

Тамм Т.И., Зулфигаров И.Г., Мамонтов И.Н., Крамаренко К.А., Захарчук А.П., Решетняк О.М., Устинов А.Т.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

Tamm T., Zulfiharov I., Mamontov I., Kramarenko K., Zakharchuk O., Reshetniak O., Ustinov A.
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Особенности гистоструктуры печени и холедоха при частично восстановленном желчетоке

Peculiarities of Liver Histostructure and Choledochous Duct in Partially Restored Bile Duct

Резюме

Введение. Состояние гистоструктуры печени при полной непроходимости желчных путей достаточно полно отражено в литературе. За последние десятилетия нами не найдено публикаций, посвященных изучению динамики гистологической структуры печени и стенки холедоха при частично восстановленном токе желчи, но неустраненной причине холестаза.

Цель. Определить в эксперименте динамику гистологической структуры печени и стенки холедоха при восстановленном токе желчи, но неустраненной причине полной обструкции.

Материалы и методы. Моделирование было выполнено на 29 крысах линии Вистар путем выделения холедоха и его перевязки без пересечения. Животных выводили из эксперимента на 3, 7, 14, 21 и 35-е сутки, когда производили забор биоптатов печени и холедоха для изучения их гистологической структуры.

Результаты. На 3-и сутки отмечены процессы деструкции гепатоцитов, одновременно с этим наблюдалась начинающаяся пролиферация желчных протоков. На 7-е сутки в 12-перстной кишке у части животных обнаружена желчь, а в печени отмечено уменьшение острого воспаления в виде снижения полнокровия сосудов и лейкоцитарной инфильтрации, а также появились признаки новообразованных желчных протоков. Процессы более полной реканализации желчных путей с восстановлением пассажа желчи начинаются с 14-х суток. На 35-е сутки у 2/3 животных восстанавливался пассаж желчи, что подтверждено ее наличием в 12-перстной кишке. В печени с 14-х по 28-е сутки стихали процессы воспаления и формировалась дольковая архитектоника с невыраженными процессами фиброза. Наиболее ярко это было представлено на 35-е сутки исследования. Одновременно с этим в стенке холедоха начиная с 3-х суток выше лигатуры отмечены морфологические изменения в виде острого катарального воспаления с переходом во флегмонозное. На фоне процессов воспаления в стенке холедоха происходят процессы восстановления желчетока за счет появления вновь образованных желчных протоков. К 35-м суткам у животных с наличием желчи в 12-перстной кишке выявлена правильная дольковая архитектоника в структуре печени с невыраженным процессом фиброза. В стенке холедоха, расположенного выше места препятствия, в эти сроки на фоне уменьшения воспаления и слабого фиброза выявлено множество новообразованных желчных протоков.



Выводы. При полной обструкции желчных путей в эксперименте в печеночной дольке происходят некротические изменения, которые регрессируют по мере устранения холестаза. Восстановление тока желчи при неустраненной причине ведет к нормализации гистологической структуры печени. В стенке холедоха при полной его обструкции развивается катаральное с переходом в флегмонозное воспаление. С течением времени у животных происходит реканализация холедоха за счет вновь образованных желчных ходов в его стенке.

Ключевые слова: экспериментальная механическая желтуха, полный и частичный холестаз, гистологическая структура печени и холедоха.

Abstract

Introduction. The state of the histostructure of the liver with complete obstruction of the biliary tract is fully reflected in the literature. Over the past decades, we have not found publications devoted to the study of the dynamics of the histological structure of the liver and the wall of the common bile duct with partially restored bile flow, but the cause of cholestasis has not been eliminated.

Purpose. To determine in an experiment the dynamics of the histological structure of the liver and the wall of the common bile duct with a restored bile flow, but not eliminated the cause of complete obstruction.

Materials and methods. Modeling was performed on 29 Wistar rats by isolating the choledochous duct and ligating it without crossing it. The animals were taken out of the experiment on days 3, 7, 14, 21 and 35, when biopsies of the liver and common bile duct were taken to study their histological structure.

