

В. Е. Милуков, Х. М. Шарифова

ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ, ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА И ПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОЙ ОБТУРАЦИОННОЙ ТОНКОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

Кафедра анатомии человека (зав. — проф. В. Н. Николенко), ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет)

Цель — выявить закономерности морфофункциональных изменений в печени в динамике развития обтурационной острой тонкокишечной непроходимости (ОТКН).

Материал и методы. Исследование выполнено на 18 взрослых беспородных собаках обоего пола массой 17–20 кг, у которых моделировали низкую ОТКН. Все научные эксперименты проведены в соответствии с руководящими документами, руководством по уходу и использованию лабораторных животных Национального института здравоохранения (National Institute of Health — NIH, Бетесда, США) и «Правилами проведения работ с экспериментальными животными», одобрены комитетом по этике Главного военного клинического госпиталя имени академика Н. Н. Бурденко Министерства обороны РФ и локальным комитетом по этике Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. В гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином — эозином, оценивали изменение площади сосудистого русла печени, определяли уровень содержания гликогена в печени по результатам количественной оценки продуктов ШИК-реакции и уровень содержания суммарных и цитоплазматических нуклеопротеидов по Эйнарсону.

Результаты. С 3-х суток после формирования непроходимости отмечается уменьшение площади центральных вен в 3,15 раза по сравнению с нормой на фоне увеличения площади междольковых вен в 1,49 раза и междольковых артерий в 1,55 раза. Уровень гликогена и нуклеопротеидов на всех сроках эксперимента оставался сниженным.

Выводы. При формировании ОТКН уже с 3-х суток, несмотря на отсутствие манифестирующих клинических проявлений острой кишечной непроходимости, отмечается изменение организации гемодинамики, свидетельствующее о формировании анастомотического гемодинамического пути, минующего внутрипеченочный. Это является основой уменьшения детоксицирующей функции, сопровождается энергетической и белковосинтетической дисфункцией печени и морфофункциональной основой развития синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).

Ключевые слова: острая тонкокишечная непроходимость, энергетический обмен, пластические процессы, гемоциркуляторное русло печени

Введение. В современной хирургии острая тонкокишечная непроходимость (ОТКН) остается одним из наиболее грозных заболеваний, сопровождающихся перитонитом и развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), высоким уровнем летальности [6, 8]. В этой связи задача улучшения результатов лечения больных с острой кишечной непроходимостью (ОКН) является актуальной. ОКН составляет 1,2–14,2 % случаев от всех острых хирургических заболеваний органов брюшной полости [6, 8]. При осложнении ОТКН перитонитом летальность составляет 25–70 %, а в терминальной стадии перитонита при развитии токсико-септического шока и синдрома СПОН — достигает 100 % [2, 6–8].

В связи с анатомической организацией гемодинамики печень, которая по воротной вене принимает кровь от всех непарных органов брюш-

ной полости, при ОТКН оказывается первым органом-мишенью, на который приходится основной удар токсинемии в виде массивного поступления по воротной вене с кровью биологически активных веществ и токсических продуктов, образующихся в результате ишемии и/или некроза тканей патологически измененного участка тонкой кишки. Токсины оказывают прямое повреждающее действие на клетки печени, повреждают мембранные структуры гепатоцитов, нарушают процесс трансмембранного транспорта водорода и других субстратов, что, в свою очередь, приводит к дискоординации обменных процессов и в дальнейшем к гибели клетки. Итогом этого процесса является развитие печеночной недостаточности разной степени выраженности [1, 2, 4, 5, 9].

Сведения об авторах:

Милуков Владимир Ефимович (e-mail: Milyucov@mail.ru), Шарифова Хейля Муршуд кызы (e-mail: murshudova.kh@yandex.ru), кафедра анатомии человека, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), 103904, Москва, ул. Моховая, 11, стр. 10

В опубликованной за последнее десятилетие литературе, к сожалению, приводятся мало исследований, посвященных острой печеночной недостаточности при ОТКН. Очевидно, что динамика морфофункциональных преобразований в печени при неотложной хирургической патологии и, в частности, при развитии ОТКН мало исследована, что создает проблемы в обосновании патогенетического подхода к профилактике и лечению пациентов данной категории.

