

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ЇЇ ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

*Кобзар О.Б., Дітковський А.П., Дорошенко С.В., Пархоменко М.В.,
Первак І.Л., Прокопець К.О., Хворостяна Т.Т.*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
ohta@nmu.ua*

Рецензенти: проф. Черкасов В.Г., чл.-кор. Чайковський Ю.Б.

Актуальність. Морфологія підшлункової залози при різних формах портальної гіпертензії та при різних способах її експериментальної хірургічної корекції є недостатньо дослідженою.

Ціль: вивчення морфологічної основи компенсаторних процесів у підшлунковій залозі при надпечінковій і позапечінковій формах портальної гіпертензії й різних способів її хірургічної корекції.

Матеріали і методи. У 30 свиней моделювали надпечінкову і позапечінкову портальну гіпертензію: шляхом звуження лавсановою лігатурою на половину просвіту наддіафрагмального відділу нижньої порожнистої вени (n=10), шляхом дозованого звуження ворітної вени (n=10), лапаротомією (n=10). Використовували макроскопічні, гістологічні, гістохімічні, ультрамікроскопічні, морфометричні, статистичні методи.

Результати. Портальна гіпертензія зумовлює в підшлунковій залозі в ранні терміни (до 30-60 діб) переважно реактивно-деструктивні зміни, а в пізні строки (до 360 діб) – компенсаторно-приспосувальні зміни з тенденціями до атрофії та фіброзу. Морфо-функціональні зміни при портальній гіпертензії більшою мірою залежать від терміну існування патології, і меншою – від рівня портального тиску. Періартеріальна невректомія загальної печінкової артерії при портальній гіпертензії не дає істотного покращення стану підшлункової залози, в якій продовжується фіброз, збільшується питома частка сполучної тканини, прогресує склероз острівців, дистрофія панкреатитів

Висновки. Накладання дистального спленоренального венозного шунта при портальній гіпертензії сприятливо позначається на структурі і функції підшлункової залози, її інтраорганичних судинах і нервах, індукує розвиток компенсаторно-приспосувальних процесів в органі у функціонально вигідному напрямі.

Ключові слова: портальна гіпертензія, лікування, підшлункова залоза

Актуальність. Портальна гіпертензія – незмінний супутник багатьох хвороб – тяжкий, прогресуючий патологічний стан із грізними наслідками для здоров'я і життя хворих; прогноз при ній несприятливий, високі інвалідність і летальність, численні способи консервативного і хірургічного лікування незадовільні. Не повністю розв'язаним залишається питання про вибір хірургічного методу лікування при позапечінковій портальній гіпертензії. Автори відзначають незадовільність його результатів, необхідність нових експериментальних і клінічних досліджень. Із численних способів хірургічної корекції позапечінкової форми портальної гіпертензії найбільш широке поширення одержали судинні й органні анастомози. Останніми роками значного обсягу, у зв'язку з малою травматичністю, відносно високою клінічною ефективністю досягли малоінвазивні ендоскопічні, в тому числі ендovasкулярні, оперативні втручання [1, 2]. Однак, незважаючи на велику кількість робіт, присвячених різним аспектам морфології портальної гіпертензії, залишається актуальним проведення експериментально-морфологічного до-

слідження морфології підшлункової залози в умовах портальної гіпертензії на рівнях від макроскопічного до ультраструктурного, і при різних способах її експериментальної хірургічної корекції, порівняти ці способи між собою по ефективності щодо змін будови підшлункової залози.

Ціль: вивчити морфологічні основи компенсаторних процесів у підшлунковій залозі при надпечінковій, внутрішньопечінковій й позапечінковій формах портальної гіпертензії та при різних способах її хірургічної корекції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На першому етапі експерименту на тваринах (30 свиней породи «українська біла», жіночої статі, вагою від 18 до 25 кг, віком від двох до трьох місяців) моделювали надпечінкову і позапечінкову форми портальної гіпертензії. У першій експериментальній групі (n=10) моделювали розвиток надпечінкової форми портальної гіпертензії шляхом звуження лавсановою лігатурою на половину просвіту наддіафрагмально-

го відділу нижньої порожнистої вени. У другій експериментальній групі (n=10) моделювали розвиток позапечінкової форми портальної гіпертензії шляхом дозованого звуження ворітної вени за допомогою спеціального оригінального інструмента. У третій, контрольній групі (n=10), виконувалася лапаротомія.