Results. On the 3rd day, the processes of destruction of hepatocytes were noted, at the same time, the beginning proliferation of the bile ducts was observed. On the 7th day, bile was found in the duodenum 12 in some animals, and a decrease in acute inflammation in the form of a decrease in vascular congestion and leukocyte infiltration was noted in the liver, as well as signs of newly formed bile ducts. The processes of a more complete recanalization of the biliary tract with the restoration of the passage of bile begin from 14 days. On the 35th day, bile passage was restored in 2/3 of the animals, which was confirmed by its presence in the duodenum 12. In the liver from 14 to 28 days, inflammation processes subsided and lobular architectonics with unexpressed fibrosis processes were formed. This was most vividly presented on the 35th day of the study. At the same time, in the wall of the common bile duct, starting from 3 days above the ligature, morphological changes were noted in the form of acute catarrhal inflammation with a transition to phlegmonous. Against the background of the processes of inflammation in the wall of the common bile duct, the processes of restoration of the bile duct occur due to the appearance of the newly formed bile ducts. By the 35th day, animals with bile in the duodenum 12 showed the correct lobular architectonics in the structure of the liver with an unexpressed process of fibrosis. In the wall of the common bile duct, located above the place of the obstacle, during these periods, against the background of a decrease in inflammation and weak fibrosis, a lot of newly formed bile ducts were revealed.

Conclusions. With complete obstruction of the biliary tract in the experiment, necrotic changes occur in the hepatic lobule, which regress as cholestasis is eliminated. Restoration of bile flow with an unresolved cause leads to the normalization of the histological structure of the liver. In the wall of the common bile duct, with its complete obstruction, catarrhal develops with a transition to phlegmonous inflammation. With the passage of time in animals, the common bile duct is recanalized due to the newly formed bile ducts in its wall.

Keywords: experimental obstructive jaundice, complete and partial cholestasis, histological structure of the liver and choledochous duct.

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время опубликовано достаточное количество исследований в эксперименте и в клинике, посвященных изучению состояния структуры и функции печени при механической желтухе с полной обструкцией внепеченочных желчных путей [1, 6, 8, 9].

За последние 10 лет в литературе имеются единичные сообщения, посвященные изучению гистологической структуры печени при частичной непроходимости холедоха [5, 7]. В доступной отечественной и зарубежной литературе мы не встретили исследований, посвященных состоянию структуры печени и холедоха при восстановленной проходимости желчных путей после полной его обструкции.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте определить динамику гистоструктуры печени и стенки холедоха при восстановленном токе желчи после полной билиарной обструкции.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение динамики гистологической структуры печени и стенки холедоха при частично восстановленном токе желчи было проведено на оригинальной модели (патент № 135752 от 10.07.2019). С этой целью использовали 29 крыс (самцов) линии Вистар массой 270–310 г. Необходимостью создания оригинальной модели послужило отсутствие в литературе данных о состоянии печени и холедоха при полной его обструкции с последующей его динамикой в результате восстановления пассажа желчи, когда причина обструкции не удалена.

Операцию выполнили в условиях операционной с соблюдением правил асептики и антисептики. Под общим обезболиванием была проведена лапаротомия, выделен холедох и перевязан капроновой нитью (4/0) без пересечения. Рану послойно наглухо ушили.

Контролем служили 6 неоперированных крыс и 6 ложнооперированных животных, которым выполняли только лапаротомию без перевязки холедоха. Животных выводили из эксперимента через 3, 7, 14, 21 и 35 суток. В эти сроки производили забор биоптатов печени и холедоха для изучения их гистологической структуры.

При работе с экспериментальными животными руководствовались требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986), законом Украины (1996), руководством ICH GCP (2008).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Восстановление пассажа желчи определяли по ее наличию в просвете 12-перстной кишки в сроки выведения животных из эксперимента. На 35-е сутки только у 1 животного отсутствовала желчь в просвете кишки. В ходе эксперимента погибли 4 животных (13,8%). Динамику гистоструктуры печени и морфологических изменений в стенке холедоха начинали изучать спустя 3 суток после формирования полной обструкции внепеченочных желчных путей. На 3-и сутки в печени обнаружены явления некроза и воспалительной реакции, которые протекали наряду



с развивающимися процессами пролиферации желчных протоков. Одновременно прослеживались начальный фиброз, лимфоцитарная инфильтрация и гиперплазии гепатоцитов. Сосуды портальных трактов и центральные вены были полнокровными, с явлениями лейкостазов. Во всех случаях имелись очаговые литические некрозы групп гепатоцитов и «билиарные инфаркты», которые были представлены некротическими очагами, окрашенными бурым пигментом желчи. Очаги некрозов успевали подвергнуться патоморфозу и были представлены эозинофильными гомогенными массами. Воспалительная реакция состояла из лимфоцитарных и макрофагальных элементов.