В связи с недостаточной эффективностью существующих методов лечения ОТКН, осложненной острой печеночной недостаточностью, сопровождающейся высокой смертностью, возникла необходимость проведения экспериментально-морфологического анализа характера и масштаба изменений в печени в динамике развития ОТКН.

Таким образом, целью данной работы явилось выявление закономерностей изменений морфофункциональной организации сосудистого русла и связь этих изменений с уровнем энергетического обмена и пластических процессов в печени в динамике развития ОТКН для определения границ морфофункциональных реакций органа в пределах нормы и перехода в патологию.

Изучить изменения в печени при ОТКН на клиническом материале, выполняя биопсию в динамике развития патологического процесса, не представляется возможным, поэтому основой данной работы стало экспериментальное моделирование заболевания.

Материал и методы. Объектом исследования служили собаки. При выборе объекта исследования руководствовались тем, что морфологическое строение и физиологические особенности печени собаки и человека наиболее близки между собой. Строение и функции пищеварительного тракта, основные источники кровообращения и пути оттока крови, строение артериального и венозного русла, а следовательно, и гемомикроциркуляторного русла органов пищеварительного тракта у собаки и человека сходны. Достаточно высокое положение в филогенетическом ряду собаки и человека обуславливает однотипность протекания реакций [3].

Все это позволяет с большой долей достоверности экстраполировать результаты экспериментального исследования на человека.

Исследование выполнено на 18 взрослых беспородных собаках обоего пола массой 17–20 кг. Экспериментальная часть проведена в соответствии с руководящими документами, такими как «Руководство по уходу и использованию лабораторных животных Национального института здравоохранения (National Institute of Health — НИИ, Бетесда, США)» и «Правила проведения работ с экспериментальными животными», одобрена комитетом по этике Главного военного клинического госпиталя имени академика Н. Н. Бурденко Министерства обороны РФ (№ 160 от 23.04.2014 г.), локальным комитетом по этике ПМГМУ им И. М. Сеченова (№ 01–12 от 02.11.2012 г.). На 2 собаках, служивших первым

контролем, изучено строение печени в норме. У животных 2-й группы (12 животных) выполнено моделирование низкой ОТКН на сроках наблюдения 1, 2, 3 и 6 сут. 3-ю, контрольную группу, составили 4 животных, у которых было изучено строение печени после лапаротомии без вмешательства на сосудах и органах брюшной полости через 1, 2, 3 и 6 сут. Сравнение результатов исследования во 2-й и 3-й группе позволило выявить изменения в печени, обусловленные именно ОТКН, но не являющиеся последствиями лапаротомии при моделировании заболевания.

Выбор сроков наблюдения основывается на особенностях клинических проявлений обтурационной ОТКН. Обтурация просвета тонкой кишки не происходит мгновенно: некоторое время после уменьшения диаметра просвета тонкой кишки пассаж кишечного содержимого по кишке возможен (в клинической практике такое состояние называют «частичной тонкокишечной непроходимостью»), брыжейка при обтурационной ОТКН в патологический процесс не вовлекается. Когда уменьшение просвета кишки достигает определенного критического уровня, происходит резкий спазм ее стенок с последующим проявлением характерных клинических симптомов ОКН.

Методы исследования включали: 1 — методики постановки экспериментов — моделирование ОТКН; 2 — методы исследования морфологии печени.

Низкую ОТКН моделировали наложением лигатуры капроновой нитью № 5 на тонкую кишку без сдавления брыжейки на 100 см проксимальнее илеоцекального перехода.

Методы исследования морфологии печени в условиях нормы и после моделирования ОТКН применяли одни и те же. В гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином — эозином, оценивали изменение площади отделов гемососудистого бассейна (междольковых артерий, междольковых вен, центральных вен) на квадрате площадью $600 \times 10^3 \text{ мкм}^2$. Содержание гликогена в печени определяли по результатам количественной оценки продуктов ШИК-реакции, уровень содержания суммарных и цитоплазматических нуклеопротеидов (НП) — по Эйнарсону для оценки уровня пластических процессов в центральных и периферических отделах долек.

