18± 0,06	4,80± 0,02	4,75± 0,02	3,06± 0,01	2,84± 0,01
Медіа	33,82± 0,11	35,03± 0,16	35,96± 0,12	37,18± 0,03	32,18± 0,02	34,09± 0,04
Адвентиція	10,16± 0,01	6,25± 0,04	7,78± 0,01	6,76± 0,01	6,06± 0,03	4,97± 0,04
Коефіцієнт інтима-медіа	0,48	0,52	0,13	0,12	0,09	0,08

Для медії характерна гіпертрофія гладком'язових елементів, деструкція колагенових волокон та збільшення кількості сполучнотканних волокон, розташування яких переважно носять інтерфасцикулярний та дифузний характер. В адвентиції вени переважають склеротичні зміни. Коефіцієнт інтима-медіа у цій групі хворих склав 0,48 (рис. 1).

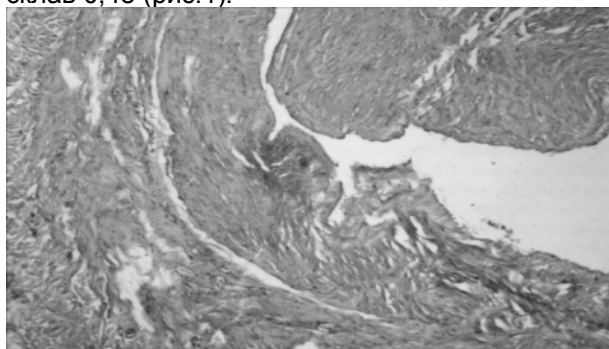


Рис. 1. Велика підшкірна вена (верхня третина стегна). Гіперплазія ендотелію, еластоз, колагеноз, дифузні дистрофічні зміни по типу мукоїдного та фібриноїдного набряку, гіпертрофія гладком'язових елементів. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 200$.

Для вен нижньої третини гомілки характерне ще більше зростання товщини інтими до $(18,18 \pm 0,06)$ мкм, посилення гіперплазії ендотелію, еластозу, колагенозу, а також значно вираженого мукоїдного та фібриноїдного набряків. В медії на тлі вираженої гіпертрофії м'язів, спостерігається деструкція колагенових волокон, адвентиція дифузно змінюється. Нами також відмічено зростання коефіцієнту інтима-медіа до 0,52 (рис.2).

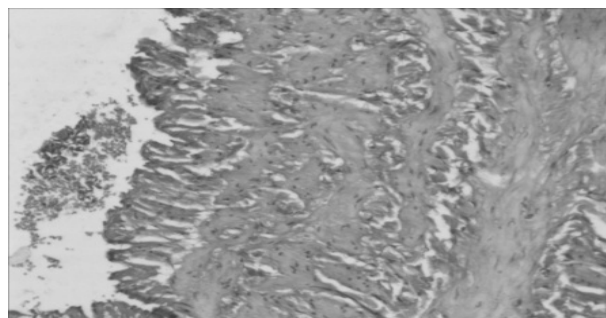


Рис. 2. Велика підшкірна вена, (нижня третина гомілки). Гіперплазія ендотелію, еластоз, колагеноз, значно виражені мукоїдний та фібриноїдний набряки, деструкція колагенових волокон. Мікропрепарат. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення $\times 400$.

Для другої групи хворих (верхня третина ВПВ) характерне посилення явищ еластозу та колагенозу, мукоїдний та фібриноїдний набряки малопомітні. Відмічається деструкція еластичних структур. Відмічено зменшення інтими до $(4,80 \pm 0,02)$ мкм, проте на деяких її ділянках відмічалась валикоподібна гіпертрофія, як компенсаторна реакція на ішемію. Коефіцієнт інтима-медіа склав 0,13.

В м'язовому шарі переважають явища деформуючого склерозу, що проявляється розростанням широких полів сполучної тканини як між атрофованими, так і між гіпертрофованими гладком'язовими волокнами. Медіа, у порівнянні із першою групою хворих, потовщується до $(35,96 \pm 0,12)$ мкм відповідно. В адвентиції переважають процеси еластозу та збільшення кількості судин мікроциркуляторного русла.

