

УДК 611.32:616.366–002–092.9

© Коллектив авторов, 2013

## МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ, ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И МАГИСТРАЛЬНЫХ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТОКОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТА

**С. И. Дубинин, Н. А. Улановская-Циба, А. В. Ваценко, Н. А. Передерий, Е. Б. Рябушко**  
*Кафедра медицинской биологии (зав.–проф. С. И. Дубинин). Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия». 36024 Украина, г. Полтава, ул. Шевченко, 23. E-mail: Dubinisi@mail.ru*

### THE MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER-DUCT SYSTEM UNDER CONDITIONS OF AN EXPERIMENTAL ACUTE CHOLESTITIS

S. I. Dubinin, N. A. Ulanovska-Cyba, N. A. Perederii, E. B. Ryabushko

#### SUMMARY

The research is devoted to the morpho-functional evaluation of the liver-duct system under conditions of experimental acute cholestitis created in 60 dogs. In this work, a common morphological and histological research of the liver, gall bladder, and the general bile ducts has been performed. The research results have proved that in acute cholestitis morphological and functional changes in the liver-duct system organs take place, being present in all the parts of the intramural nerve apparatus and creating conditions for disturbances of the normal functional regulative mechanisms of these organs. A cholecystomy performed in due time provided for reconstruction of these mechanisms.

### МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ, ЖОВЧНОГО МІХУРА ТА МАГІСТРАЛЬНИХ ЖОВЧОВИВІДНИХ ПРОТОК В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТУ

С. І. Дубінін., Н. А. Улановська-Циба, А. В. Ваценко, Н. О. Передерій, О. Б. Рябушко

#### РЕЗЮМЕ

Дослідження присвячені морфо-функціональній оцінці печінки, жовчного міхура та магістральних жовчовивідних проток в умовах експериментального гострого холециститу, створеного на 60 собаках. У роботі використані загальні морфологічні, гістологічні, нейрогістологічні, гістохімічні та біохімічні дослідження печінки, жовчного міхура та магістральних жовчовивідних проток. Отримані результати свідчили про те, що при гострому холециститі відбуваються морфологічні та функціональні зміни в цих органах, а також у всіх відділах інтрамурального нервового апарату, створюючи умови для розладу кардинальних механізмів регуляції функцій вищеназваних органів. Своєчасно проведена холецистектомія сприяє відновленню цих змін.

**Ключевые слова:** печень, желчный пузырь, магистральные желчевыводящие протоки, острый холецистит.

Воспалительный процесс в желчном пузыре редко ограничивается повреждением только этого органа. Чаще всего патологический процесс распространяется на органы, которые анатомически и функционально с ним тесно связаны: печень, магистральные желчевыводящие протоки, поджелудочная железа, желудок и т. д., нередко при этом обуславливая их дисфункцию, нарушение обменных процессов, клеточного метаболизма.

Остаются мало изученными вопросы о роли интрамурального нервного аппарата в генезисе повреждений при холецистите, о возможности дальнейшего их регресса и возобновления ранее нарушенных функций гепатобилиарной системы вследствие воспалительного процесса в желчном пузыре [6, 7].

С целью изучения морфо-функционального состояния органов гепатобилиарной системы и их реабилитационных возможностей при остром холецистите, выяснения роли интрамурального нервного аппарата в генезисе этих изменений, нами в условиях эксперимента предусматривалось:

1. Использование модели острого холецистита

у собак с последующим изучением в динамике эксперимента и перенесенной холецистэктомии морфо-функционального состояния печени, желчного пузыря и магистральных желчевыводящих протоков с проведением комплекса клинических, биохимических, морфологических, гистохимических, нейрогистологических и электронно-микроскопических исследований. Контрольную группу составили 10 собак, у которых был проведен аналогичный исследуемому комплекс наблюдений с последующим сопоставлением полученных результатов.

