

Повреждение сосудов при резекции печени может привести к атрофии и фиброзу всей доли органа в эксперименте

© Д.м.н., проф. И.В. МАЙБОРОДИН^{1*}, к.м.н. Н.Ф. ФИГУРЕНКО¹, д.м.н., проф. В.В. МОРОЗОВ¹, к.м.н. Р.В. МАСЛОВ¹, к.м.н. Т.В. МИХЕЕВА¹, д.м.н. В.И. МАЙБОРОДИНА², к.м.н. О.Н. ФИЛИПОВИЧ¹, к.м.н. А.И. КАДЫРОВА¹, д.м.н., проф. А.И. ШЕВЕЛА¹

¹Центр новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия,

²Лаборатория ультраструктурных основ патологии, Институт молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины Министерства науки и высшего образования Российской Федерации», Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — изучить возможные связанные с сосудами осложнения регенерации печени после резекции края ее доли в эксперименте.

Материал и методы. Методом световой микроскопии изучали особенности, обусловленные повреждением сосудов, регенерации печени после резекции части ее доли у крыс.

Результаты. Через 1 нед после резекции на краю печени по месту повреждения была расположена рыхлая волокнистая соединительная ткань. В паренхиме, рядом с формирующимся рубцом, иногда содержался детрит, отграниченный лейкоцитами и фибробластами. Вглубь органа от участков с детритом отходили длинные и толстые соединительнотканнные прослойки, образованные на месте пересеченных и нефункционирующих сосудов и желчных протоков. Спустя 2 нед на поверхности печени присутствовал соединительнотканнный рубец с высоким содержанием макрофагов, среди которых было много клеток с интенсивным коричневым окрашиванием цитоплазмы, по-видимому, сидерофагов или содержащих компоненты желчи. В некоторых случаях печень была деформирована соединительнотканнными перетяжками до 200 мкм шириной, скорее всего сформированными из сосудов. В последующие сроки структура органа практически восстановилась у большинства крыс. Однако примерно у 1/3 животных от места резекции в паренхиме уходили грубые толстые тяжи плотной волокнистой соединительной ткани, в структуре которой было много лейкоцитов и групп крупных клеточных элементов с коричневой цитоплазмой.

Заключение. Даже спустя 5 нед после резекции печени у некоторых крыс продолжают вследствие сосудистых расстройств активные процессы повреждения и склероза оперированной доли органа, которые в итоге могут завершиться ее атрофией или фиброзом. При проведении резекции печени по любым показаниям по возможности следует избегать пересечения крупных сосудов и желчных протоков. Также является целесообразным проведение мероприятий, направленных на поддержание и сохранение функций оставшейся печеночной паренхимы до полной ее компенсационной гипертрофии.

Ключевые слова: резекция печени, регенерация печени, повреждение сосудов, склероз, макрофаги.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Майбородин Игорь Валентинович — д.м.н., проф., главный научный сотрудник лаборатории стволовой клетки Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Центр новых медицинских технологий; E-mail: imai@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8182-5084>

Фигуренко Николай Федорович — к.м.н., докторант лаборатории стволовой клетки ИХБФМ СО РАН; <https://orcid.org/0000-0002-0430-8673>

Морозов Виталий Валерьевич — д.м.н., проф., заведующий лабораторией инвазивных медицинских технологий ИХБФМ СО РАН, <https://orcid.org/0000-0002-9810-5593>

Маслов Роман Владимирович — к.м.н., докторант лаборатории стволовой клетки ИХБФМ СО РАН; <https://orcid.org/0000-0003-4472-859x>

Михеева Татьяна Владимировна — к.м.н., докторант лаборатории стволовой клетки ИХБФМ СО РАН; <https://orcid.org/0000-0002-5763-1773>

Майбородина Виталина Игоревна — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ультраструктурных основ патологии ИМПМ, ул. акад. Тимакова, 2, 630117, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5169-6373>

Филипович Ольга Николаевна — к.м.н., докторант лаборатории стволовой клетки ИХБФМ СО РАН;

Кадырова Алия Ишенбековна — к.м.н., докторант лаборатории стволовой клетки ИХБФМ СО РАН;

Шевела Андрей Иванович — д.м.н., проф., заведующий отделом «Центр новых медицинских технологий» ИХБФМ СО РАН; <https://orcid.org/0000-0002-3164-9377>

Автор, ответственный за переписку: Майбородин И.В. — д.м.н., проф., Центр новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: imai@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8182-5084>

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Майбородин И.В., Фигуренко Н.Ф., Морозов В.В., Маслов Р.В., Михеева Т.В., Майбородина В.И., Филипович О.Н., Кадырова А.И., Шевела А.И. Повреждение сосудов при резекции печени может привести к атрофии и фиброзу всей доли органа в эксперименте.