На другому етапі досліджень, який проводився через 30 днів після моделювання різних видів портальної гіпертензії, виконувались хірургічні корегуючі операції – накладався спленоренальний або мезокавальний анастомоз, виконувалась періартеріальна невректомія печінкової артерії.

Фрагменти підшлункової залози для морфологічних досліджень брали через 1, 3, 7, 10, 30, 90, 180 і 360 днів з головки, тіла і хвоста підшлункової залози. Для досліджень використовували ряд морфологічних методів: макроскопічні, мікроскопічні (гістологічні, гістохімічні, морфометричні), а також статистичні методи обробки та верифікації результатів. Для світлової мікроскопії та мікрофотографування препаратів були використані мікроскопи «*Axioskop*» («*Carl Zeiss Jena*») та «Биолам-70» («ЛМО»), для електронної мікроскопії – трансмісійний електронний мікроскоп ПЕМ-125К. З метою кількісного аналізу перебудови паренхіми підшлункової залози морфометрично визначали питому (об'ємну) частку сполучної тканини в підшлунковій залозі з використанням високочутливої відеокамери з комп'ютерною системою цифрового аналізу та обробки зображень *Hitachi SK-214XA1* на персональному комп'ютері *LG LS50* за допомогою прикладних статистичних пакетів *Statistica 6.00* та *Statgraphics 4.0*, а також програм *Microsoft Word XP* та *Microsoft Excel XP*.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В підшлунковій залозі в ранні терміни надпечінкової портальної гіпертензії виражено розширення міжчасточкових вен, спазм міжчасточкових артерій, крововиливи в товщу септ, що зрідка захоплювали і паренхіму органу. Наростають явища набряку, дисконкомплексія ацинозів, спостерігаються осередкові некрози паренхіми. Виявляються морфологічні ознаки прострумової гіпертензії. Різко розширені синусоїдальні капіляри острівців Лангерганса, по ходу їх визначається накопичення PAS-позитивного матеріалу і фуksiнофільні волокна. Питома частка сполучної тканини в підшлунковій залозі при надпечінковій портальній гіпертензії наростає із збільшенням терміну експерименту. Це наростання стає статистично достовірним з 120 днів спостереження. До річного терміну питома частка сполучної тканини в підшлунковій залозі складає $13,48 \pm 1,077\%$ при $7,6 \pm 0,83\%$ в нормі.

З 30 доби спостереження при надпечінковій портальній гіпертензії в підшлунковій залозі виявля-

но розростання епітеліального регенерату з клітин вставних відділів проток, що утворює спочатку тяжі, а потім великі, неправильної форми острівці. Ці острівці не мають типових судинних приладів, клітини їх відрізняються більш високою хромофілією, вмістом рибонуклеопротейдів. В пізні терміни експерименту при моделюванні надпечінкової портальної гіпертензії в підшлунковій залозі виражений фіброз. Збільшення кількості сполучної тканини при надпечінковій портальній гіпертензії йде за рахунок огрубіння і розширення міжчасточкових септ залози, розчленовування часточок тяжами сполучної тканини з утворенням «помилкових часточок», перикапілярного склерозу острівців Лангерганса, потовщення капсули органу. Регенерація органу при надпечінковій портальній гіпертензії направлена в бік утворення ендокринної тканини. Новоутворені острівці не мають складних корзинкових капілярних сплетень і, отже, не можуть компенсувати недолік інкретів в крові. Еволюція підшлункової залози в умовах надпечінкової портальної гіпертензії має на прямок втрати специфічної екскреторної і інкреторної функції, наростання фіброзу і склерозу органу.