Полный холестаз проявлялся значительным увеличением числа и площади желчных протоков, которые в основном были крупными, расширенными, имели округлую форму. В эти сроки вокруг новообразованных желчных протоков проявился фиброз в виде тонких коллагеновых волокон, что соответствовало 0-й или 1-й стадии фиброзирования (рис. 1).

В стенке холедоха в эти сроки обнаружена острая воспалительная реакция в виде катарального и флегмонозного холедохита. Помимо воспалительного процесса, отмечались процессы пролиферации эпителия и стромы с образованием большего числа новых желез с гиперплазией холангиоцитов, укрупнением и гиперхромностью ядер, высокой митотической активностью (рис. 2).

На 7-е сутки в 75% случаев присутствовали гепатоцеллюлярные некрозы в виде единичных мелких очагов с обилием мононуклеарных элементов. Картина острой воспалительной реакции снижалась, а на первый план выходили процессы пролиферации желчных протоков. Фиброз сопровождался новообразованием желчных протоков с формированием редких порто-портальных септ (рис. 3).

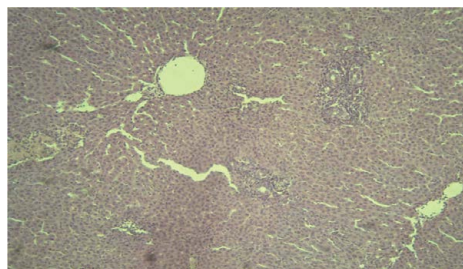


Рис. 1. Печень на 3-и сутки холестаза: слева очаг некроза, по центру и справа два расширенных портальных тракта с выраженной пролиферацией желчных протоков. Центральные вены и синусоиды центральных отделов долек расширены. Окр. Г + Э, ув. $\times 100$

Fig. 1. Liver on the 3rd day of cholestasis: on the left is a focus of necrosis, in the center and on the right are two dilated portal tracts with pronounced proliferation of the bile ducts. The central veins and sinusoids of the central sections of the lobules are dilated. Hematoxylin and eosin stain. $\times 100$

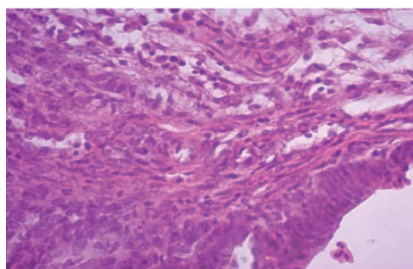


Рис. 2. Стенка холедоха на 3-и сутки: острый катаральный холедохит с тенденцией к флегмонозному; воспалительный инфильтрат, представленный нейтрофильными лейкоцитами, плазматическими клетками и лимфоцитами

Fig. 2. Wall of the common bile duct on the 3rd day: acute catarrhal cholecystitis with a tendency to phlegmonous; inflammatory infiltrate, presented by neutrophilic leukocytes, plasma cells and lymphocytes

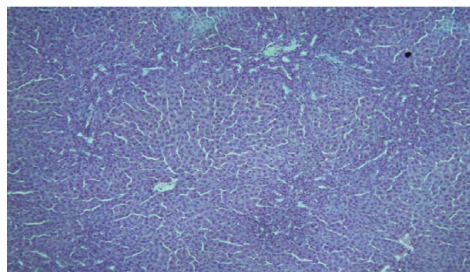


Рис. 3. Печень на 7-е сутки холестаза: расширение портальных зон с пролиферацией холангиоцитов и хорошо сформированных желчных протоков. Фиброз в зонах пролиферации протоков с порто-портальными септами. Окр. Г + Э, ув. $\times 100$

Fig. 3. Liver on day 7 of cholestasis: expansion of the portal zones with proliferation of cholangiocytes and well-formed bile ducts. Fibrosis in zones of proliferation of ducts with port-portal septa. Hematoxylin and eosin stain. $\times 100$