Доказательная гастроэнтерология. 2018;7(4):20-29.

<https://doi.org/10.17116/dokgastro2018704120>

Damage of the vessels in the time of liver resection may result in atrophy and fibrose of the whole organ's lobe in experiment

© I.V. MAIBORODIN¹, N.F. FIGURENKO¹, V.V. MOROZOV¹, R.V. MASLOV¹, T.V. MIKHEEVA¹, V.I. MAIBORODINA², O.N. FILIPOVICH¹, A.I. KADYROVA¹, A.I. SHEVELA¹

¹The Center of New Medical Technologies Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, The Russian Academy of Sciences, Siberian Branch Novosibirsk, Russia,

²Laboratory of ultrastructural bases of pathology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal State Budget Scientific Institution «Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine», Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Objective. To study possible vessel-related complications of liver regeneration after tangential liver resection in the experiment.

Methods. Features of post-resection liver regeneration caused by vascular damage were studied by using of light microscopy.

Results. Fibrous connective tissue at the site of vascular injury was observed in 1 week after surgery. Parenchyma near the scar sometimes contained the debris surrounded by leukocytes and fibroblasts. Long and thick layers of connective tissue formed at the site of cut and non-functioning vessels and bile ducts were directed from sites with debris into the depth of liver. Two weeks later connective tissue scar with high content of macrophages was located on the liver surface and there were many cells with intensive brown coloring of cytoplasm (apparently, siderophages or cells containing bile components). In certain cases the liver was deformed by connective tissue strangulations up to 200 microns which most likely was formed by vessels. In the subsequent terms the organ structure was practically restored in the majority of rats. However, in approximately 1/3 of animals thick layers of dense fibrous connective tissue containing many leukocytes and groups of large cells with brown cytoplasm were directed from the place of resection into parenchyma.

Conclusion. Active processes of damage and sclerosis of the organ due to vascular disorders continued even 5 weeks later after liver resection in some rats. This can result atrophy or fibrosis of entire lobe. Injury of large vessels and bile ducts should be prevented during liver surgery whenever it is possible. It is advisable to maintain and preserve remnant liver function up to its complete compensatory hypertrophy.

Keywords: liver resection, liver regeneration, vascular damage, sclerosis, macrophages. Information about the authors:

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Maiborodin I.V. — The Center of New Medical Technologies Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, The Russian Academy of Sciences, Siberian Branch Novosibirsk, Russia, e-mail: imai@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8182-5084>

Figurenko N.F. — The Center of New Medical Technologies Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, The Russian Academy of Sciences, Siberian Branch Novosibirsk, Russia,

Morozov V.V. — The Center of New Medical Technologies Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, The Russian Academy of Sciences, Siberian Branch Novosibirsk, Russia,

Maslov R.V. — The Center of New Medical Technologies Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, The Russian Academy of Sciences, Siberian Branch Novosibirsk, Russia,

Mikheeva T.V. — The Center of New Medical Technologies Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, The Russian Academy of Sciences, Siberian Branch Novosibirsk, Russia,

Maiborodina V.I. — Laboratory of ultrastructural bases of pathology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal State Budget Scientific Institution «Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine», Novosibirsk, Russia

Filipovich O.N. — The Center of New Medical Technologies Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, The Russian Academy of Sciences, Siberian Branch Novosibirsk, Russia,

Kadyrova A.I. — The Center of New Medical Technologies Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, The Russian Academy of Sciences, Siberian Branch Novosibirsk, Russia,

Shevela A.I. — The Center of New Medical Technologies Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, The Russian Academy of Sciences, Siberian Branch Novosibirsk, Russia

For correspondence: Maiborodin I.V. — The Center of New Medical Technologies Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, The Russian Academy of Sciences, Siberian Branch Novosibirsk, Russia, e-mail: imai@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8182-5084>

TO CITE THIS ARTICLE:

Maiborodin I.V., Figurenko N.F., Morozov V.V., Maslov R.V., Mikheeva T.V., Maiborodina V.I., Filipovich O.N., Kadyrova A.I., Shevela A.I. Damage of the vessels in the time of liver resection may result in atrophy and fibrose of the whole organ's lobe in experiment. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2018;7(4):20-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17166/dokgastro2018704120>

Безопасность и успешность восстановления печени донора является первоочередной задачей при трансплантации этого органа [1], в данных случаях у живого донора забирают долю или сегмент печени с учетом кровообращения и тока желчи. Кроме того, печень резецируют в пределах здоровых тканей при

ее обширном травматическом повреждении [2, 3], при онкологических процессах [4, 5] и развитии метастазов [6], при обнаружении значительных доброкачественных опухолей [7, 8] и для элиминации некоторых паразитарных инвазий, таких как эхинококкоз [9] и альвеококкоз [10].