2. На основании полученных результатов экспериментальных исследований выяснили характер морфо-функциональных изменений и их реабилитационные возможности, уточнили роль интрамурального нервного аппарата в генезисе этих изменений в органах гепатобилиарной системы.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разделяя взгляды С. П. Федорова (1918) на этиологию острого холецистита и роль при этом холестаза, наличия инфекции и расстройств

обменных процессов, нами использована комбинированная модель (Шевченко В. С. 1996), которая максимально приближена к клинике, потому что учитывает именно эти факторы. Использование этой модели позволило нам создать клинику острого холецистита и его многочисленных осложнений, для оценки морфо-функционального состояния органов гепатобилиарной системы в динамике развития патологического процесса. К концу 5–7 суток экспериментальной модели развивалась клиническая симптоматика острого холецистита (30 собак, которые составили I группу). В дальнейшем собак оперировали повторно – выполнялась холецистэктомия, осуществлялся забор материала из органов гепатобилиарной системы для комплексного изучения морфо-функциональных изменений в этих органах. Животные путем эвтаназии выводились из опыта на 3, 5, 7, 14 сутки и один год (30 собак, которые составили II группу). Всестороннему изучению подлежали все органы печеночно-протоковой системы с последующим сопоставлением с клиническим течением послеоперационного периода, результатами общих и биохимических исследований крови. Изучение морфо-функционального состояния и оценка интрамурального нервного аппарата органов осуществлялась комплексным методом.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Следует отметить, что острый воспалительный процесс в желчном пузыре у подопытных животных, несмотря на тождественность в использовании экспериментальной модели острого холецистита и условий послеоперационного ведения животных, был разным – от катаральных до деструктивных форм, нередко с формированием подпеченочных абсцессов.

Во всех наблюдениях была выраженной реакция со стороны анатомически и функционально связанных с желчным пузырем органов – печени, магистральных желчевыводящих протоков, поджелудочной железы. Почти постоянно наблюдался четко выраженный спаечный перипроцесс с привлечением участков сальника, печени, элементов печеночно-двенадцатиперстной связки, желудка, двенадцатиперстной кишки, иногда горизонтальной ветви ободочной кишки. В отдельных наблюдениях прослеживалось несоответствие проявления клинических признаков острого холецистита данным, которые оказывались во время секции (Рис. 1.) Это свидетельствовало о индивидуальной чувствительности экспериментальных животных к стафилококковой инфекции и состоянии защитных возможностей организма [13, 14, 16].

Достаточно постоянным признаком была крупнокапельная инфильтрация печеночных клеток нейтральным жиром. Степень ожирения печени

была достаточно разнообразной в виде очаговых или диффузных изменений. Накопление жировых кист или капелек жира нами наблюдались чаще в центральных или интерлобулярных зонах печеночной доли, реже – на ее периферии [4, 9, 17].

У животных с деструктивными формами острого холецистита нередко наблюдали (на 14 сутки после перенесенной холецистэктомии) распространение крупноклеточных инфильтратов портальных трактов, мелкие лейкоцитарные и лимфоидные накопления вокруг гибнущих клеток с ожирением, склероз и гипертрофию мышечной оболочки артериальных ветвей, пролиферацию желчных протоков, наконец внутривольковый фиброз вокруг жировых кист и безъядерных погибших гепатоцитов. Обнаруженные нами структурные изменения трактовались как предцирротические или присущие хроническому гепатиту, поскольку они зачатую, предшествовали развитию жирового фиброза, а в дальнейшем и цирроза печени [1, 2, 5, 18, 19].

С созданием модели острого холецистита наблюдалась умеренно выраженная гипербилирубинемия, особенно при деструктивных формах. Нами это объясняется отчасти, расстройством пассажа желчи к просвету двенадцатиперстной кишки вследствие отека тканей печеночно-двенадцатиперстной связки, и именно, этим созданной преградой. Гистологически же обнаруживали структурные изменения со стороны печени в виде зернистой дистрофии, холангита, реже – фиброз. По нашему мнению именно эти изменения создавали благоприятные условия для расстройства экскреции печеночными клетками билирубина к желчным капиллярам, с одной стороны, с другой – его возвращением, в виде конъюгированных форм, в кровь. Проведение холецистэктомии способствовало нормализации содержания билирубина в сыворотке крови, что свидетельствовало о восстановлении и нормализации пигментной функции печени [3, 15].

