

©М. О. Левків

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

Морфологічні основи розвитку хронічного інтерстиційного сіалоаденіту при патології гепатобіліарної системи

Резюме. Реактивні зміни слинних залоз супроводжують різного характеру захворювання багатьох внутрішніх органів. Завдяки складній нейрогуморальній регуляції система жовчовиділення функціонально взаємопов'язана з усіма органами та системами травного тракту. В статті наведено дані структурних змін ацинарної тканини і кровоносного русла привушної слинної залози при експериментальній механічній жовтяниці. Встановлено, що ступінь морфологічних змін у привушній слинній залозі, стан ангиоархітекtonіки та характер дистрофічних і деструктивних процесів знаходяться в прямій залежності від тривалості обтураційного холестаза.

Ключові слова: механічна жовтяниця, привушна залоза, сіалоаденіт, ацинуси, артерії.

М. О. Левкив

ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского»

Морфологические основы хронического интерстициального сиалоаденита при патологии гепатобилиарной системы

Резюме. Реактивные изменения слюнных желез сопутствуют различного характера заболевания многих внутренних органов. Благодаря сложной нейрогуморальной регуляции система желчеотделения функционально взаимосвязана со всеми органами и системами пищеварительного тракта. В статье приведены данные структурных изменений ацинарной ткани и кровеносного русла околоушной слюнной железы при экспериментальной механической желтухе. Установлено, что степень морфологических изменений в околоушной слюнной железе, состояние ангиоархитектоники и характер дистрофических и деструктивных процессов находятся в прямой зависимости от продолжительности обтурационного холестаза.

Ключевые слова: механическая желтуха, околоушная железа, сиалоаденит, ацинусы, артерии.

М. О. Levkiv

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

Morphological basis of chronic interstitial sialoadenit in the case of hepato-biliary system disease

Summary. Reactive changes of different nature in salivary glands is accompanied by many diseases of internal organs. Due to the complex neurohormonal regulation, bile secretion system is functionally interconnected with all organs and systems of the digestive tract. The article presents data of structural changes of acinar tissue and bloodstream of parotid salivary gland in experimental obstructive jaundice. It was established that the degree of morphological changes in the parotid gland, angiarchitectonics state and nature of degenerative and destructive processes is directly dependent on the duration of obstructive cholestasis.

Key words: jaundice, parotid gland, sialoadenit, acini, arteries.

Вступ. Слина зволожує їжу, полегшує її механічну обробку та ковтання, сприяє артикуляції. Привушна залоза забезпечує змішану слину, в основному білковим секретом. Її функція є визначальною у загальних властивостях ротової рідини. Крім цього, привушна залоза має тісні нейрогуморальні взаємозв'язки із багатьма органами та системами, в тому числі печінкою та жовчними шляхами [1, 8].

Екзокринна функція слинних залоз безпосередньо залежить від поєднання секреторних властивостей епітеліоцитів та органного кровообігу. Слинні залози є доволі чутливими до впливу різноманітних зовнішніх та внутрішніх чинників. Різного характеру реактивні зміни слинних залоз супроводжують захворювання багатьох внутрішніх органів [2, 10]. Вони проявляються функціональними розладами з різними структурними порушеннями. Дисфункцію слинних залоз спричиняють захворювання травної системи, хвороби ендокринних органів, статевих залоз [4, 6, 9].

Серед хвороб печінки та жовчних шляхів високий показник захворюваності та поширеності припадає на жовтяницю різного генезу. Холедохолітиаз та обтураційний холестаза, пов'язаний з ним, є доволі частим і, разом з тим, недостатньо вивченим захворюванням з позицій його впливу на стан інших органів та систем [1, 5, 11].