Считается, что по месту резекции в печени формируется соединительнотканый или фиброзный рубец, а восстановление объема органа происходит за счет гипертрофии оставшейся паренхимы, причем до 80—90% объема печени восстанавливаются в самые ближайшие сроки после резекции [1, 11]. В качестве осложнений резекции обычно рассматривают именно осложнения самого хирургического вмешательства [1, 4—6] и рецидив основного заболевания [5, 6]. О неблагоприятных реакциях оставшейся части органа сообщений очень мало. Особо отмечают, что очень редко встречающаяся послеоперационная утечка желчи не оказывает никакого значительного эффекта на регенерацию печени после удаления ее части с целью трансплантации [11]. Вместе с тем в качестве единичных случаев описаны постепенная атрофия сегмента печени, подвергшегося резекции [11], и случаи стеноза желчного протока [1].

Некоторые обнаруженные морфологические особенности формирования послеоперационного рубца печени крыс после удаления ее части в эксперименте, зависящие от повреждения сосудов, послужили основанием для этой работы.

Цель исследования — изучить возможные связанные с сосудами осложнения регенерации печени после резекции края ее доли в эксперименте.

Материал и методы

Работа основана на результатах морфологического исследования репарации печени крыс-самцов инбредной линии Wag в разные сроки после резекции края этого органа.

Эксперименты проводили на животных массой тела 180—200 г возрастом 6 мес. Все манипуляции с крысами осуществляли под общим ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ МЗ СССР №755 от 12.08.77; Приказ Министерства высшего и среднего специального образования СССР №742 от 13.11.84). На проведение исследования получено разрешение Локального комитета по медицинской этике отдела «Центр новых медицинских технологий» ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН (заседание Этического комитета протокол №18 от 24.10.14).

Под общим ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной, при соблюдении правил асептики и антисептики, после обработки кожи спиртом скальпелем производили срединную лапаротомию длиной 1,5—2 см. Ножницами резецировали каудальный край левой доли печени (*lobus hepatis sinistra*), масса удаленной ткани составляла 0,7—1,0 г (около 10% от веса всего органа). Гемостаз

не применяли, сразу после резекции послойно ушивали переднюю брюшную стенку викрилом и обрабатывали швы 5% спиртовым раствором йода. Гибели животных от операции не было, крысы с признаками гнойно-воспалительных осложнений из эксперимента выбраковывались и в дальнейших исследованиях не участвовали. В качестве контроля использовали ложнопериабдоминальных (только лапаротомия) и интактных животных. На каждую точку исследования было использовано не менее 10 крыс (от 10 до 12 особей, всего 140 крыс).

Спустя 1—5 нед после резекции поврежденную долю печени вместе с прилежными органами (сальник, поджелудочная железа, кишечник) фиксировали в 4% растворе параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) не менее 24 ч, обезживали в серии этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в гистопласт. Срезы толщиной 5—7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, изучали на световом микроскопе Axioimager M1 («Zeiss», Германия) при увеличении до 1200 раз. Состояние печени было исследовано вблизи и вдали (не менее 5 полей зрения при использовании объектива X 10) от места хирургического вмешательства.

Результаты

После резекции масса печени статистически достоверно не различалась ($p > 0,05$) между группами крыс в указанные сроки исследования и соответствовала интактному контролю ($9,31 \pm 1,6$ г).

Через 1 нед после резекции рядом с печенью были расположены свежие и старые геморрагии, содержащие сидерофаги и разделенные на разные по размерам фрагменты фибрином или тонкими соединительноткаными структурами (рис. 1, а).

У 9 из 12 крыс на краю органа по месту повреждения присутствовала рыхлая волокнистая соединительная ткань (толщиной в некоторых случаях до 300 мкм) с очень большим количеством клеточных элементов, среди которых, кроме фибробластов, было много лимфоцитов и макрофагов. В этой соединительной ткани было найдено много сосудов: от мелких тонкостенных, видимо, являющихся грануляциями, до крупных, с широкими оболочками, состоящими из нескольких слоев клеток (см. рис. 1, а, б).

У остальных 3 животных в паренхиме печени, рядом с формирующимся рубцом, были найдены фрагменты бесструктурного детрита размером до 9 мм², ограниченные по краям лейкоцитарным валом из макрофагов и фибробластов с небольшим объемом межклеточного волокнистого компонента. Вглубь органа от таких участков с детритом отходили длинные соединительнотканые прослойки, постепенно уменьшающиеся по толщине по мере удаления от