В нижній третині ВПВ більш помітне зменшення товщини інтими, коефіцієнт інтима-медіа

складає 0,12, відмічається гіпертрофія ендотелію, що візуалізується частіше на значних ділянках, явища еластозу та колагенозу різко виражені. В м'язовому шарі явища деформуючого склерозу у порівнянні із верхньою третиною ВПВ, посилюються, що проявляється розростанням сполучної тканини.

В третій групі у 2/3 великої підшкірної вени відмічається ще більше зменшення товщини інтими до $(3,06 \pm 0,01)$ мкм в порівнянні з 1 та 2, коефіцієнт інтима-медіа складає 0,09, стають більш виражені явища гіпереластозу, дисфункції та дизрегуляції ендотеліального шару, що проявляється десквамацією епітелію на великій відстані, вогнищевим проростанням сполучною тканиною у вигляді валика, явища атрофії м'язових волокон і значним заміщенням м'язових структур сполучнотканинними, відмічається виражений гіпереластоз адвентиції з великою кількістю артеріол.

В нижній третині гомілки наростають дистрофічні явища, що проявляються пластоподібною десквамацією ендотелію на значній відстані, виражений гіпереластоз інтими, коефіцієнт інтима-медіа – 0,08, дифузний склероз всієї товщі судини, явища атрофії м'язових волокон, гіпертрофія як сполучнотканинних так і м'язових волокон. Мукоїдний та фібриноїдний набряки вогнищеві. В адвентиції значно збільшується кількість судин мікроциркуляторного русла як ознака компенсаторних змін.

При електронно-мікроскопічному дослідженні ендотеліоцити не мали суттєвих відмінностей від відомих показників клітин цього типу, мали стандартний набір органел. Ядра у більшості випадків з нерівною поверхнею, з конденсованим за маргінальним типом хроматином. Про нормальний трансендотеліальний транспорт у судинах свідчили мікропіноцитозні везикули, які зосереджені переважно біля базальної поверхні клітин. Мітохондрії ендотеліоцитів мали середню електронну щільність і гомогенний матрикс.

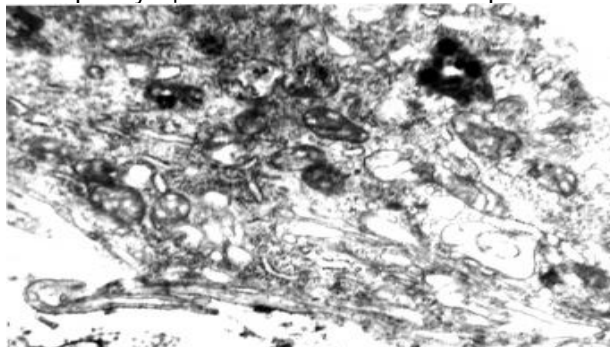


Рис. 3. Ультраструктура ендотеліоцитів вен нижніх кінцівок при варикозній хворобі. Деструкція та гомогенізація мітохондрій, фрагментація мембран ендоплазматичного комплексу, $\times 55\ 000$

Кристи значної частини мітохондрій не виявлялись, окремі мітохондрії містили тотально лізовані кристи і грубо-волокнистий матрикс. Зовнішні мембрани із острівками деструкції. Цисте-

рни гранулярного ендоплазматичного ретикулула були сильно розширені і являли собою електронно-прозорі вакуолі. На мембранах практично відсутні рибосоми, а в цитоплазмі виявлялась велика кількість рибосом та полісом. Гіалоплазма ендотеліоцитів була помірно просвітлена, вогнища лізису мембран гранулярної ендоплазматичної сітки. Також в ендотеліальному шарі траплялись окремі збільшені в розмірах клітини з просвітленою цитоплазмою, які ми розцінювали як набряк ендотеліоцитів. У деяких ендотеліоцитах визначалась вакуолізація цитоплазми. В цитоплазмі відростків знаходилась велика кількість мікропіноцитозних пухирців, заповнених електронно-прозорою субстанцією.