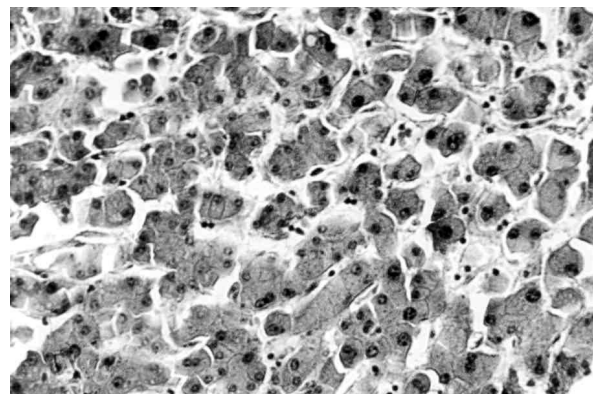


Рис. 1. Проявление компенсаторных процессов в печени в виде гипертрофии отдельных гепатоцитов, полиморфизма ядер гепатоцитов, митоза. Явление холестаза. Гематоксилин-эозин. Ув. х 250

При отдельных заболеваниях активность ферментов изменяется, в кровь начинают поступать ферменты, которые в здоровом организме отсутствовали. Именно эта особенность, в какой-то мере, позволяет обнаружить патологический процесс в ткани, откуда начал поступать фермент [8, 10, 11, 12, 20].

Проведенные нами исследования оценки морфофункционального состояния печени и органов печеночно-протоковой системы свидетельствовали о существенных нарушениях при остром холецистите у собак. Чаще структурные изменения в печени и органах билиарной зоны предшествовали функциональным и находились во взаимной зависимости. Только в условиях комплексной оценки возможно определение функционального состояния органов этой системы с последующим проведением патогенетически обусловленного лечения и прогноза.

При изучении интрамурального нервного аппарата печени на 3–5 сутки модели острого холецистита изменения носили преимущественно реактивный характер. Рядом с нервными волокнами по виду неизменными, встречались миелиновые нервные волокна в состоянии аргиофилии, дисхромии, с неравномерной импрегнацией. Отдельные нервные волокна были утолщенными, другие – с признаками гидропических изменений. Имели место явления дисхромии и фрагментации осевых цилиндров и нервных окончаний.

К концу пятых суток после холецистэктомии изменения интраорганного нервного аппарата печени были весьма разнообразными – наряду с малоизмененными нервными элементами, оказывались структуры с явлениями раздражения или даже деструкции, что свидетельствовало о неравномерности их повреждений. Четкими были раздражения периферических отделов нервной системы с явлениями дисхромии, неравномерным утолщением осевых цилиндров и наплывами цитоплазмы. Значительная часть нервных волокон была фрагментированной, что свидетельствовало о необратимости изменений нервного аппарата печени.

В дальнейшем, после перенесенной холецистэктомии (14 суток и год), явления раздражения нервных структур паренхимы печени сохранялись. Наряду с неизменными нервными волокнами, наблюдали структуры с признаками повреждения. Осевые цилиндры неравномерно утолщены, местами с явлениями дисхромии. Довольно часто встречались деформированные нейроны с нарушением строения. Ядра плохо окрашивались, нередко были смещены к периферии клетки. Отростки нервных клеток проявляли склонность к повышенной аргиофилии.

В пузырной протоке количество нервных тяжей было значительно больше чем в стенке желчного пузыря. Между крупными тяжами

нами наблюдались меньшие пучки и отдельные нервные волокна. Как правило, нервные ганглии оказывались в участках пересечения тяжей, реже – по их ходу. Они отличались между собой по размерам и форме. Преимущественно это были крупные ганглии, которые имели несколько десятков нервных клеток II типа по Догелю. Вместе с тем, нами выявлялись и отдельные нервные клетки с незначительным количеством отростков. В толще нервных тяжей встречались миелиновые нервные волокна, от которых отходили боковые ответвления, которые покидали толщу тяжа и заканчивались в тканях простыми кустообразными рецепторами или отдельными волнистыми ниточками.

В стенках желчного пузыря собаки нами, довольно часто, наблюдалось наличие двухъядерных нервных клеток и клеток, которые имели прямые анастомозы между собой. Такая закономерность прослеживалась и в стенке общего желчного протока. Именно это дало нам основания выразить мнение о том, что в интрамуральных нервных ганглиях желчного пузыря и магистральных желчевыводящих протоков нервные клетки и гигантские нервные клетки образуют местные анастомозные связи.