В ранні терміни після моделювання позапечінкової портальної гіпертензії в екзокринній паренхімі підшлункової залози значно більше виражені деструктивні процеси у вигляді значних локусів некрозів. Більш виражено розширення проток, що свідчить про порушення відтоку секрету і ознаки інтерстиціального панкреатиту.

Ці явища можуть бути пояснені безпосередньою близькістю місця портального блоку до досліджуваного органу, виключенням ряду чинників, спрямованих на компенсацію венозного застою в гострому періоді портальної гіпертензії. Ці причини приводять до того, що гостра стадія гіпертензії при позапечінковій формі розтягується до 14 днів і відмічається враженістю деструктивних процесів. Вже на цій стадії порушується робота метаболічно-розподільного комплексу на базально-боковій поверхні ацинозних клітин. Спільно з порушенням властивостей реології крові, престазом і стазом в капілярах це викликає порушення діяльності ацинозних клітин, яке виявляється в зниженні рівня СДГ, АТФ-ази, рибонуклеопротейдів. Фіброз підшлункової залози починає розвиватися ще на стадії гострих порушень. Збільшення питомої частки сполучної тканини в органі при позапечінковій портальній гіпертензії стає достовірним на 30 добу експерименту, тоді як при надпечінковій портальній гіпертензії лише на 120 добу. Розвивається переважно септальний фіброз органу, утворюються «помилкові часточки». Внутрішньочасточковий фіброз не досягає інтенсивного розвитку.

Острівці Лангерганса в початкові терміни при позапечінковій портальній гіпертензії страждають менше, ніж екзокринна паренхіма. Можливо, їх велика

толерантність пояснюється особливостями кровопостачання крупною «персональною артеріолою». Надалі, в острівцях, також як і при надпечінковій портальній гіпертензії, відбувається склероз, наростає кількість грубоволокнистої сполучної тканини, що роз'єднує клітини острівців і порушує їх взаємостосунки з мікросудинами.

Зміни інтраорганичних нервів підшлункової залози при позапечінковій портальній гіпертензії також характеризуються певною стабільністю. В першій стадії деструктивні зміни характерні, в основному, для нервових провідників і рецепторних структур. Зокрема широко спостерігається феномен «ауторецепторотомії». Вважається, що це охоронна реакція при інадекватному роздратуванні аферентної ланки нервової системи. На другій стадії при позапечінковій портальній гіпертензії на перший план виходять зміни нервово-клітинного компонента інтраорганного нервового апарату підшлункової залози, спостерігається збіднення мікрогангліїв нейронами, здавлення їх проліферуючою стромою і розширеними мікросудинами. Клітини-сателіти вегетативних гангліїв, які забезпечують зростаючий рівень метаболізму нейронів при їх збудженні, після короткочасної активації і проліферації зменшуються в кількості. Знижується і рівень їх ферментативної активності, піронінофілія нуклеопротеїдів. Зміни нейронів провідників і кінцевих приладів характеризуються явищами хронічного подразнення аж до максимальних термінів спостереження.

Накладання спленоренального і мезокавального анастомозу позитивно впливає на структуру і функцію підшлункової залози. Фіброз органа зменшується у всіх випадках спостереження, в порівнянні з відповідними термінами при позапечінковій портальній гіпертензії. Зменшення питомої частки сполучної тканини в підшлунковій залозі достовірно вже через 30 діб після коригуючого спленоренального шунтування. Це пояснюється більшою гемодинамічною ефективністю мезокавального шунта, а також тим, що накладання спленоренального шунта завжди веде до визначеної травматизації підшлункової залози. Накладання шунтів веде до посилення білковопродукуючої функції панкреатоцитів, підвищенню рівня активності мітохондріальних ферментів. Припиняється прогресування фіброзу острівців Лангерганса і знижується рівень гіперплазії епітелію вставних відділів проток підшлункової залози. Специфічних для операцій венозного шунтування змін в паренхімі підшлункової залози не виявлено. В ранні терміни спостереження в морфологічній картині поєднуються перетворення, характерні для портальної гіпертензії і свіжі зміни, індуковані операційною травмою. З наростанням термінів експерименту зникають явища інтерстиціального панкреатиту і морфологічні прояви прострумової гіпертензії, нор-