В перинуклеарній ділянці цитоплазми ендотеліоцитів знаходились деструктивно змінені мітохондрії. Спостерігався тотальний лізис крист і зовнішніх мембран. Гранулярний ендоплазматичний комплекс фрагментувався. Рибосоми практично практично були відсутніми.

Редукція пластичного цитоплазматичного комплексу Гольджі супроводжувалась розривленням та лізисом його мембран.

Базальна мембрана мала нерівну товщину і середню електронну щільність із локальними вогнищами деструкції. В структурі виявлені вакуолоподібні утворення, які не відмежовані мембраною.

У сполучній тканині серед волокнистих структур переважали колагенові волокна, особливістю було і те, що вони не мали характерної посмугованості фібрил, розташовувались переважно хвилеподібно. Серед колагенових волокон зрідка траплялись еластичні волокна типової будови та поодинокі фібробласти.

Лейоміоцити звичайної будови або з гладенькою поверхнею, або з відростатою, що, ймовірно, є свідченням їх розслабленого або скороченого стану. Серед гладких міоцитів виявлено клітини в дистрофічному стані.

Цитоплазма гладких міоцитів була заповнена вздовж волокон актиновими та міозинними мікрофіламентами, їхня цитоплазматична мембрана чітка з маленькими вогнищами лізису. Органели не завжди локалізувались в перинуклеарній області гладких міоцитів, зрідка розміщувались у вигляді скупчень в інших відділах цитоплазми і були оточені пучками філаментів. Мітохондрії і мембрани цитоплазматичного комплексу Гольджі деструктивно змінювались.

В стінці вен в місцях пошкодженого ендотеліального шару спостерігався контакт еритроцитів безпосередньо з міоцитами. В цих же місцях еритроцити зближувались між собою та зазнавали вогнищевому лізису.

В місцях пошкоджень ендотеліального шару посилювались внутрішньоклітинні процеси в фібробластах. Ядра фібробластів набували фестончастого вигляду з множинними глибокими і поверхневими інвагінаціями ядерної мембрани.

Ядерний хроматин частково конденсувався та концентрувався поблизу ядерної мембрани. В центральній області матриксу появлялось скупчення рибосом. Перинуклеарні простори не були розширені.

В цитоплазмі фібробластів розташовувались добре розвинуті мембрани гранулярного ендоплазматичного ретикулуму, їх цистерни були стоншені. На мембранах численні рибосоми. Невелика кількість мітохондрій містили кристи, кількість яких відповідає даному виду клітин, базальна мембрана стоншена, мала різноманітну щільність.

Численні вакуолі зосереджені або навколо ядер клітин, або займали значну площу їх цитоплазми. Виразна вакуолізація лейоміоцитів, як правило, супроводжувалась пошкодженням міофібрил цих клітин, що є свідченням часткового порушення їх скоротливої функції. У *vasa vasorum* місцями скупчення еритроцитів, які повністю перекривали просвіт артеріол, венул та капілярів. Частина з них перебувала у стані гемолізу, що при ультрамікроскопії проявлялось їх гетерогенним за щільністю вмістом. Щільний контакт еритроцитів з ендотеліоцитами свідчив про уповільнення кровотоку. Проведені ультраструктурні дослідження організації ендотеліальних клітин при варикозній хворобі виявило порушення метаболічної активності органел. Значним деструктивним змінам підлягали мітохондрії, що вказувало на порушення біоенергетичного забезпечення синтетичних процесів. Внаслідок порушення біоенергетичних процесів знижується і синтез речовин, що проявлялось різким розширенням цистерн гранулярного ендоплазматичного комплексу, зникненням рибосом, редукцією цитоплазматичного комплексу Гольджі. Відбувались і катаболічні процеси, на що вказувало збільшення кількості лізосом, розташованих поблизу комплексу Гольджі.