Обилие нервных волокон, наличие значительного количества нервных клеток и ганглиев, нервных окончаний и местных анастомозов, по нашему мнению, и объясняют тесную взаимосвязь нервных образований магистральных желчевыводящих протоков при воспалении в желчном пузыре. Часто структуры интрамурального нервного аппарата так тесно переплетались между собой, что выделить отдельные нервные волокна становилось невозможно. В области слияния общей печеночной протоки с пузырной, нами наблюдалось значительно выраженное нервное сплетение с большими и среднего размера ганглиями. В стенках протоков находили свободные нервные окончания, образованные разветвлениями толстых и тонких нервных волокон. Некоторые из них, не разветвляясь, терялись среди элементов слизистой оболочки. Нервное сплетение общего желчного протока можно разделить на внешнее или поверхностное, иннервирующее фиброзную оболочку протоки и глубокое, расположенное в собственной оболочке. Внешнее сплетение представляет собой переплетение нервных ветвей заднего печеночного сплетения. Основные нервные ветви внешнего нервного сплетения направляются вдоль сосудов. Каждая нервная ветвь состоит, в основном, из безмиелиновых нервных волокон и небольшого количества миелиновых. Количество ганглиев и нервных клеток в наружном нервном сплетении незначительное, но эти образования часто наблюдались нами в глубоком нервном сплетении собственной оболочки. По нашему мнению, это сплетение является продолжением внешнего

нервного сплетения. По количеству своих ветвей оно значительно превышает сплетение мышечной оболочки желчного пузыря.

Результаты собственных исследований афферентной иннервации органов желчевыделительной системы, в условиях нормы и патологии, свидетельствуют о том, что в обеспечении чувствительной иннервации этих органов, кроме центральной нервной системы, принимают участие и элементы вегетативной нервной системы, а именно нервные клетки I-II типа по Догелю, гигантские, псевдоуниполярные и нервные клетки с нейрофибриллярными пластинками. При изучении морфо-функциональных особенностей этих образований, нами было выяснено, что их нейроны имеют короткие дендриты, которые заканчиваются чувствительными приборами, подобно рецепторам спинального происхождения. Кроме этого, клетки II типа по Догелю имеют длинные дендриты, которые образуют кустообразные рецепторы в области отхождения дендрита от тела нервной клетки и афферентные окончания на значительном расстоянии от нейрона.

В стенках желчного пузыря и магистральных желчевыводящих протоков постоянно встречались и нервные клетки с нейрофибриллярными пластинками. По размерам, последние, были крупнее нервных клеток I и II типа по Догелю, псевдоуниполярных клеток и, как правило, меньше гигантских (рис. 2). Нейрофибриллярные пластинки представляют собой чувствительные нейроны, принимающие участие в создании местной рефлекторной дуги. В создании этой дуги принимают участие и клетки II типа по Догелю, гигантские и псевдоуниполярные нервные клетки.

Следовательно, обеспечение функции органов желчевыводящей системы собак осуществляется как гуморальным, так и нервными путями. Рефлекс, возникающий при раздражении внешних анализаторов, а также внутренних рецепторов пищеварительного тракта является основой деятельности иннервационных механизмов, влияющих на функ-

цию печени, желчного пузыря и магистральных желчевыводящих протоков. Что касается периферического рефлекса, то он присоединяется к системе нервной регуляции, во главе которой стоит центральная нервная система. Расстройство кортикальных механизмов регуляции вызывает усиление или ослабление эфферентной импульсации, что в целом обуславливает повышение или угнетение функции органов печеночно-протоковой системы, с частичным расстройством моторики и деятельности и сфинктеров желчного пузыря и протоков, а также расстройство секреции желчи, наблюдающееся постоянно при холецистите. В связи с этими изменениями меняются и обратные связи. Увеличение или подавление афферентной импульсации, часто имея искаженный характер информации, поддерживают мозговые центры, углубляет, в свою очередь, и поддерживает патологическое состояние органов, в том числе и органов печеночно-протоковой системы.

Полученные нами результаты исследования стенок органов печеночно-протоковой системы свидетельствовали о соединении дистрофических и воспалительных изменений в них, а также регенераторных процессов. Эти изменения, в значительной степени, обуславливались формой острого холецистита и сроками после перенесенной животными холецистэктомии. В некоторых наблюдениях эти изменения были обратимыми.

Полученные нами результаты находят объяснение в общей интоксикации организма животного, источником которой является острый воспалительный процесс в желчном пузыре, с одной стороны, с другой – наличие висцеро-висцеральных рефлексов в органах печеночно-протоковой системы. Эти изменения в элементах нервной системы следует учитывать в сложном звене патогенеза острого холецистита и считать причиной развития новых патологических состояний причинно-следственных отношений.