Завдяки складній нейрогуморальній регуляції система жовчовиділення функціонально взаємопов'язана із всіма органами та системами травного тракту [3, 10, 12]. Зміни в ній прямо або опосередковано впливають не тільки на функцію печінки, підшлункової залози, а й великих слинних залоз. Відомо, що при механічній жовтяниці настають судинні розлади, які характеризуються вираженими порушеннями кровообігу, проникності судинної стінки, що в комплексі з гідрофільними реакціями призводять до утворення периваскулярних лімфоїдно-клітинних інфільтратів, наслідком яких є дегенеративно-дистрофічні й некротичні зміни тканин вогнищового типу, запальні реакції із розвитком продуктивних інтерстиціальних процесів [5, 7, 9].

Матеріали і методи. Експериментальні дослідження виконано на 72 статевозрілих білих щурах-самцях. Контрольну групу склали 14 інтактних тварин. Механічну жовтяницю моделювали шляхом перев'язування та перерізання між двома лігатурами загальної жовчної протоки. Виведення тварин з експери-

менту здійснювали на 3-тій, 7-му, 14-ту, 28-му доби від початку відтворення експериментальної моделі.

Для проведення морфологічних і морфометричних досліджень привушні слинні залози вирізали та фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну, і після проведення через етилові спирти зростаючих концентрацій поміщали в парафін. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, за ван Гізон і Вейгертом. Проводили гістологічні та морфометричні дослідження ацинусів і кровеносного русла привушної слинної залози.

При проведенні кількісних гістостереоморфометричних досліджень визначали площу ядер сероцитів, їх діаметр, площу перерізу цитоплазми сероцитів, ядерно-цитоплазматичні відношення сероцитів, площу перерізу ацинусів, діаметр ацинусів, кількість сероцитів на зрізі ацинуса.

Окремо проводили морфометричну оцінку інтраорганних артерій дрібного калібру (зовнішній діаметр 26–50 мкм). При цьому визначали зовнішній діаметр (ДЗ) судини і внутрішній діаметр судини (ДВ). Товщину м'язового шару (ТМ) вираховували за формулою:

$$TM = \frac{d - d_1}{2} \quad (1)$$

Оцінку функціонального стану судин проводили шляхом вирахування ІВ – індексу Вогенворта, тобто відношення площі середнього шару артерій до площі їх просвіту:

$$IB = (SM / SPr) 100 \%, \quad (2)$$

де SM – площа медії,

SPr – площа просвіту судини.

Також в ендотеліальній вистилці артерій визначали висоту ендотеліоцитів, діаметр їх ядер, ядерно-цитоплазматичні відношення та відносний об'єм ушкоджених ендотеліоцитів.

Особливості структурної організації мікроциркуляторного русла привушної слинної залози вивчали після ін'єкції останнього туш-желатиновою масою і виготовлення провітлених препаратів. Серед елементів мікросудин вимірювали діаметри артеріол, капілярів і венул та підраховували відносний об'єм капілярів на одиниці площі привушної слинної залози.

Проводили статистичну обробку отриманих цифрових величин. Статистичні дані цитовані з дисертаційної роботи, яку захищено у 2013 році. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами

визначали при нормальному розподілі за t-критерієм Стьюдента, а в інших випадках – за U-критерієм Манна-Уїтні. Статистично значущими відмінності вважали при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Детальне морфологічне вивчення привушної слинної залози дозволило отримати характерні особливості її структурної організації в інтактних тварин та дослідити можливості ремоделювання та закономірності адаптаційно-компенсаторних процесів ацинарних відділів і кровоносного русла при різних термінах механічної жовтяниці.

З результатів проведених досліджень встановлено, що кінцеві білкові відділи привушної слинної залози білих щурів являють собою сферичні утворення, які складаються з компактно розташованих сероцитів, щільно поєднаних між собою в апікальній частині. Навколо кінцевих відділів розташована тонка пластинка фібрилярно-волокнистої сітки. З результатів морфометричних вимірів встановлено, що площа ацинусів становить $(329,18 \pm 4,31)$ мкм². Клітини ацинусів рідко змінюють свої розміри та форму. Ядерно-цитоплазматичні відношення у сероцитах складають $(14,1 \pm 0,2)$ %. Кінцеві відділи ацинусів формують $(4,82 \pm 0,05)$ сероцитів (табл. 1). Внутрішньочасточкові вивідні протоки привушної слинної залози білих щурів представлені вставними та посмугованими відділами.