Морфометрию производили с помощью программы Adobe Photoshop CS3 Extended RUS, ImagePro, Image 3.0. Статистическую обработку результатов проводили методами вариационной статистики в программах Statistica 6.0. (StatSoft Inc., США), AtteStat. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (95 % точности).

Результаты исследования. Через 1 сут после моделирования обтурационной ОТКН при сравнении с нормой статистически незначимо увеличивалась площадь междольковых артерий в 1,18 раза, междольковых вен — в 1,19 раза (рис. 1, а, б).

Площадь центральных вен на данном сроке эксперимента при сравнении с нормой статистически незначимо уменьшалась в 1,17 раза (см. рис. 1, в).

Общая площадь сосудов статистически незначимо уменьшалась по сравнению с нормой в 1,11 раза (см. рис. 1, г).

На этом же сроке эксперимента выявлено максимальное уменьшение уровня гликогена в гепато-

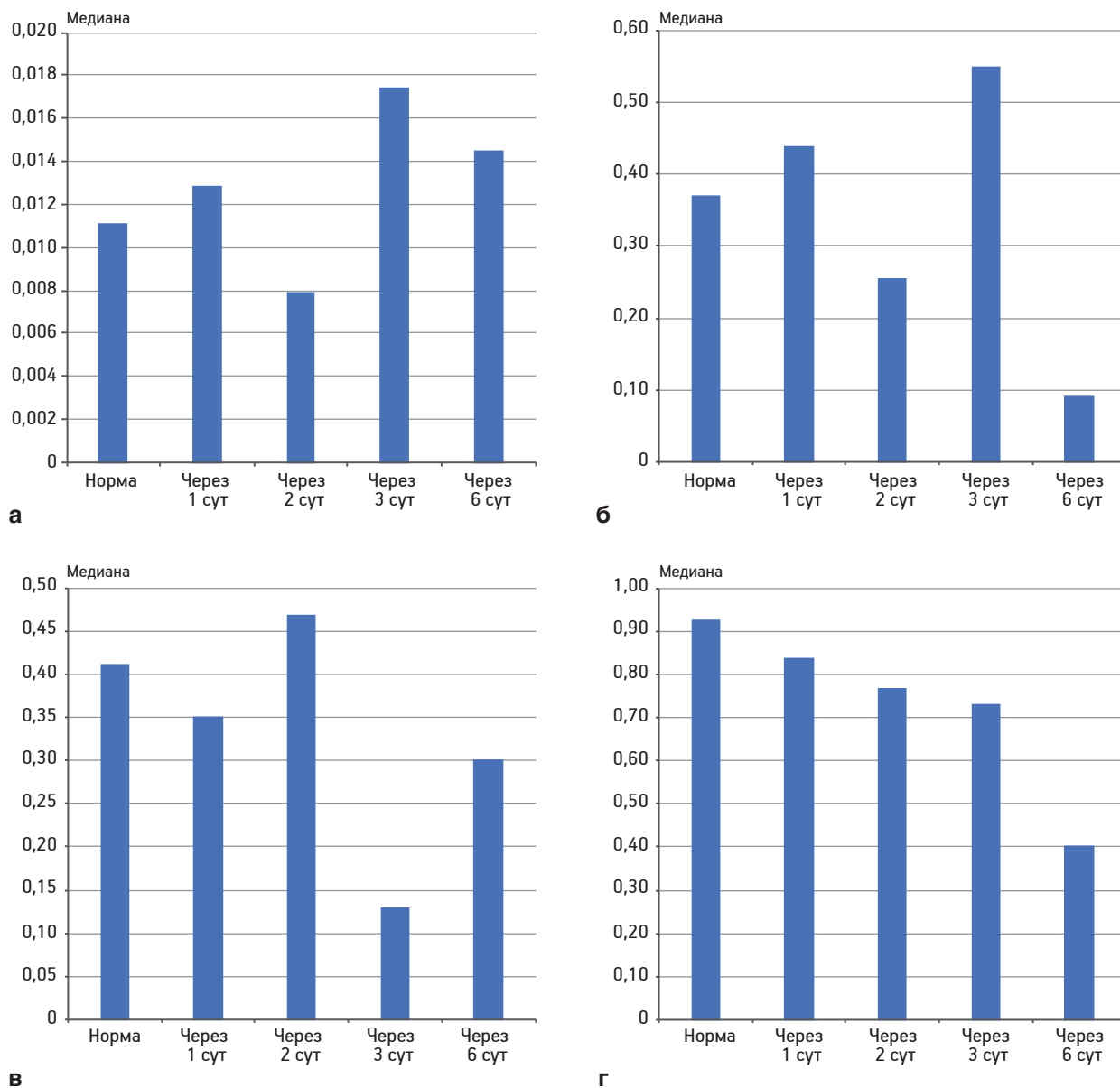


Рис. 1. Показатели площади междольковых артерий (а), междольковых вен (б), центральных вен (в) и общей площади сосудистого русла (г) на единице площади $600 \times 10^3 \mu\text{m}^2$ при острой обтурационной тонкокишечной непроходимости