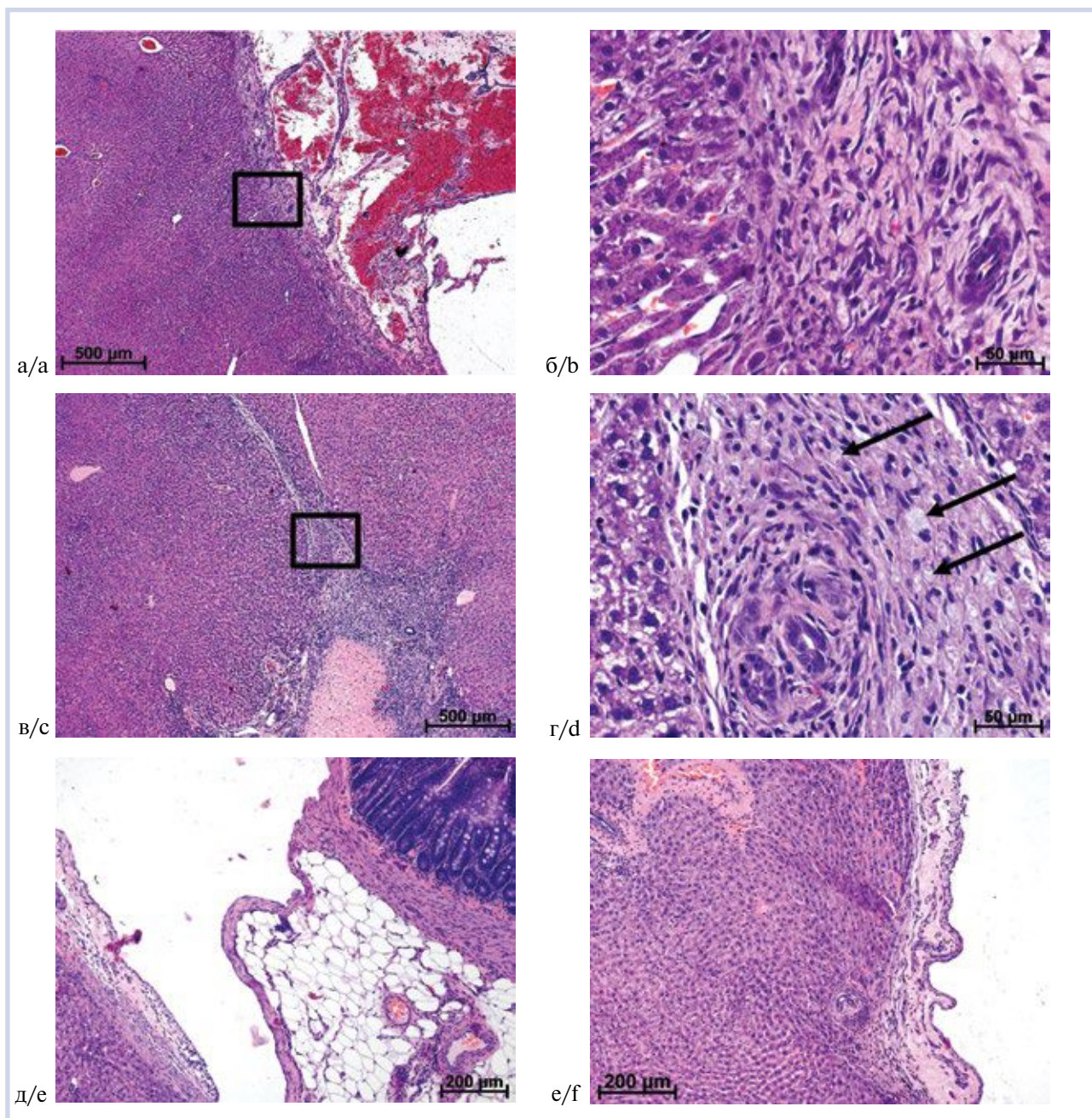


Рис. 1. Сосудистые реакции в печени крыс в первые 2 нед после резекции.

а — через 1 нед после резекции рядом с печенью присутствуют обширные свежие геморрагии, разделенные на фрагменты фибрином и тонкими полосками соединительной ткани. По краю поврежденного участка органа расположена соединительная ткань с большим числом клеточных элементов и сосудов; б — фрагмент рис. 1, а. В соединительной ткани, развивающейся на месте хирургического вмешательства на краю печени, волокна расположены хаотично, много сосудов и клеточных элементов. Расположенные рядом с формирующимся рубцом гепатоциты имеют дистрофические изменения, синусоиды значительно расширены; в — в паренхиме печени спустя 1 нед после операции расположен детрит с лейкоцитарной реакцией вокруг, от этого участка вглубь органа отходят также инфильтрированные лейкоцитами соединительнотканнные прослойки; г — фрагмент рис. 1, в. В цитогамме лейкоцитов рядом с детритом преобладают лимфоциты и макрофаги, многие из которых очень крупные и с пенистой цитоплазмой (стрелки). Группа желчных капилляров, расположенная в соединительной ткани вокруг детрита, состоит из клеток с деструктивными изменениями (кариорексис, кариопикноз, кариолизис) и инкапсулирована отдельной тонкой полоской соединительной ткани; д — ко 2-й неделе после повреждения л печени подпаяны кишечник и сальник. На поверхности печени присутствует плотная волокнистая соединительная ткань с большим содержанием межклеточного вещества; е — в паренхиме печени на 2-й неделе после операции расположены крупные сосуды с толстыми склерозированными оболочками. Соединительная ткань на месте резекции содержит большой объем межклеточного матрикса. Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 1. Vascular reactions in rats' livers in 2 weeks after resection. Hematoxylin and eosin stain.