Кровопостачання привушної залози даного виду тварин здійснюється артеріями,

які мають чотири порядки галуження. Виявлені особливості структурної організації артерій привушної слинної залози вказують на їх невелику опірну здатність та високий рівень пропускної спроможності. З результатів проведених морфометричних досліджень встановлено, що індекс Вогенворта у дрібних артеріях з діаметром від 26 мкм до 50 мкм засвідчував високий стан функціонального напруження судин даного калібру. Показники морфометричного аналізу ендотеліоцитів вказують на досить великі розміри їх ядер, порівняно з розмірами цитоплазми, внаслідок чого параметри значень ядерно-цитоплазматичних відношень становили $0,249 \pm 0,006$ (табл. 2). Питома вага ушкоджених ендотеліоцитів була незначною і вказувала на невеликі гемодинамічні навантаження на стінку артерій.

Моделювання механічної жовтяниці в експерименті на щурах дозволило встановити, що ступінь морфологічних змін у привушній слинній залозі, стан ангиоархітектоніки та характер дистрофічних і деструктивних процесів знаходяться у прямій залежності від тривалості обтураційного холестазу.

Вже на 3 добу кровоносне русло в артеріальній частині реагувало констрикторними явищами за рахунок складових базального тону. Окрім міогенних реакцій, у стінці артерій визначалися і гідрофільні прояви, які в комплексі сприяли збільшенню товщини їх середньої оболонки в артеріях дрібного калібру на 7 %, зменшенню просвіту – на 6,2 %, а також зростанню індексу Вогенворта – на 20,9 %. Клі-

Таблиця 1. Морфометрична характеристика ацинусів привушної слинної залози в динаміці експериментальної механічної жовтяниці (M±m)

Термін механічної жовтяниці	Досліджуваний параметр						
	площа ядер сероцитів, мкм ²	діаметр ядер сероцитів, мкм	площа перерізу цитоплазми сероцитів, мкм ²	ЯЦВ сероцитів, %	площа перерізу ацинусів, мкм ²	діаметр ацинусів, мкм	кількість сероцитів на зрізі ацинуса
Контроль (інтактні тварини)	9,47±0,06	3,45±0,01	67,19±0,73	14,12±0,15	329,18±4,31	20,63±0,12	4,82±0,05
3 доба (n=12)	9,26±0,07*	3,41±0,03	69,72±0,86*	13,29±0,32*	364,26±6,29***	21,28±0,24*	4,87±0,08
7 доба (n=12)	9,68±0,05*	3,47±0,02	65,16±0,32*	14,85±0,10**	419,82±5,74***	23,10±0,18**	4,71±0,07
14 доба (n=12)	9,72±0,02***	3,52±0,01***	63,08±1,09**	15,41±0,18***	308,18±4,52**	19,78±0,21**	4,63±0,06*
28 доба (n=12)	10,06±0,03***	3,58±0,01***	56,34±0,68***	17,85±0,21***	271,53±4,73***	17,95±0,16**	4,52±0,05**

Примітки: 1) * – $p < 0,05$;

2) ** – $p < 0,01$;

3) *** – $p < 0,001$ порівняно з контрольними величинами, отриманими в інтактних тварин.

Таблиця 2. Морфометрична характеристика внутрішньоорганних артерій дрібного калібру привушної слинної залози щурів у різні терміни експериментального моделювання механічної жовтяниці (M±m)