цитах как в центральных, так и в периферических отделах долек (рис. 2, а, б). В центральных отделах печеночных долек отмечается статистически значимое резкое уменьшение уровня гликогена в 25,39 раза по сравнению с нормой. В периферических отделах долек также отмечается статистически значимое резкое уменьшение уровня гликогена в 22,75 раза по сравнению с нормой.

Через 1 сут после формирования обтурационной ОТКН наблюдалось снижение содержания суммарных нуклеопротеидов как в центральных отделах долек в 2,1 раза, так и в периферических отделах долек в 3,42 раза (рис. 3, а, б), а также статистически значимое уменьшение уровня содержания нуклеопротеидов в цитоплаз-

ме как в центральных отделах долек в 2,65 раза, так и в периферических отделах долек в 7,04 раза (см. рис. 3, в, г).

Через 2 сут после моделирования обтурационной ОТКН статистически значимо по сравнению с нормой уменьшается площадь междольковых артерий в 1,38 раза и междольковых вен в 1,48 раза (см. рис. 1, а, б). На этом же сроке эксперимента площадь центральных вен статистически незначимо увеличивается по сравнению с нормой в 1,15 раза (см. рис. 1, в). При этом общая площадь сосудов уменьшается в 1,21 раза по сравнению с нормой.

Через 2 сут от начала эксперимента изменение организации кровообращения приводит к умень-