а — extensive fresh hemorrhages divided into the fragments by fibrin and connective tissue layers in 1 week after resection. Connective tissue with a large number of cellular elements and vessels is located along the edge of damaged lobe; б — fragment of Fig. 1, а. Chaotic arrangement of connective tissue fibers with numerous vessels and cellular elements in liver edge after resection. Hepatocytes located near the scar with dystrophic changes, sinusoids are significantly enlarged; в — debris with peripheral leukocyte reaction in liver parenchyma 1 week after surgery, connective tissue layers infiltrated by leukocytes are directed into the depth of the organ; г — fragment of Fig. 1, с. Lymphocytes and macrophages are predominant around the debris, many of them are very large with foamy cytoplasm (arrows). The group of bile capillaries located in the connective tissue around detritus consists of cells with destructive changes (karyorrhexis, karyopycnosis, karyolysis) and is encapsulated by separate thin strip of connective tissue; е — intestine and omentum are soldered with the liver after 2 weeks. There is a dense fibrous connective tissue with high content of intercellular substance on liver surface; ф — large vessels with thick sclerotic walls in liver parenchyma 2 weeks postoperatively. Connective tissue at the site of resection contains a large volume of extracellular matrix;

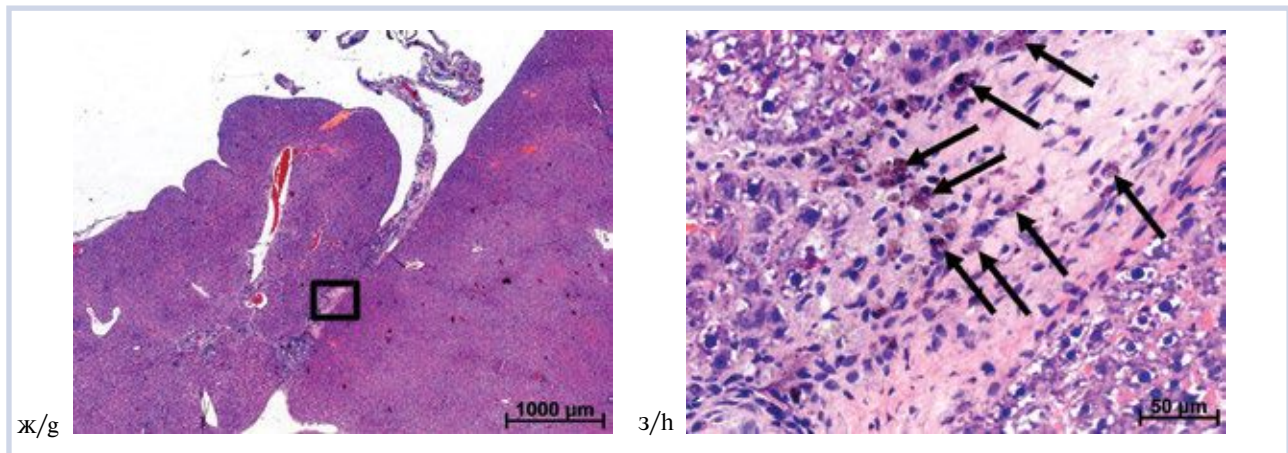


Рис. 1. Сосудистые реакции в печени крыс в первые 2 нед после резекции. (Окончание)

ж — через 2 нед после хирургического вмешательства печень деформирована толстыми прослойками соединительной ткани; з — фрагмент рис. 1, ж; в широких прослойках плотной волокнистой соединительной ткани низкое содержание клеточных элементов, многие крупные клетки содержат коричневый пигмент (стрелки).

Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 1. Vascular reactions in rats' livers in 2 weeks after resection. Hematoxylin and eosin stain.

g — liver is deformed by thick layers of connective tissue in 2 weeks after surgery; h — fragment of Fig. 1, g. Low content of cellular elements in wide layers of dense fibrous connective tissue, many large cells contain brown pigment (arrows).

основного очага (см. рис. 1, в). В этих соединительнотканых структурах были обнаружены разрушающиеся остатки желчных протоков, состоящие из одного ряда крупных клеток с признаками деструкции клеточных ядер (кариопикноз, кариорексис, кариолизис). Макрофаги, инфильтрирующие в большом количестве ткани на границе с детритом и соединительнотканые прослойки в печени, были очень крупными, часто с пенящейся цитоплазмой (большое количество прозрачных лизосом) или содержащей коричневый пигмент, по-видимому, гемосидерин или компоненты желчи (см. рис. 1, в, г).