Досліджуваний параметр	Контроль (n=12)	Тривалість механічної жовтяниці			
		3 доби (n=12)	7 діб (n=12)	14 діб (n=12)	28 діб (n=12)
Зовнішній діаметр, мкм	39,21±0,48	39,24±0,51	40,49±0,38 *	41,23±0,46 *	41,58±0,49 **
Внутрішній діаметр, мкм	22,76±0,29	21,35±0,19 ***	19,76±0,21 ***	17,59±0,22 ***	16,37±0,19 ***
Товщина медії, мкм	8,43±0,11	9,02±0,10 **	10,67±0,09 ***	12,01±0,14 ***	12,65±0,12 ***
Індекс Вогенворта, %	197,24±2,90	238,42±3,76 ***	322,74±4,28 ***	449,80±7,43 ***	541,23±10,81 ***
Висота ендотеліоцитів, мкм	6,08±0,04	6,23±0,05 *	6,71±0,04 ***	7,09±0,08 ***	7,84±0,07 ***
Діаметр ядер ендотеліоцитів, мкм	3,02±0,03	3,19±0,05 **	3,30±0,06 ***	3,72±0,04 ***	3,98±0,05 ***
Ядерно-цитоплазматичні відношення ендотеліоцитів	0,249±0,006	0,260±0,008	0,281±0,012 *	0,307±0,018 **	0,328±0,014 ***
Відносний об'єм ушкоджених ендотеліоцитів, %	2,28±0,05	6,34±0,25 ***	12,47±0,81 ***	21,09±1,16 ***	38,76±1,79 ***

Примітка. Зірочкою позначені величини, які статистично вірогідно різняться з контролем:

- 1) * – $p < 0,05$;
- 2) ** – $p < 0,01$;
- 3) *** – $p < 0,001$.

тини внутрішньої оболонки судин реагували на цитотоксичні впливи збільшенням висоти, зниженням функціональної активності та збільшенням відносного об'єму пошкоджених ендотеліоцитів до (6,34±0,25) %, при контролі – (2,28±0,05) %.

При зменшенні притоку крові до часточок, внаслідок спазму артеріол, у тканині залози розвиваються явища ішемії і гіпоксії. Токсичні впливи холемії та ендотоксикоз, який наростає на тлі змодельованої обтураційної жовтяниці (А. Г. Шульгай, 2006), мають виражений регуляторний ефект відносно мікросудин обмінної і ємнісної ланок гемомікроциркуляторного русла і призводять до їх розширення.

У міру збільшення терміну механічної жовтяниці морфологічні та структурні зміни привушної слинної залози приймали виражений характер і вже на 7 добу експерименту визначалися стійкими адаптаційно-компенсаторними механізмами. У даний термін експерименту поряд із ознаками гідратації у вигляді зменшення оптичної щільності, розширення міжацинарних щілин та вузлових інтерстиціальних відсіків, збільшувалися клітинні інфільтрати, серед яких визначалося багато лейкоцитів, а також гістіоцити.

Дезорганізаційні процеси архітектоніки артерій поглиблювалися. Зростало потовщення середньої оболонки, яке відбувалося за рахунок плазматичного просякнення та

гідрофільних реакцій. Унаслідок цього величини показника індексу Вогенворта в артеріях дрібного калібру збільшувалися до (322,74±4,28) %, при контролі – (197,24±2,90) % ($p < 0,001$).

У мікросудинах відбувалося зростання звивистості артеріол, їх просвіт був на 6,6 % меншим від контролю. Просвіт венул збільшувався на 7,4 %, а капілярів – на 15,4 %. Зменшення відносного об'єму функціонуючого капілярного русла на 21,5 % вказувало на виражені порушення органного кровообігу (табл. 3).

Кількість клітин, які формували кінцеві відділи ацинусів, зменшувалася на 2,3 % порівняно з контролем. Більшість ацинарних клітин характеризувалася ознаками гідропічної дистрофії. У самих сероцитах розвивалися зміни, що вказували на порушення об'ємних відношень ядра та цитоплазми. У результаті цього ядерно-цитоплазматичні відношення у сероцитах переважали над контрольними даними на 5,2 % ($p < 0,01$).

Отже, провідним механізмом структурних змін привушної залози у тижневий термін експериментального холестаза можна вважати гемодинамічний фактор, який супроводжується інфільтративно-набряковими явищами.