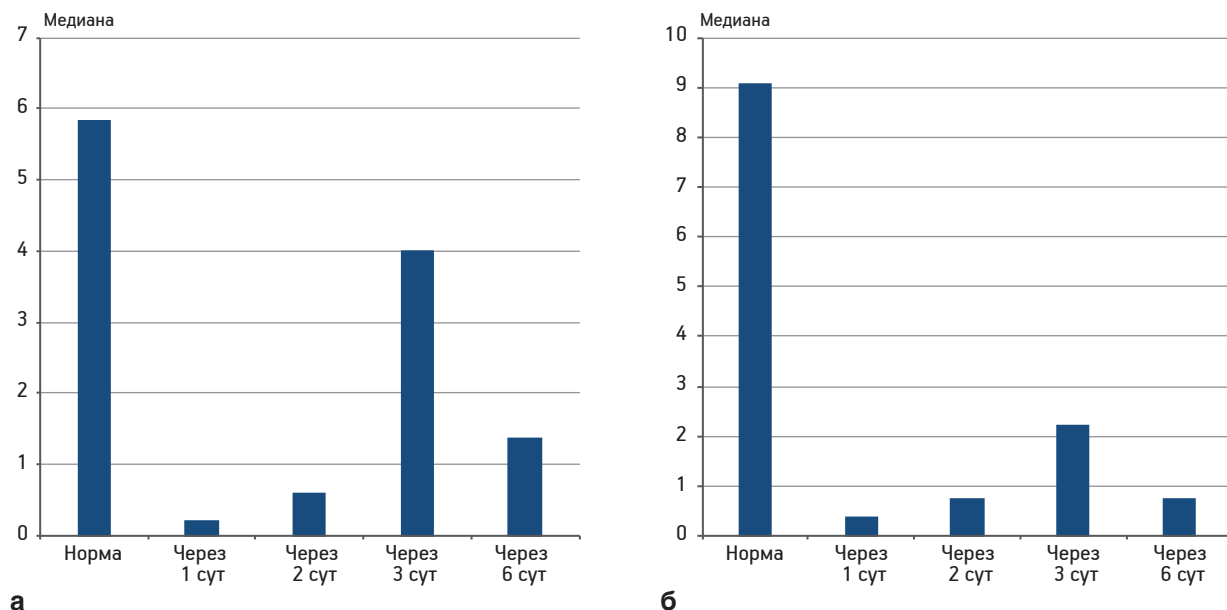


Рис. 2. Показатели площади гликогена на единице площади 7500 мкм² при острой обтурационной тонкокишечной непроходимости в центральных (а) и периферических (б) отделах долек печени

шению содержания гликогена в ткани печени, наблюдается статистически значимое уменьшение уровня гликогена в центральных отделах долек в 9,57 раза (см. рис. 2, а), в периферических отделах долек — в 11,82 раза (см. рис. 2, б) по сравнению с нормой.

Через 2 сут от начала эксперимента наблюдается статистически значимое снижение уровня содержания суммарных нуклеопротеидов в центральных отделах долек в 1,76 раза по сравнению с нормой (см. рис. 3, а). В периферических отделах долек по сравнению с нормой статистически значимых изменений в уровне содержания суммарных нуклеопротеидов не выявлено (см. рис. 3, б).

На этом сроке эксперимента статистически значимых изменений уровня содержания нуклеопротеидов цитоплазмы в гепатоцитах центральных и периферических отделов долек по сравнению с нормой не обнаружено (см. рис. 3 в, г).

Через 3 сут от начала эксперимента площади междольковых артерий и междольковых вен статистически значимо увеличиваются в 1,55 и 1,49 раза соответственно по сравнению с нормой (см. рис. 1, а, б). Площадь центральных вен при этом статистически значимо резко уменьшается по сравнению с нормой в 3,15 раза (см. рис. 1, в). Общая площадь сосудов через 3 сут после формирования обтурационной ОТКН по сравнению с нормой уменьшается в 1,27 раза (см. рис. 1, г).

Уровень содержания гликогена в этот срок эксперимента уменьшается в центральных отделах печеночных долек в 1,46 раза, в периферических отделах долек — в 4,08 раза (см. рис. 2, а, б) по сравнению с нормой.

Через 3 сут от начала эксперимента по сравнению с нормой статистически значимых изменений в уровне содержания суммарных и цитоплазматических НП в центральных отделах долек не наблюдается (см. рис. 3, а, в). В периферических отделах долек по сравнению с нормой отмечено статистически значимое снижение уровня содержания суммарных НП в 1,29 раза (см. рис. 3, б), цитоплазматических НП — в 2,08 раза (см. рис. 3, г).

Через 6 сут после формирования обтурационной ОТКН наблюдается статистически значимое увеличение площади междольковых артерий в 1,27 раза по сравнению с нормой (см. рис. 1, а). Максимальное статистически значимое уменьшение площади междольковых вен по сравнению с нормой возникает на этом сроке эксперимента в 4,11 раза (см. рис. 1, б). Площадь центральных вен при этом статистически значимо уменьшается по сравнению с нормой в 1,37 раза (см. рис. 1, в), а общая площадь сосудов — в 2,32 раза (см. рис. 1, г) по сравнению с нормой.

На этом сроке эксперимента наблюдается статистически значимое уменьшение уровня гликогена в центральных отделах долек в 4,26 раза (см. рис. 2, а), в периферических отделах — в 11,97 раза (см. рис. 2, б) по сравнению с нормой.