малізуються гістохімічні і тинкторіальні властивості панкреатитів. Таким чином, в підшлунковій залозі розвантаження портальної венозної системи за допомогою спленоренального шунта викликає посилення компенсаторно-приспосувальних процесів у функціонально вигідному напрямі.

Зміни підшлункової залози при періартеріальній невректомії загальної печінкової артерії характеризуються розростанням епітеліального регенерату з клітин вставних відділів проток, які утворюють неправильної форми острівці, що не мають типових судинних приладів. Клітини їх відрізняються більш високою хромофілією, вмістом рибонуклеопротеїдів. У віддалені терміни експерименту з моделювання портальної гіпертензії і наступною періартеріальною невректомією загальної печінкової артерії в підшлунковій залозі спостерігається виражений фіброз за рахунок огрубіння і розширення міжчасточкових септ залози, розчленування часточок тяжами сполучної тканини з утворенням «помилкових часточок», перикапілярного склерозу острівців Лангерганса, потовщення капсули органу. Регенерація органу при періартеріальній невректомії загальної печінкової артерії спрямована у бік утворення ендокринної тканини, як і при моделюванні портальної гіпертензії, новоутворені острівці не мають складних корзинкових капілярних сплетень. Еволюція підшлункової залози в умовах надпечінкової портальної гіпертензії із наступною періартеріальною невректомією загальної печінкової артерії не носить специфічного характеру, і за якісними і кількісними морфологічними ознаками спрямована у бік втрати специфічної екскреторної і інкреторної функції, наростання фіброзу і склерозу органу.

ВИСНОВКИ

1. Різні форми портальної гіпертензії приводять до значних морфологічних ушкоджень в підшлунковій залозі, що протікає в одному напрямку і відрізняється лише більшою вираженістю змін при пресинусоїдальній формі. В терміни понад 30 діб експерименту зростають міжчасточковий і внутрішньочасточковий фіброз органу, дистрофія екзокринної паренхіми, в тому числі і острівців Лангерганса. Регенерація органу протікає у напрямі новоутворення ендокринної тканини з епітелію вставних проток залози, але вона є незавершеною і не забезпечує адекватної компенсації.

2. Морфо-функціональні зміни, що виникають в органах травної системи при портальній гіпертензії, більшою мірою залежать від терміну існування патології і меншою – від рівня портального тиску.

3. В ранні строки моделювання підпечінкової форми портальної гіпертензії в інтрамуральних нервових сплетеннях підшлункової залози виникають

реактивні зміни різного ступеня. В пізні строки нарастають деструктивні та компенсаторно пристосувальні зміни.

4. Накладання дистального спленоренального венозного шунта при портальній гіпертензії сприятливо позначається на структурі і функції підшлункової залози, її інтраорганных судинах і нервах, індукує розвиток компенсаторно-присосовних процесів в органі у функціонально вигідному напрямі.

5. Періартеріальна невректомія загальної печінкової артерії при портальній гіпертензії не дає істотного покращення стану підшлункової залози, в якій продовжується фіброз, збільшується питома частка сполучної тканини, прогресує склероз острівців, дистрофія панкреатитів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприймати-

ся таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адылова Г.С. Эмболизация селезеночной артерии при портальной гипертензии у детей [Текст] / Г.С. Адылова, Ш.Т. Салимов, С.П. Боровский // Хирургия. – 2000. – № 6. – С. 15-17.
2. Кондратюк В.А. Эндovasкулярная окклюзия ветвей чревного ствола в лечении осложненной портальной гипертензии [Текст] / В.А. Кондратюк // Клиническая хирургия. – 2007. – № 5/6. – С. 39.