При двотижневій експериментальній механічній жовтяниці ступінь морфологічних

Таблиця 3. Результати морфометричного аналізу елементів мікроциркуляторного русла привушної залози при механічній жовтяниці (M±m)

Термін спостереження	Діаметр артеріол, мкм	Діаметр венул, мкм	Діаметр капілярів, мкм	Відносний об'єм кровоносних капілярів, %	Артеріоло-венулярний індекс
Контроль (n=12)	19,35±1,02	32,15±1,25	6,31±0,35	6,17±0,18	0,61±0,03
3 доби (n=12)	18,78±1,27	34,27±1,03	7,12±0,23	5,92±0,08	0,54±0,03
7 діб (n=12)	18,08±1,34	34,54±0,79	7,28±0,18*	5,08±0,12***	0,52±0,02*
14 діб (n=12)	16,21±0,75*	36,76±2,48*	7,91±0,32*	4,42±0,21***	0,44±0,02***
28 діб (n=12)	14,37±1,26*	39,38±2,31*	8,03±0,37**	3,71±0,19***	0,36±0,01***

Примітки: 1) * – $p < 0,05$;

2) ** – $p < 0,01$;

3) *** – $p < 0,001$ порівняно з контрольними величинами, отриманими в інтактних тварин.

змін у привушній слинній залозі збільшувалася. Зміни архітекtonіки артеріального русла привушної слинної залози пов'язувалися зі звуженням просвіту артерій, яке було викликане у цей період експерименту не тільки гідропічними, але і гіпертрофічними процесами, що виникали внаслідок тривалого гіпертензивного стану гладком'язових клітин. Стан органного кровообігу визначається показниками морфометричного аналізу мікроциркуляторного русла, які характеризувалися динамічним зменшенням просвіту та зростанням резистивних властивостей артеріол, підвищенням їхньої звивистості, розширенням венулярної частини ($p < 0,05$). Параметри артеріоло-венулярного індексу зменшувалися на 27,9 % ($p < 0,001$). Відносний об'єм кровоносних капілярів становив ($4,42 \pm 0,21$) і був меншим від контролю на 28,4 %. Все це спричинило значне погіршення кровопостачання привушної залози.

Гіпоксичні, токсинемичні, гідратаційні та дисциркуляторні впливи приводили до зміни форми ацинусів від округлої до бобоподібно-зміненої, розширення міжацинарних проміжків. У навколосудинних просторах збільшувалася щільність клітинної інфільтрації. В інтерстиції, що оточував посмуговані протоки, визначалися макрофаги, тканинні базофіли і плазмоцити.

В ацинарних відділах розвивалися атрофічні зміни, які супроводжувалися зменшенням площі ацинусів ($p < 0,01$), а також їхніх діаметрів. Ці процеси підтримувалися також зменшенням кількості сероцитів, які формують кінцеві відділи ацинусів на 3,9 %, частими випадками апоптозу цих клітин. У сероцитах наростали диспропорційні процеси об'ємів ядра та цитоплазми з темпом приросту показ-

ника ядерно-цитоплазматичних відношень (+3,8) %. Такі дані засвідчили динамічне зниження їх функціональної активності, що, як наслідок, могло призводити до зменшення у складі змішаної слини ферментних та білкових компонентів.

Місячна тривалість експериментальної обтураційної жовтяниці сприяла розвитку поряд із дистрофічними та деструктивними процесами явищ, які характеризувалися зростанням сполучної тканини, та фіброзними змінами у тканині привушної залози.

При цьому в стінках кровоносних судин визначалася лімфоїдна інфільтрація та розпушення інтими й адвентиції, десквамація ендотелію. У дрібних артеріях мало місце набухання, розшарування і розриви волокон внутрішньої еластичної мембрани. У паравазальних просторах збільшувалася кількість колагенових волокон.

У внутрішній оболонці артерій зростав відносний об'єм пошкоджених ендотеліоцитів до ($38,76 \pm 1,79$) % ($p < 0,001$). Показники ядерно-цитоплазматичних відношень в ендотеліоцитах артерій у 1,3 раза переважали над контрольними величинами ($p < 0,001$). Велика питома вага пошкоджених ендотеліоцитів, зниження їх функціональної активності унаслідок порушення об'ємних співвідношень ядра та цитоплазми вказували на існуючу ендотеліальну дисфункцію в артеріальній системі привушної залози.