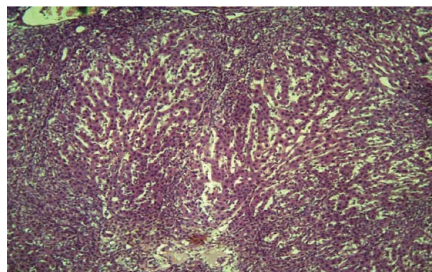


Рис. 4. Печень на 14-е сутки холестаза: вытеснение паренхимы долек пролиферирующими холангиоцитами без формирования железистых просветов; стромальные элементы распространяются в паренхиму долек, местами с полным их замещением. Окр. Г + Э, ув. $\times 100$

Fig. 4. Liver on the 14th day of cholestasis: displacement of the parenchyma of the lobules by proliferating cholangiocytes without the formation of glandular lumens; stromal elements spread into the parenchyma of the lobules, in places with their complete replacement. Hematoxylin and eosin stain. $\times 100$

В стенке холедоха, которая была утолщена, с новообразованными коллагеновыми волокнами часто отмечались явления пролиферации желчных протоков на фоне острого флегмонозного воспаления.

На 14-е сутки эксперимента у животных сохранялась желтушная окраска слизистых и внутренних органов. Также отмечено расширение холедоха выше лигатуры, но в 12-перстной кишке обнаружено наличие желчи. В биоптатах печени в эти сроки в 2 случаях обнаружено нарушение правильной гистологической структуры печени за счет выраженного мостовидного фиброза с образованием редких ложных долек, что соответствовало 4–5-й стадии фиброзирования. Сохранившиеся дольки имели «изъеденный» вид за счет замещения гепатоцитов холангиоцитами и их предшественниками. Новообразованные желчные протоки преимущественно были без сформированных просветов (рис. 4).

В стенке холедоха в эти сроки гистологически обнаружены признаки подострого холедохита. Фибропластическая реакция была умеренная, в виде утолщения стенки холедоха, в которой располагалось большое число мелких новообразованных желез, свидетельствующих о процессах реканализации (рис. 5).

На 21-е сутки у животных, у которых была обнаружена желчь в 12-перстной кишке, что являлось признаком восстановленного желчетока, обнаружено восстановление дольковой архитектоники в гистоструктуре печени. Желчные протоки были несколько расширены, при этом их число незначительно превышало норму. Фиброз в этих случаях был слабым в некоторых портальных зонах или отсутствовал.

В биоптатах холедоха в одних случаях выявлено умеренное утолщение стенки со слабым фиброзом, подострым воспалительным процессом. В других случаях обнаружен выраженный фиброз стенки холедоха с явлением флегмонозного воспаления и пролиферацией желчных протоков различной степени выраженности (рис. 6).

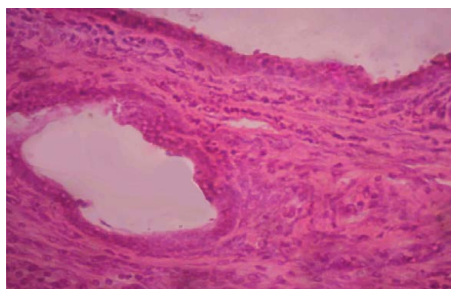


Рис. 5. Стенки холедоха на 14-е сутки: острый флегмонозный холедохит на фоне фиброза, пролиферации фибробластов. Признаки реканализации холедоха. Окраска Г + Э, ув. ×400

Fig. 5. Walls of the choledochus. Day 14: acute phlegmonous cholecystitis against the background of fibrosis, proliferation of fibroblasts. Signs of recanalization of the choledochous duct. Hematoxylin and eosin stain. ×400

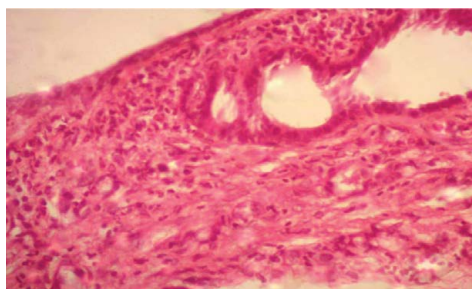


Рис. 6. Стенка холедоха на 21-е сутки: утолщение стенки за счет фиброза, признаки гнойного воспаления и реканализации холедоха. Окр. Г + Э, ув. ×100

Fig. 6. Wall of the common bile duct 21 days: thickening of the wall due to fibrosis, signs of purulent inflammation and recanalization of the choledochous duct. Hematoxylin and eosin stain. ×100

На 28-е сутки в гистологической структуре печени и стенке холедоха отмечены идентичные 21-м суткам изменения.