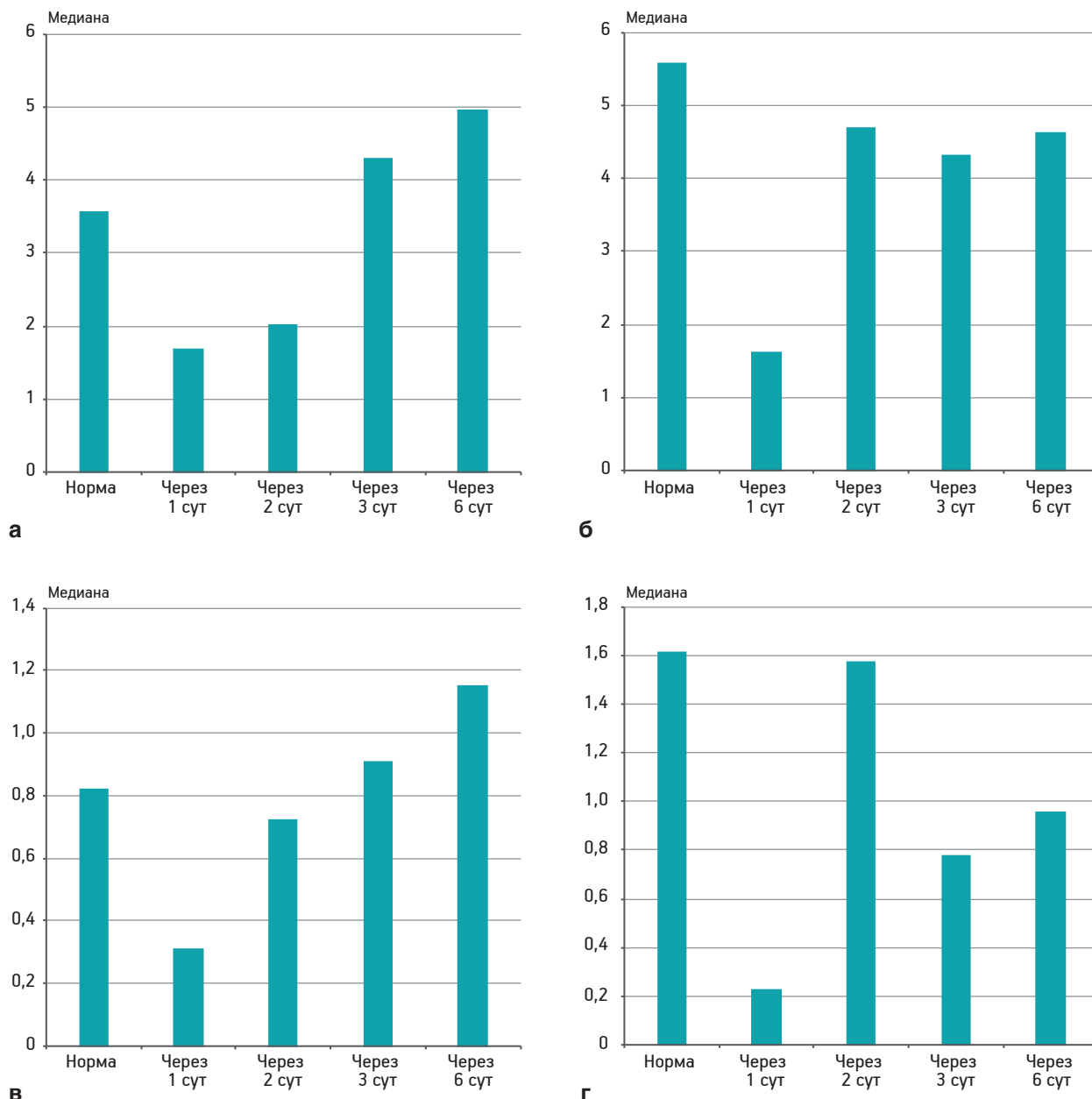


Рис. 3. Показатели площади суммарных (а, б) цитоплазматических (в, г) нуклеопротеидов на единице площади 7500 мкм^2 при острой обтурационной тонкокишечной непроходимости в центральных (а, в) и периферических (б, г) отделах долек печени

Через 6 сут после формирования обтурационной ОТКН наблюдается статистически значимое повышение уровня содержания суммарных НП в центральных отделах долек по сравнению с нормой в 1,40 раза (см. рис. 3, а). В периферических отделах долек по сравнению с нормой наблюдается статистически значимое снижение уровня содержания суммарных НП в 1,20 раза (см. рис. 3, б). Статистически значимых изменений уровня содержания нуклеопротеидов цитоплазмы центральных и периферических отделов долек на этом сроке эксперимента по сравнению с нормой не наблюдали (см. рис. 3, в, г).