#### ВЫВОДЫ

1. Нервный аппарат желчного пузыря и внепеченочных протоков состоит из двух систем: нервов, сопровождающих кровеносные сосуды и собственного интрамурального аппарата, в который входят разнообразные в морфофункциональном отношении нейроны и их отростки, которые формируют нервные пучки.

2. Обнаружено нервный аппарат артериоло-венозных анастомозов в стенке желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков. В этих структурах микроциркуляторного русла располагаются нервные аппараты преимущественно ганглионарного происхождения. Эти нервы обеспечивают регуляцию местного кровотока в зависимости от функционального состояния органа.

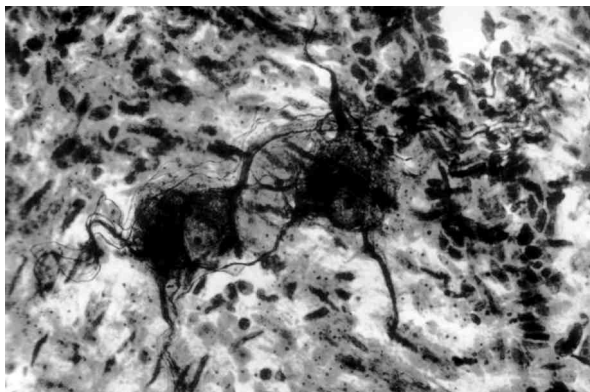


Рис. 2 Две мультиполярные нервные клетки слизистой оболочки желчного пузыря. Импрегация: Бельшовский-Грос-Лаврентьев. Ув. х 800

4. Локальные утолщения по ходу претерминалей и терминалей в виде пузырьков и других образований представляют собой не дегенеративные или патологические процессы. Они являются проявлением функционального состояния нервов. В этих утолщениях накапливаются соответствующие медиаторы вегетативной нервной системы. Таким образом обеспечивается влияние нервной системы на субстрат на значительном протяжении по ходу нервных проводников, а не только в их окончаниях.

5. При развитии патологического процесса в желчном пузыре (холецистит) возникают соответствующие морфофункциональные изменения в печени и магистральных желчевыводящих протоках. Это обусловлено общностью кровоснабжения и тесными нервными связями между этими органами.

6. Интрамуральный нервный аппарат желчного пузыря и желчных протоков при воспалении поражается по-разному. Так, при катаральном холецистите в ганглиях слизистой оболочки развиваются некробиотические изменения тел нейронов при сохранении их отростков. Со стороны поверхностных нервных структур отмечается только их раздражение. При наличии деструктивных форм нервных структур в зоне распространения инфильтратов микроскопически не обнаруживаются, что может свидетельствовать об их лизисе.

7. В нервных структурах тканей печени морфологические изменения проявляются по-разному. В строме отдельных участков органа, особенно в зоне ложа желчного пузыря, развиваются дистрофические явления тел нейронов, а некоторые нервные проводники находятся в состоянии Валлеровской дегенерации. Это свидетельствует о иннервационной связи между желчным пузырем и печенью. В отдаленных участках нервный аппарат замещается интактным.

8. После проведения холецистэктомии, т. е. устранения очага воспалительного процесса, как клинико-лабораторные, так и структурно-функциональные показатели постепенно восстанавливаются. А в некоторых случаях, даже в отдаленные сроки (1 год), не наблюдается полного восстановления некоторых структур, что свидетельствует о необратимости изменений. Поэтому холецистэктомию надо выполнять в ранние сроки, чтобы предотвратить развитие необратимых изменений в печени, желчном пузыре и магистральных желчевыводящих протоках и других осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дубінін С. І., Малик С. В. Деякі варіанти кровопостачання жовчного міхура. Зб.: Індивідуальна анатомічна мінливість органів, систем, тканин людини та її практичне значення (до 80 річчя з дня народження Золотарьової Т. В.). Метар. міжнар. конф. Полтава, 1993 – С. 87–88.

2. Дубінін С. І. Особливості мікроскопічної анатомії інтрамурального нервового апарату жовчного міхура та магистральних жовчовивідних протоків. Зб.: Актуальні питання морфогенезу.- Чернівці, 1996 – С. 110.