У ділянках розвитку гідропічної дистрофії та некрозу паренхіматозних елементів відзначався розвиток сполучної тканини. У просвіті міжчасточкових та посмугованих проток мало місце накопичення білкових секреторних продуктів, що часто призводило до їх кістозного розширення. У паренхіматозних елемен-

тах виявлялися ознаки формування жирової трансформації. Інтенсивність цього процесу неоднорідно була виражена в різних ділянках тканини привушної слинної залози. Загальна площа ацинусів була зменшеною на 17,8 %, а їхні поперечні перерізи – на 12,9 %.

Таким чином, при місячній механічній жовтяниці у структурі привушної слинної залози наставали зміни, які можна охарактеризувати як склеротично-атрофічні з вираженою функціональною недостатністю.

Список літератури

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
2. Афанасьев В. В. Классификация заболеваний и повреждений слюнных желез / В. В. Афанасьев // Стоматология. – Издательство «Медиа-Сфера», 2010. – Т. 89, № 1. – С. 63–65.
3. Афанасьев В. В. Состояние слюнных желез и слизистой оболочки рта у больных хроническим активным гепатитом / В. В. Афанасьев, А. В. Муромцев, Н. В. Деркач // Стоматология. – Издательство «Медиа-Сфера», 2008. – № 2. – С. 31–33.
4. Гнатюк М. С. Морфологічні зміни печінки та їх корекція при змодельованій обтураційній жовтяниці / М. С. Гнатюк, І. М. Кліщ, М. М. Галей // Шпитальна хірургія. – 2008. – № 4. – С. 78–82.
5. Шульгай А. Г. Стан внутрішньокішккового судинного русла і нервового апарату при механічній жовтяниці та після її корекції / А. Г. Шульгай // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 1. – С. 151–154.
6. Шульгай А. Г. Морфометричні особливості ремоделювання структури привушної залози при механічній жовтяниці / А. Г. Шульгай, М. О. Левків // Шпитальна хірургія. – 2012. – № 1(57). – С. 39–42.

Висновки. У патогенезі розвитку хронічного інтерстиційного паротиту, який розвивається при механічній жовтяниці у ранні терміни, визначальними є мікроциркуляторні розлади, що спричинюють розвиток набряково-інфільтративних процесів та призводять до зниження функціональної активності секреторних клітин привушної слинної залози. У більш пізні терміни обтураційного холестазу настають атрофічні зміни ацинарних відділів, які при тривалих жовтяницях доповнюються фіброзним заміщенням залозистої тканини з розростанням великих сполучнотканинних площ.

7. Левків М. О. Структурно-просторова перебудова артеріального русла привушної залози при експериментальній механічній жовтяниці / М. О. Левків, А. Г. Шульгай // Вісник наукових досліджень. – 2012. – № 2(67). – С. 65–69.
8. Левків М. О. Електронно-мікроскопічні зміни ацинарних відділів привушної слинної залози при механічній жовтяниці / М. О. Левків, А. Г. Шульгай // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 1(61). – С. 65–70.
9. Eugene N. Myers Salivary gland disorders / Eugene N. Myers, Robert L. Ferris. – Springer, 2007. – 517 p.
10. Madani G. Inflammatory Conditions of the Salivary Glands / G. Madani, T. Beale // Semin. Ultrasound, CT, and MRI. – 2006. – Vol. 27, № 6. – P. 440–451.
11. Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations / von I. Bultzingslowen, T. P. Sollecito, P. C. Fox [et al.] // Oral Surg. Oral. Med. Oral pathol. Oral Radiol. Endod. – 2007. – Vol. 103. – P. 574–610.
12. A systematic review of methods to diagnose oral dryness and salivary gland function / Christina D. Lofgren, Claes Wickstrom, Mikael Sonneson, [et al.] // BMC Oral Health. – 2012. – Vol. 29. – P. 324–326.

Отримано 07.07.16