Обсуждение полученных данных. При обтурационной ОТКН повышение внутрипросветного — в тонкой кишке, и внутрибрюшного давления (компаратмент-синдром) приводит к сдавлению сначала внутрисстеночных вен тонкой кишки с сохранением притока крови по артериальным сосудам и последующим нарушением барьерной функции стенки тонкой кишки, развитием токсинемии, которая приводит к поражению как самого органа, так и его гемоциркуляторной системы, а также — к нарушению гемодинамики центрального генеза [6, 8].

Через 2 сут от начала эксперимента при моделировании обтурационной ОТКН наблюдается снижение притока крови по системе воротной вены и междольковым артериям свидетельствует об ишемии органа. Увеличение площади центральных вен, учитывая снижение притока крови по артериальному звену гемоциркуляторного русла и воротной вены, может свидетельствовать о гипертензии в забрюшинном клетчаточном пространстве, сдавлении нижней полой вены и, следовательно, гипертензии в бассейне сосудов нижней полой вены из-за присоединения компартмент-синдрома — повышения внутрибрюшного давления.

Через 3 сут от начала эксперимента при моделировании обтурационной ОТКН отмечается значительное уменьшение кровотока по системе нижней полой вены. По нашему мнению, резкое уменьшение площади центральных вен на фоне вазодилатации междольковых артерий и вен является следствием раскрытия не функционирующих в норме внеорганных (гепатофугальных) портосистемных анастомозов и изменения направленности оттока крови из системы воротной вены. Этот механизм перераспределения гемоциркуляции также может быть результатом развивающегося при ОТКН компартмент-синдрома (синдрома интраабдоминальной гипертензии) с гипертензией в системе нижней полой вены [6, 8]. В связи с тем, что данный механизм перераспределения кровотока уменьшает возможности выполнения детоксицирующей функции печенью, он обеспечивает генерализацию поступления токсических веществ к другим органам и системам, чем создаются условия для развития СПОН, а вазодилатация артериального и венозного коллектора, более вероятно, обусловлена токсическим поражением центрального регуляторного сосудистого механизма.

Через 6 сут после формирования обтурационной ОТКН наблюдается значительное уменьшение притока крови по системе воротной вены. Учитывая то, что именно по системе воротной вены поступает около 90% крови в печень [1, 2, 4], значительное уменьшение кровотока по этой системе говорит о прогрессирующей ишемии печени с последующим нарушением ее функций.

Уровень гликогена при формировании обтурационной ОТКН на всех сроках эксперимента оставался значительно сниженным, что свидетельствует о выраженном нарушении энергетического обмена в печени.

При формировании обтурационной ОТКН отмечается снижение уровня содержания как

суммарных НП, так и цитоплазматических НП (в центральных и периферических отделах долек).

Заключение. При формировании обтурационной ОТКН, несмотря на отсутствие манифестирующих клинических проявлений острой кишечной непроходимости, уже с 3-х суток отмечается, на основе изменения организации гемодинамики, выраженное нарушение энергетического обмена и пластических процессов в печени, что создает морфофункциональную основу для развития СПОН.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. Е. М.

Сбор и обработка материала: В. Е. М., Х. М. Ш.

Статистическая обработка данных: Х. М. Ш.

Анализ и интерпретация данных: В. Е. М., Х. М. Ш.

Написание и редактирование текста: В. Е. М., Х. М. Ш.

Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кутепов Д.Е. Использование экстракорпоральных методов лечения печеночной недостаточности // Казанский медицинский журнал. 2014. Т. 95, № 1. С. 75–79 [Kutepov D.E. Extracorporeal methods for liver failure treatment // Kazanski meditsinskii zhurnal. 2014. Vol. 95, № 1. P. 75–79. In Russ.].
2. Плеханов А.Н. Некоторые аспекты лечения острой печеночной недостаточности // Клиническая медицина. 2013. Т. 91, № 9. С. 16–21 [Plekhanov A.N. Certain aspects of therapy of acute hepatic insufficiency // Klinicheskaya meditsina. 2013. Vol. 91, № 9. P. 16–21. In Russ.].
3. Чадаев В.Е. Этические принципы при работе с лабораторными животными // Вестник проблем биологии и медицины. 2012. Т. 1, № 2. С. 113–115 [Chadaye V.Ye. Ethical principles when working with laboratory animals // Vestnik problem biologii i meditsiny. 2012. Vol. 1, № 2. P. 113–115. In Russ.].
4. Cerniy V., Turek Z., Parizkova R. In situ assessment of the liver microcirculation in mechanically ventilated rats using side-stream dark-field imaging // Physiol. Res. 2009, Vol. 58, № 1. P. 49–55.
5. Maronne G., Shah V.H., Gracia-Sancho J. Sinusoidal communication in liver fibrosis and regeneration // J. Hepat. 2016. Vol. 65, № 3. P. 608–617.
6. Miller G., Boman J., Shrier I., Gordon P.H. Etiology of small bowel obstruction // Am. J. Surg. 2000. Vol. 180, № 1. P. 33–36.
7. Sakamoto S. Involvement of Kupffer cells in the interaction between neutrophils and sinusoidal endothelial cells in rats // Shock. 2002. Vol. 18, № 2. P. 152–157.
8. Samell S., Keesel M. et al. Microscopy of bacterial translocation during small bowel obstruction and ischemia in vivo — a new animal model // BMC Surg. 2002. Vol. 2. P. 39–44.
9. Wohlleber D., Knolle P.A. The role of liver sinusoidal cells in local hepatic immune surveillance // Clin. Transl. Immunology. 2016. Vol. 5, № 12. P. e117.

Поступила в редакцию 02.06.2018

Получена после доработки 29.10.2019

CHANGES IN HEMODYNAMICS, ENERGY METABOLISM AND PLASTIC PROCESSES IN THE LIVER IN ACUTE SMALL BOWEL OBSTRUCTION CAUSED BY OBTURATION

V. Ye. Milyukov, H. M. Sharifova

Objective — to reveal the patterns of morpho-functional changes in the liver in the dynamics of the development of acute small bowel obstruction (ASBO) caused by obturation.

Material and methods. The study was performed on 18 adult mongrel dogs of both sexes weighing 17–20 kg, in which low small bowel obstruction was modeled. All scientific experiments were conducted in accordance with the guidance documents, guidelines for the care and use of laboratory animals of the National Institute of Health (National Institute of Health — NIH, Bethesda, USA) and the «Rules for working with experimental animals», approved by the Ethics Committee for Federal State Institution «Main Military Clinical Hospital named after Academician N. N. Burdenko» of the Ministry of Defense of the Russian Federation and the local ethics committee of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. On histological sections stained with hematoxylin and eosin, the change in the area of the vascular bed of the liver was evaluated, the gly-

cogen content in the liver was determined by a quantitative evaluation of the products of the Schick reaction and the level of total and cytoplasmic nucleoprotein according to Einarsson.

Results. From the 3rd day after the formation of an obstruction, the central venous area decreased by 3.15 times compared with the norm, and the area of interlobular veins and arteries increased by 1.49 times and 1.55 times, respectively. The level of glycogen and nucleoproteins remained reduced throughout the experiment.

Conclusions. In the formation of obturational ASBO, despite the absence of its clinical manifestations, a change in the organization of hemodynamics was noted since the 3rd day of the operation. It indicated the formation of the anastomotic hemodynamic pathway, bypassing the liver, which is the basis for reducing the detoxification function of the liver. It was also accompanied by energy and protein-synthetic liver dysfunction, which is the morpho-functional basis for the development of multiple organ dysfunction syndrome (MODS).

Key words: *acute small bowel obstruction, energy metabolism, plastic processes, hemocirculatory bed of liver*

Department of Human Anatomy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 11–10 Mokhovaya St., Moscow 103904