Через 2 нед после операции в большинстве случаев (7 из 12) обширные геморрагии в области резекции найдены не были, но небольшие кровоизлияния были обнаружены несколько глубже, непосредственно в паренхиме. По месту резекции на поверхности печени присутствовал соединительнотканый рубец, на отдельных участках похожий по строению на глиссонову капсулу, но с несколько большим процентом межклеточного компонента и высоким содержанием макрофагов, среди которых было много клеток с интенсивным окрашиванием цитоплазмы коричневым цветом. Часто к рубцу печени были подпаяны органы брюшной полости: сальники, петли кишечника и поджелудочная железа. В самой паренхиме вблизи от места резекции было много соединительнотканых структур, также там были расположены крупные кровеносные сосуды с толстыми склерозированными стенками (см. рис. 1, д, е).

В оставшихся наблюдениях поврежденная доля печени в значительной степени была деформирована

соединительноткаными перетяжками до 200 мкм шириной, которые на значительном протяжении были представлены плотной волокнистой соединительной тканью (см. рис. 1, ж). В этих структурах на отдельных участках было много сосудов со склерозированными оболочками, лимфоцитов и макрофагов, также в большом количестве содержались клеточные элементы с коричневой окраской цитоплазмы (см. рис. 1, ж, з).

Через 3 нед макроскопически место операции только у некоторых животных можно было определить по подпаянным органам брюшной полости. Глиссонова капсула к этому времени практически восстановилась и на участке после хирургического вмешательства была только несколько толще, чем на остальной поверхности. От этой капсулы вглубь органа отходили соединительнотканые прослойки с сосудами. Вместе с тем в структурах капсулы все еще присутствовали крупные клеточные элементы с коричневой окраской цитоплазмы (рис. 2, а).

Кроме того, недалеко от места хирургического вмешательства в паренхиме органа у 2 из 12 крыс были найдены достаточно крупные кровоизлияния (до 0,8 мм в поперечнике). Большое количество фибрина по краю геморрагий и наличие сидерофагов свидетельствовало, что эти кровоизлияния были образованы не в результате выделения и забора печени для гистологического изучения, а за какое-то время до этого (см. рис. 2, б).

К 4-й неделе у 6 из 10 крыс и у 8 из 10 животных на 5-й неделе на участке повреждения печени были восстановлены структуры глиссоновой капсулы, которая на таких местах была несколько толще и состо-

