

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРИКТУРЫ ХОЛЕДОХОЕЮНОАНАСТОМОЗА

<sup>1</sup>Орловский Ю.Н., <sup>1</sup>Гаин Ю.М., <sup>2</sup>Чернов О.Н.,  
<sup>1</sup>Владимирская Т.Э., <sup>1</sup>Юрага Т.И., <sup>1</sup>Ладутько И.М.,  
<sup>2</sup>Лазаревич Н.А., <sup>2</sup>Василевская Е.В., <sup>2</sup>Жуков А.В.

<sup>1</sup>Институт повышения квалификации и переподготовки  
кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный  
медицинский университет»,

<sup>2</sup>УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Введение.** В настоящее время после хирургического лечения частота развития стриктур билиодигестивных анастомозов колеблется от 5 до 69%. Среднее время до образования стриктуры колеблется от 11 до 30 месяцев. Это тяжелое осложнение, приводящее к возникновению холангита, а в 9,2% наблюдений вторичного билиарного цирроза и портальной гипертензии. Пусковым механизмом развития заболеваний данной группы является повреждение эпителия желчевыводящих путей, активация альтеративного воспалительного каскада, который приводит к патологической пролиферации клеток холангиогенной линии, развитию фиброза и стриктур желчевыводящих протоков. С целью проведено данное исследование.

**Цель исследования:** изучение патогенеза развития стриктур холедохоеюноанастомоза (ХЕА) и функционального состояния печени после формирования анастомоза

**Материал и методы.** Моделирование проводилось на половозрелых кроликах обоего пола в возрасте 6-8 месяцев массой 3-4,5 кг смешанных пород. Разработана экспериментальная модель стриктур ХЕА. Сформированы 2 группы наблюдения – контрольная (10 кроликов), в которой тощую кишку анастомозировали с проксимальной частью общего желчного протока, после его пересечения «конец-в-бок» и основная экспериментальная (20 кроликов) (формирование модели стриктуры ХЕА после импрегнации зоны анастомоза аммиачной селитрой и механическим повреждение тканей в зоне анастомоза) (Рис.1). Биохимические и морфологические исследования проводили на 3, 15 и 30 сутки. Биохимические показатели крови (содержание общего билирубина, холестерина и С-реактивного

белка (СРБ), активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ)) определяли спектрофотометрическим методом до моделирования (контроль) и на 3-е, 15-е и 30-е сутки после операции. Анализ полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica v10.0. Данные представляли в виде медианы, интервала между 25 и 75 перцентилиями (Ме (25%; 75%)), использовали непараметрические методы статистики. Статистически значимыми являлись результаты при  $p < 0,05$ . Морфологическое исследование зоны анастомоза проводили по стандартной методике после фиксации в 10% растворе нейтрального формалина и гистологической проводки серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином.



Рис. 1. Модель стриктуры ХЕА (зона анастомоза указана стрелкой)

**Результаты и обсуждение.** Уровень биохимических показателей крови в контрольной группе соответствовал литературным данным. В основной группе на 3-е сутки после моделирования установлены следующие величины исследуемых параметров, достоверно не отличающиеся от нормальных значений: билирубин – 139,3 (88,4; 167,5) мкмоль/л, холестерин – 1,6 (0,56; 1,87) ммоль/л, АЛТ – 69,2 (54,2; 78,1) Ед/л, АСТ – 36,5 (25,4; 55,4) Ед/л, ЩФ – 131,7 (89,3; 131,9) Ед/л. Однако уровень СРБ 9,5 (5,9; 14,2) мг/л превышал контрольный в 1,7 раза ( $p = 0,024$ ), что свидетельствует о развитии острофазовой воспалительной реакции на послеоперационную травму.

На 15-е сутки наблюдения выявлены сдвиги всех маркеров состояния гепатобилиарной системы в сторону возрастания в срав-