Надійшла до редакції 02.12.15

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЕЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Кобзар О.Б., Дітковський А.П., Дорошенко С.В., Пархоменко М.В.,
Первак І.Л., Прокопец К.О., Хворостяная Т.Т.*

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Актуальность. Морфология поджелудочной железы при разных формах портальной гипертензии и при разных способах её экспериментальной хирургической коррекции является недостаточно изученной.

Цель: изучение морфологической основы компенсаторных процессов в поджелудочной железе при надпечёночной и внепечёночной формах портальной гипертензии и разных способов её хирургической коррекции.

Материалы и методы. У 30 свиней моделировали надпечёночную и внепечёночную портальную гипертензию: путем сужения лавсановой лигатурой на половину просвета наддиафрагмального отдела нижней полой вены (n=10), путем дозированного сужения воротной вены (n=10), лапаротомией (n=10). Использовали макроскопические, гистологические, гистохимические, ультрамикроскопические, морфометрические, статистические методы.

Результаты. Портальная гипертензия предопределяет в поджелудочной железе в ранние сроки (до 30-60 суток) преимущественно реактивно-деструктивные изменения, а в поздние сроки (до 360 суток) – компенсаторно-приспособительные изменения с тенденцией к атрофии и фиброзу. Морфо-функциональные изменения при портальной гипертензии в большей степени зависят от срока патологии и меньше – от уровня портального давления. Періартеріальна невректомія общей печёночной артерии при портальной гипертензии не даёт существенного улучшения состояния поджелудочной железы, в которой продолжается фиброз, увеличивается удельный вес соединительной ткани, прогрессирует склероз островков, дистрофия панкреатитив.

Выводы. Наложение дистального спленоренального венозного шунта при портальной гипертензии благоприятно сказывается на структуре и функции поджелудочной железы, её интраорганных сосудах и нервах, индуцирует развитие компенсаторно-приспособительных процессов в органе в функционально выгодном направлении.

Ключевые слова: портальная гипертензия, лечение, поджелудочная железа

THE MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE PANCREAS IN DIFFERENT FORMS OF PORTAL HYPERTENSION AND ITS SURGICAL CORRECTION DURING THE EXPERIMENT

Kobzar A., Ditkovsky A., Doroshenko S., Parkhomenko M., Pervak I., Prokopets K., Hvorostyana T.

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Actuality. The morphology of the pancreas in various forms of portal hypertension and different ways of its surgical correction hasn't been studied well.

Aim: to study the morphological basis of compensatory processes in the pancreas in posthepatic and extrahepatic forms of portal hypertension and various ways of its surgical correction.

Materials and methods. Post and extrahepatic portal hypertension has been modeled to strike 30 pigs narrowing half of the lumen of the suprarenic section of the inferior vena cava(n=10) by means of mylar suture, dosed constriction of portal vein (n=10) and laparotomy (n=10). Macroscopic, histological, histo-chemical, ultramicroscopic, morphometric and statistical techniques have been employed.

Results. Portal hypertension predetermines presumably reactive-destructive changes within the pancreas at early stages (up to 30-60 days) whereas at advanced stages (up to 360days); it predisposes compensatory-adaptive ones biased towards atrophy and fibrosis. Morphological and functional changes occurring in portal hypertension depend mostly on the pathology extent and less on the level of portal pressure. Periarterial neurectomy of the common hepatic artery performed in portal hypertension brings about no marked improvement into the state of the pancreas, where fibrosis is kept on, moreover the specific gravity of connective tissue becomes more massive, and islets sclerosis and pancreatic cells dystrophy grow progressively worse.

Conclusions. The distal splenorenal venous bypass application in portal hypertension produces a positive effect onto the structure and functions of the pancreas, its intraorganic vessels and nerves; it induces the development of compensatory-adaptive processes within the organ leading to the improvement of its functions.

Keywords: portal hypertension, treatment, pancreas.