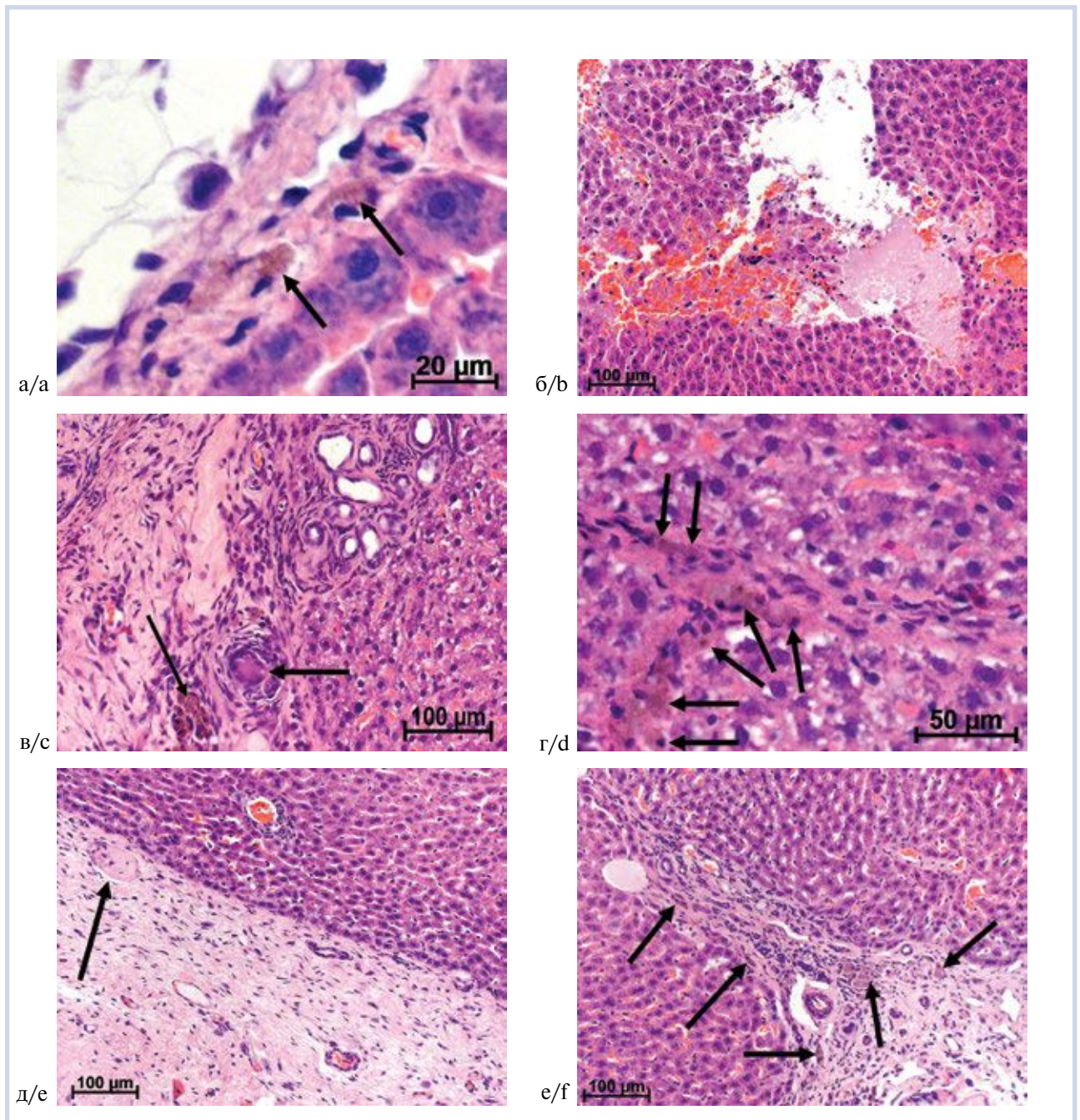


Рис. 2. Изменения печени животных, обусловленные повреждением сосудов, в поздние сроки после резекции.

a — в восстановленной тонкой фиброзной капсуле печени на 4-й неделе после повреждения расположены единичные крупные клеточные элементы коричневого окраски (стрелки); б — спустя 3 нед после резекции паренхима печени содержит обширное кровоизлияние с деструкцией гепатоцитов на периферии и внутри; в геморагии много фибрина и присутствуют сидерофаги; в — к 4-й неделе после операции в паренхиме органа проходит широкая прослойка плотной волокнистой соединительной ткани с гигантскими клетками инородных тел (толстая стрелка) и группой клеток с коричневым пигментом (тонкая стрелка), рядом расположено несколько формирующихся пустых желчных протоков; г — тонкая прослойка соединительной ткани с коричневым пигментом (стрелки), расположенным в клетках и свободно, в глубине паренхимы печени через 4 нед после хирургического вмешательства; д — обширные разрастания плотной волокнистой соединительной ткани содержатся рядом с участком резекции спустя 5 нед, в этой соединительной ткани расположены структуры с очень плотной упаковкой волокон, малым количеством клеток и собственной тонкой капсулой из одного ряда клеточных элементов (стрелка); е — на 5-й неделе после операции печень содержит широкие прослойки плотной волокнистой соединительной ткани с параллельно ориентированными волокнами, большим числом склерозированных сосудов и клеточных элементов, группы которых содержат коричневый пигмент в цитоплазме (стрелки).

Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 2. Vascular injury-related changes in the liver in long-term period after resection. hematoxylin and eosin stain.

a — liver parenchyma contains extensive hemorrhage with destruction of hepatocytes in the periphery and inside in 3 weeks after resection. There is a lot of fibrin in hemorrhages and siderophages are present; b — single large brown cellular elements (arrows) in restored thin liver capsule in 4 weeks after injury; c — in 4 weeks after surgery, a wide layer of dense fibrous connective tissue with giant cells of foreign bodies (thick arrow) and a group of cells with brown pigment (thin arrow) passes through the liver parenchyma, several empty bile ducts are located nearby; d — thin layer of connective tissue with intracellular and extracellular brown pigment (arrows) deep in liver parenchyma in 4 weeks after surgery; e — extensive growths of dense fibrous connective tissue near resection site after 5 weeks, in this connective tissue there are structures with a very dense packing of fibers, small number of cells and its own thin capsule from one row of cellular elements (arrow); f — after 5 weeks liver contains wide layers of dense fibrous connective tissue with parallel fibers, great number of sclerotic vessels and cellular elements containing brown pigment in the cytoplasm (arrows).

яла и из фиброзной, и из плотной волокнистой соединительной ткани, часто с большим числом крупных макрофагов. В паренхиме органа была отмечена только диффузная лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация.