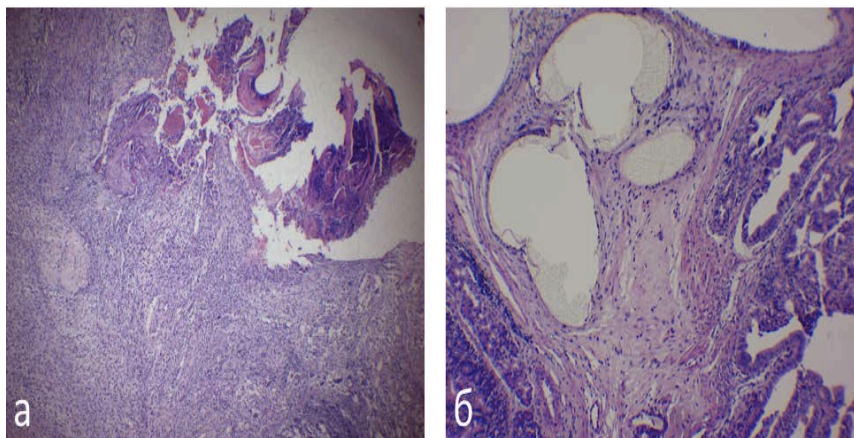
нении, как с контрольными, так и начальными величинами, что демонстрирует формирование механической желтухи и холангита. Так, уровень гипербилирубинемии составил 188,4 (108,7; 247,3) мкмоль/л (значимое превышение контроля и уровня на 3-и сутки составило соответственно в 1,5 и 1,3 раза), гиперхолестеринемии – 5,8 (2,6; 12,7) ммоль/л (значимое превышение контроля и уровня на 3-и сутки составило соответственно в 5,2 и 3,6 раза). Кроме того, у оперированных животных активность ферментов АЛТ, АСТ и ЩФ достигла соответственно 123,2 (86,2; 152,8) Ед/л, 76,4 (38,1; 97,4) Ед/л и 179,2 (123,3; 211,9) Ед/л, превышение в сравнении с уровнем на 3-и сутки составило соответственно в 1,8 раза ( $p = 0,032$ ), в 2,1 ( $p = 0,021$ ) и в 1,4 раза ( $p = 0,037$ ), что отражает развитие синдромов холестаза и цитолиза. У кроликов этой группы уровень СРБ вырос в 1,8 раза ( $p = 0,027$ ), что свидетельствует об интенсификации воспаления за счет присоединения холангита.

Однако на 30-е сутки эксперимента наблюдалась нормализация биохимических показателей: уровень общего билирубина составил 96,0 (92,3; 118,0) мкмоль/л, холестерина – 1,6 (0,9; 2,2) ммоль/л, АЛТ – 65,3 (41,2; 66,5) Ед/л, АСТ – 48,8 (39,1; 57,1) Ед/л, ЩФ – 119,7 (107,4; 126,3) Ед/л. Величина СРБ значительно снизилась до 2,6 (0,6; 3,4) мг/л.

Это свидетельствует о нормальной функциональной реакции печени на сформированный ХЕА.

При морфологическом исследовании зоны анастомоза на 15 сутки после операции отмечался некроз слизистой оболочки с массивной воспалительной инфильтрацией вокруг шовного материала и формированием многочисленных гигантских многоядерных клеток инородных тел. Вокруг швов на всей протяженности сохранялся некротический детрит. Признаки эпителизации отсутствовали. В мышечной и серозной оболочке имелась воспалительная инфильтрация и крупноочаговые кровоизлияния.

На 30 сутки после операции отмечались достаточно плотные околошовные рубцы. Визуализировались немногочисленные очаги воспаления в слизистой и подслизистой оболочках. По окружности анастомоза отмечалась частичная эпителизация (рис. 2).



*Рис. 2.* Окрашивание макропрепаратов на 15 сутки (а) и 30 сутки (б) гематоксилин и эозин. Ув. x100

По результатам морфологического и биохимического исследований можно сделать вывод, что экспериментальная модель стриктуры ХЕА на кроликах в полной мере отражает характер патогенетических и функциональных изменений в зоне анастомоза и печени на этапах заживления и моделированной стриктуры и приемлема для дальнейшего изучения звеньев патогенеза на основании иммуногистохимических и иммунологических исследований.

**Заключение.** Создана экспериментальная модель стриктуры ХЕА, воспроизводящая основные звенья патогенеза и функционального состояния печени. Оценка соответствия модели воспроизводимому патологическому процессу проведена с помощью определения динамики биохимических показателей в крови оперированных животных. На 15 сутки после операции установлены гипербилирубинемия, гиперхолестеринемия, активация трансфераз и ЩФ, интенсификация воспалительной реакции, что отражает развитие холестатического и цитолитического синдромов на фоне механической желтухи и холангита, что подтверждено морфологически. Разработанная модель в дальнейших исследованиях будет использована для установления биохимических, морфологических и иммуногистохимических критериев развития прогнозирования стриктуры ХЕА, что станет определяющим для выбора дальнейшей тактики при этой патологии.