На наш погляд, в основі розвитку ендотеліальної дисфункції та розвитку варикозних змін провідна роль належить змінам в мітохондріях. Мітохондріальна недостатність, що проявляється лізисом крист та зовнішніх мембран, порушує біоенергетичні процеси в клітинах, водночас знижуються і репаративні можливості внутрішньоклітинних мембранних структур та метаболізм ендотеліоцитів в цілому. Відсутність в цитоплазмі відростків ендотеліоцитів мікропіноцитозних пухирців свідчить про зниження активності трансцелюлярного транспорту речовин і електролітів через ендотелій.

Деструктивні зміни лейоміоцитів вказують на порушення еластичних властивостей венозної стінки і зниження їх тону. Конденсація ядерно-

го хроматину свідчить про зниження метаболічної активності, а деструкція зовнішніх мембран мітохондрій, дезорганізація та лізис крист та ущільнення їх матрикса є структурним підтвердженням низького рівня скоротливої здатності лейоміоцитів в умовах біоенергетичного дефіциту. Такий стан ультраструктурної зміни організації гладком'язових клітин при варикозній хворобі вен нижніх кінцівок не дозволяє підтримувати нормальний тонус судин. Активація фібробластів венозної стінки, продукуючих колагенів та еластичні волокна свідчить про компенсаторну реакцію, направлену на підтримання нормальної конфігурації стінки судини в місцях пошкодження ендотеліального шару.

Перспектива подальшого дослідження полягає у подальшому вивченні патогенезу варикозної хвороби нижніх кінцівок, зокрема, у виявленні біохімічних та імунологічних маркерів з метою їх кореляції із морфологічними, ультразвуковими даними.

Висновки

1 Морфологічне дослідження венозної стінки поверхневих вен свідчить про глибокі патоморфологічні зміни у всіх шарах венозної стінки, кінцевим результатом яких є дизрегуляція ендотелію, його десквамацією і виникнення ендотеліальної дисфункції, що може бути однією із ланок розвитку варикозної хвороби нижніх кінцівок.

2. Причиною виникнення ендотеліальної дисфункції є мітохондріальна недостатність, виявлена під час електронно-мікроскопічного дослідження, що проявляється у лізисі їх зовнішніх мембран, крист цих органел. Це призводить до дефіциту біоенергетичного забезпечення синтетичних реакцій та відновних процесів в ендотелії.

3. набряк ендотеліоцитів, виявлений під час електронно-мікроскопічних досліджень є типовою патоморфологічною однакою місцевою запальною реакцією, що може бути додатковою ланкою у патогенезі виразкової хвороби.

Література

1. Beebe-Dimmer J.L. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins / J.L. Beebe-Dimmer, J.R. Pfeifer, J.S. Engle // *Ann Epidemiol.* – 2005. – Vol. 15, № 3. – P. 175–184.
2. Criqui M.H. Chronic venous disease in an ethnically diverse population / Jamosos M., Fronck A. // *The San Diego Population Study.* – 2003. – Vol. 158, № 5. – P. 448–456.
3. Perrin M.R. Presentation of the patient with recurrent varices after surgery (REVAS) / M.R. Perrin, N. Labropoulos, L.R. Jr. Leon // *Journal of vascular surgery.* – 2006. – Vol. 43, № 2. – P. 327–334.
4. Гудз І.М. Неоангіогенез в пахвинній ділянці як одна з можливих причин рецидиву варикозної хвороби / І.М. Гудз, В.З. Лавриненко, М.М. Багрий // *Вестник неотложной и восстановительной медицины.* – 2010. – Т. 11. – № 3. – С. 365–366.

Реферат

ПЕРЕСТРОЙКА ПОВЕРХНОСНОЙ ВЕНОЗНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
Кохан Р.С.

Ключевые слова: варикозная болезнь, морфология, морфометрия, ультраструктура вен.