3. Дубінін С. І. Морфофункціональний стан печінки, жовчного міхура та магистральних жовчовивідних проток при експериментальному гострому холециститі у собак//Вестн. проблем біології і медицини. Полтава-Харьков, 1997- № 28 – С. 76–84.

4. Дубінін С. І. Функціональний стан печінки, жовчного міхура та магистральних жовчовивідних проток при експериментальному гострому холециститі у собак//Вестн. проблем біології і медицини. Полтава-Харьков, 1997 – № 31 – С. 11–17.

5. Дубінін С. І. Зміни інтрамурального нервового апарату печінки та магистральних жовчно-вивідних проток при гострому холециститі у собак//Вісник морфології. Вінниця, 1998 – № 1 – С. 44–45.

6. Дубінін С. І. Морфо-функціональна характеристика печінки, жовчного міхура та магистральних жовчовивідних проток у собак при експериментальному гострому холециститі в динаміці//Вісник морфології. Вінниця, 1998 – № 1 – С. 46–47.

7. Дубінін С. І. Хірургічні аспекти гепатобіліарної системи//Український медичний альманах. Луганськ, 1998 – № 2 – С. 73–74.

8. Дубінін С. І. Вікові зміни жовчного міхура людини/С. І. Дубінін, Н. А. Улановська-Циба//Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2006. – № 2. – С. 28–29

9. Дубинин С. И. Гранулемы в стенке желчного пузыря взрослого человека/С. И. Дубинин, Н. А. Волобуев, Н. А. Улановская-Цыба//Вісник проблем біології і медицини. – 2007.- Вип. 4.- С. 214–217.

10. Передерій Н. О. Структурний аналіз стінки жовчного міхура чоловіків в літню пору року/Н. О. Передерій//Всеукраїнська науково-практична конференція «Інноваційні технології у експериментальній медицині та біології». – Полтава, 2010.

11. Улановська-Циба Н. А. Структурно-функціональний стан будови стінки жовчного міхура людини віком від 20 до 55 років/Н. А. Улановська-Циба//Український медичний альманах. – 2005. – Т. 3, № 3. – С. 98–102.

12. Улановська-Циба Н. А. Деякі варіанти будови жовчного міхура людини/Н. А. Улановська-Циба//Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2004. – № 2. – С. 225–226

13. Улановська-Циба Н. А. Вікові зміни в будові слизової оболонки жовчного міхура людини/Н. А. Улановська-Циба//Вісник морфології. – 2008. – № 14 (1). – С. 36–39.

14. Улановська-Циба Н. А. Деякі варіанти кровопостачання жовчного міхура: тез. доп. VI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих уче-

них (Тернопіль, 21–23 травня 2002 р.)/М-во охорони здоров'я України, Тернопільська державна медична академія ім. І. Я. Горбачевського. – Т.: Тернопільська державна медична академія ім. І. Я. Горбачевського, 2002. – С. 285

15. Aftab Ala: Michael L. Schilsky Inherited Metabolic/L. Michael//Liver Dis. Curr Opin Gastroenterol. – 2004. – Vol. 20, N 3. – P. 198–207.

16. Elmi F. Nasobiliary tube management of postcholecystectomy bile leaks/F. Elmi, W. B. Silverman//Journal of Clinical Gastroenterology. – 2005. – Vol. 39. – P. 441–444.

17. Escobar Castro H. Biliary Isthiasis in childhood: therapeutic approaches/H. Escobar Castro,

M. D. GarciaNovo, P. Olivares//Ann. Pediatr. – 2004. – Vol. 60. – P. 170–174.

18. Kitami M. Heterogeneity of Subvesical Ducts or the Ducts of Luschka: A Study Using Drip-infusion Cholangiography- Computed Tomography in Patients and Cadaver Specimens/M. Kitami, G. Murakami, D. Suzuki//World Journal of Surgery. – 2005. – N 29. – P. 217–223.

19. Kocabiyik N. Anatomical assessment of bile ducts of Luschka in human fetuses/N. Kocabiyik, B. Yalcin, Z. Kilbas//Surgical and Radiologic Anatomy Journal. – 2009. – Vol. 31. – P. 517–521.

20. Nesland J. M. Chronic cholecystitis/J. M. Nesland//Ultrastructural Pathology Journal. – 2004. – Vol. 28, N 3. – P. 121–123.