На 35-е сутки у животных с отсутствием внешних признаков желтухи обнаружено расширение холедоха выше лигатуры, но при этом в 12-перстной кишке присутствовала желчь. Наличие желчи в кишке было признаком полного восстановления желчотока, а в биоптатах печени отмечено восстановление нормальной гистоструктуры печени (рис. 7).

В холедохе на 35-е сутки наблюдалось умеренное утолщение стенки со слабым фиброзом, подострым слабым воспалительным процессом и наличием новообразованных желчных протоков стенки (рис. 8).

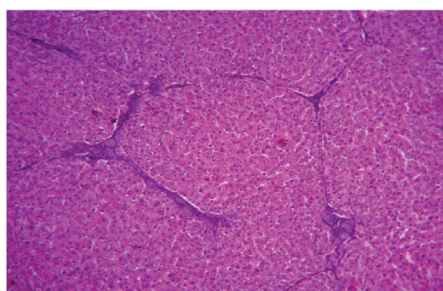


Рис. 7. Гистологическая структура печени на 35-е сутки: дольковая структура печени сохранена. Портальные зоны несколько расширены, содержат желчные протоки. Окр. Г + Э, ув. ×100

Fig. 7. The histological structure of the liver on the 35th day: the lobular structure of the liver is preserved. The portal zones are somewhat enlarged, contain the bile ducts. Hematoxylin and eosin stain. ×100

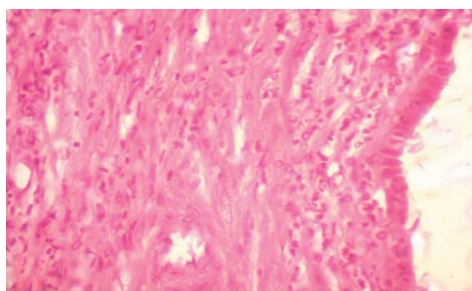


Рис. 8. Холедох на 35-е сутки: стенка утолщена, строма рыхлая, инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами. Окр. Г + Э, ув. ×400

Fig. 8. Choledochous duct on the 35th day: the wall is thickened, the stroma is loose, infiltrated with neutrophilic leukocytes. Hematoxylin and eosin stain. ×400

При полной обструкции желчных путей неопухолевого генеза у части животных со временем возможна их реканализация даже при неустраненной причине обструкции желчи.

Результаты эксперимента показали, что при полной обструкции внепеченочных желчных протоков в течение 7 суток погибли 2 животных. В печени уже на 3-и сутки холестаза происходят процессы деструкции гепатоцитов, которые проявляются полнокровием сосудов с их лейкоцитарной инфильтрацией и очагами гепатоцеллюлярных некрозов. Одновременно с этим наблюдается пролиферация желчных протоков.

В стенке холедоха в эти сроки по данным гистологического исследования выше места обструкции происходит острое катаральное воспаление с переходом во флегмонозную форму.

В сроки от 7 до 14 суток в одних случаях признаки острого воспаления стихали, а в других сохранялись отек, полнокровие сосудов и лейкоцитарная инфильтрация. Одновременно отмечаются признаки появления новообразованных желчных протоков.

В стенке холедоха в это время происходят явления подострого холедохита с утолщением стенки холедоха, в которой располагалось большое количество мелких новообразованных желез, свидетельствующих о процессах реканализации.

Процессы более полной реканализации желчных путей с восстановлением пассажа желчи по данным гистологического исследования начинаются с 14-х суток и достигают своего максимума на 35-е сутки. Там, где происходит более полное восстановление пассажа желчи (35-е сутки), в печени появляется правильная дольковая архитектура с невыраженными процессами фиброза.

Одновременно с этим в стенке холедоха продолжают морфологические изменения. Острое катаральное воспаление с течением времени переходит во флегмонозное, на фоне которого происходят процессы реканализации. Полное восстановление тока желчи у животных произошло к 35-м суткам. В эти сроки в стенке холедоха воспаление уменьшилось, а на фоне слабого фиброза выявлено множество новообразованных желчных протоков.