Проведенные гистологические, субмикроскопические и морфометрические исследования структуры большой подкожной вены на разных уровнях в 98 больных в возрасте от 21 до 65 лет. Микроскопические и ультраструктурные исследования стенки варикозно расширенных вен показали, что ее изменения состоят из многочисленных процессов перестройки, включая все ее слои. Благодаря морфометрическим и гистологическим исследованиям установлено, что эти патологические изменения зависят от возраста пациента и места локализации варикозной трансформации поверхностной вены. Особенности ультраструктурных изменений в венозной стенке большой подкожной вены при варикозной болезни имеют определяющее значение при выборе таких малоинвазивных методов оперативно-го лечения как склеротерапия и эндоваскулярная лазерная коагуляция вен.

Summary

STRUCTURAL CHANGES IN SUPERFICIAL VENOUS SYSTEM IN LOWER LIMB VARICOSE VEINS

Kokhan R.S.

Keywords: varicose veins, morphology, morphometry, vein ultrastructure.

Histological, submicroscopic and morphometric studies of the structure of the great saphenous vein at different levels were carried out in 98 patients aged 21 to 65 years. Microscopic and ultrastructural studies of varicose vein wall have shown its changes consist of numerous processes of remodelling, which involves all its layers. Morphometric and histological studies have revealed that these pathological changes depend on the age of patients and the localization of varicose transformation of the superficial vein. Features referring ultrastructural changes in the venous wall are of great importance being a criterion for choosing such minimal invasion surgical treatment as sclerotherapy and laser endovascular photocoagulation.

УДК: 612.12-008.331.1-047.58

Кузьо Н.В., Тищенко С.В., Самойленко Н.Ю., Нифонтова В.В.

АНАЛИЗ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МЕЛКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Запорожский государственный медицинский университет

Актуальность темы: Артериальная гипертензия (АГ) неоднородна в этиологии и патогенезе, сопровождается необратимыми изменениями в органах-мишенях. Возникает необходимость выделить наиболее адекватные экспериментальные модели для ее изучения, разработки методов диагностики, профилактики и лечения. Целью было проанализировать известные экспериментальные модели артериальной гипертензии, выделить наиболее тождественные патологии человека. *Материалы и методы.* Были выбраны две модели – спонтанно-гипертензивные крысы линии SHR и модель, индуцируемая кортикостероидами с солевой нагрузкой, распределены на три группы: контроль, спонтанная и солевая гипертензия. Животных взвешивали, измеряли артериальное давление, проводили анализ вариабельности сердечного ритма (BCP), сердце извлекали из грудной клетки, взвешивали и определяли удельную плотность, удельный вес, уровень глюкозы крови, полученные данные обрабатывали параметрической *t* статистикой Стьюдента. *Результаты.* Получены данные: повышение систолического давления на 28 % у SHR и 36 % у Vistar с преднизолоном, вес животных был на 25 % и 45 % выше контроля, повышение удельной массы и плотности сердца у SHR на 23% и на 14% соответственно. При расчете удельного веса органа по отношению к массе у SHR коэффициент не изменялся, у крыс с введением преднизолона, уменьшался на треть. У SHR отмечено преобладание симпатического компонента, у Vistar с преднизолоном - парасимпатического отдела ВНС. *Выводы.* модель АГ у крыс линии SHR тождественна эссенциальной гипертензии человека; модель с введением преднизолона и солевой нагрузкой необходимо использовать для изучения симптоматической гипертензии человека, вызванной эндокринными нарушениями с комплексом метаболических расстройств.

Ключевые слова: экспериментальное моделирование, артериальная гипертензия, крысы, вариабельность сердечного ритма.

Артериальная гипертензия (АГ) – одна из важнейших медико-социальных проблем современного мира. Интерес к данному заболеванию обусловлен его широкой распространённостью, частыми и тяжелыми осложнениями, высокой летальностью. АГ является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболева-

ний, таких как инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность, которые занимают первые позиции по заболеваемости, причине смертности и инвалидизации трудоспособного населения [1].

По этио-патогенетическим механизмам развития это заболевание неоднородно [2]; с воз-