В ходе эксперимента результаты морфологического исследования показали, что при полной обструкции желчных путей неопухолевого генеза у части животных со временем возможна их реканализация даже при неустраненной причине обструкции желчи: ни в одном случае лигатура с холедоха в ходе эксперимента не была удалена.

■ ВЫВОДЫ

1. При полной обструкции желчных путей в эксперименте уже с 3-х суток в печеночной дольке происходят некротические изменения, которые регрессируют по мере устранения холестаза. Восстановление тока желчи даже при неустраненной причине ведет к нормализации гистологической структуры печени.
2. В стенке холедоха при полной его обструкции с 3-х суток развиваются выраженные воспалительно-дегенеративные процессы в виде катарального и флегмонозного воспаления. С течением времени у животных на фоне стихания воспаления возможна реканализация холедоха за счет вновь образованных желчных ходов в его стенке.

Вклад авторов: Тамм Т.И. – концепция, редактирование статьи; Зульфигаров И.Г. – выполнение эксперимента; Мамонов И.Н. – дизайн



исследования, выполнение эксперимента; Крамаренко К.А. – написание статьи; Захарчук А.П., Решетняк О.М. – анализ и обработка морфологических препаратов; Устинов А.Т. – обзор литературы.

Authors' contribution: Tamm T. – concept, article editing; Zulfugarov I. – performing an experiment; Mamontov I. – research design, experiment execution; Kramarenko K. – writing an article; Zakharchuk A., Reshetnyak O. – analysis and processing of morphological preparations; Ustinov A. – literature review.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Borisenko V., Sorokina I., Gorgol N. (2014) Mechanical Jaundice: Pathomorphological Characteristics of the Liver in Experiment. *World of Medicine and Biology*, 46, no 4–1, pp. 74–78.
2. Galperin E. (2011) Obstructive jaundice: state of "apparent stability", consequences of "second impact", principles of treatment. *Annals of Surgical Hepatology*, 16, no 3, pp. 16–26.
3. Kolkyn Ya., Khatsko V., Mezhaikov S., Borota T., Cherniavskiy A. (2014) Modern aspects of diagnosis and surgical treatment of choledocholithiasis. *Ukrainian Journal of Surgery*, 25, no 2, pp. 130–135.
4. Krasilnikov D., Zakharova A., Mirgasimova D., Nigmatzyanov R. (2014) Comprehensive treatment of patients with obstructive jaundice. *Practical Medicine*, 5, pp. 71–74.
5. Mamontov I., Tamm T., Ivakhno I., Panasenkov V., Padalko V., Zulfugarov I. (2019) Effect of partial obstruction of the common bile duct without hyperbilirubinemia on the liver. *Clinical Surgery*, 98, no 9, pp. 67–1.
6. Mamontov I., Ivakhno I., Tamm T., Panasenkov V., Padalko V., Zulfugarov I. (2019) Morphological signs of the hepatic function decompensation with experimental complete obstruction of the extrahepatic bile ducts. *World of Medicine and Biology*, 67, no 1, pp. 162–6.
7. Mamontov I., Tamm T., Ivakhno I., Panasenkov V., Padalko V., Samburh Ya. (2017) Morphological changes in the liver in experimental partial obstruction of the common bile duct. *Clinical Surgery*, 12, pp. 59–63.
8. Parkhysenko Yu., Zhdanov A., Parkhysenko V., Kalashnyk R. (2013) Obstructive jaundice: modern views on the problem of diagnosis and surgical treatment. *Ukrainian Journal of Surgery*, 3, pp. 202–214.
9. Sipliviy V., Yevtushenko D., Naumov O., Andreyeshchev S., Yevtushenko A. (2016) Morphological changes of the liver in obturation jaundice, caused by choledocholithiasis, depending on its duration. *Clinical Surgery*, 2, pp. 20–3.
10. Vynokurov M., Yvanov P., Petrov A. (2014) *Choledocholithiasis*. Yakutsk: Sfera.

Подана/Submitted: 03.11.2021

Принята/Accepted: 08.12.2021

Контакты/Contacts: tamm_ti@ukr.net