В оставшихся случаях от места резекции вглубь органа отходили грубые толстые прослойки плотной волокнистой соединительной ткани, в которых присутствовали гигантские клетки инородных тел и крупные клеточные элементы с коричневым пигментом в цитоплазме. Также там были найдены структуры практически без клеток, но с очень плотным межклеточным веществом, имеющие свою собственную тонкую капсулу, похожие на облитерированные сосуды или желчные протоки. Рядом с такими соединительнотканскими образованиями были расположены группы тонкостенных сосудов и небольших желчных капилляров. От широких прослоек соединительной ткани в паренхиму отходили более мелкие, постепенно истончающиеся прослойки, также с большим объемом коричневого пигмента, расположенного внеклеточно и внутри крупных клеток с эксцентрично расположенным ядром (см. рис. 2, в–е).

Обсуждение

Отсутствие статистически значимых отличий массы печени после резекции ее края может быть связано с разными причинами. Во-первых, дефект массы после удаления фрагмента органа был небольшим — около 10%. Во-вторых, на месте резекции присутствовали геморрагии, а резекция органа сопровождается изменениями микроциркуляции и ускорением кровотока как реакцией на повреждение. В ранние сроки это может нивелировать изменение массы органа. Масса паренхимы за счет гипертрофии оставшейся ткани при небольшом повреждении восстанавливается к 2–3-й неделе, далее идет реорганизация гипертрофированных участков, но на массу печени это в значительной мере уже не влияет. В тех случаях, когда в оперированной доле идут активные, но постепенные процессы склероза и фиброза, скорее всего, в других долях продолжают параллельные гипертрофические компенсаторные изменения, что также приводит к отсутствию изменений массы всей печени.

Сразу после повреждения ткани печени место разреза сначала прикрывается кровью, излившейся из поврежденных сосудов и синусоидов органа. Этот кровяной сгусток постепенно уплотняется, эритроцитарные массы разделяются фибриновыми перетяжками, по ним мигрируют лейкоциты, которые, экскретируя протеолитические ферменты [12], лизируют фибрин и эритроциты. Кровяной сгусток становится похожим на сеть, по ее нитям мигрируют фибробла-

сты и начинают синтез компонентов соединительной ткани [13, 14]. Постепенно образуется соединительнотканый рубец, который сначала содержит много клеточных элементов, и мало волокон. Не исключено, что такие соединительнотканые структуры, формирующиеся по краю разреза печени уже в течение 1-й недели, являются первыми этапами восстановления глиссоновой капсулы. В результате констрикции этой соединительной ткани припаянные к рубцу органы брюшной полости подтягиваются ближе к печени и начиная со 2–3-й недели наблюдения попадают в площадь гистологического среза.

По-видимому, не все сосуды к этому времени плотно тромбированы, из некоторых возможно кровотечение, например при движениях животного. Постепенно эритроциты фагоцитируются и лизируются макрофагами (сидерофагами), накапливающими соединения железа, которые окрашивают цитоплазму фагоцитов в бурый цвет. Но постоянно образуются свежие кровоизлияния, повторяющие этот путь, вследствие этого рядом с поврежденным краем печени одновременно расположены и свежие, и старые геморрагии и всегда много сидерофагов.

Постепенно тромбированные сосуды склерозируются, что проявляется в виде соединительнотканых перетяжек в органе, начинающихся в области резекции: т.е. уходящие в паренхиму прослойки из соединительной ткани представляют собой нефункционирующие в результате пересечения, тромбоза и склероза крупные сосуды. Также не исключены облитерация и склероз поврежденных желчных протоков. Начиная со 2-й недели эта соединительная ткань сокращается, и печень деформируется указанными перетяжками.

Скорее всего, коричневый пигмент в цитоплазме крупных фагоцитов является гемосидерином. Вместе с этим нельзя исключить, что коричневое окрашивание макрофаги приобретают вследствие фагоцитоза желчи. Желчь может оказаться в паренхиме печени в результате пересечения при резекции желчных протоков. Желчь также может попасть в ткани при невозможности ее транспорта от гепатоцитов, вследствие блокады или пережатия желчных протоков воспалительным инфильтратом, геморрагиями, тромбом по краю резекции при констрикции фибрина, формирующимся рубцом и тому подобными причинами. Поэтому являются возможными фагоцитоз желчи из паренхимы органа макрофагами и миграция в другие органы этих фагоцитов с желчью для ее утилизации или элиминации [15]. Желчь в тканях из-за постепенной абсорбции ее жидкой части может уплотняться, вследствие этого становится вероятным слияние макрофагов с образованием многоядерных форм для лизиса таких конкрементоподобных скоплений сгущенной желчи.

Сосуды при резекции печени повреждаются не только на краю органа, возможны геморрагии и непосредственно в паренхиме, разумеется, недалеко от края. Кроме того, пересечение сосудов при разрезе и последующее тромбирование может нарушить кровоснабжение отдельных участков печени с последующим их некротизированием и деструкцией. Не исключено, что найденные обширные фрагменты детрита с лейкоцитарной реакцией вокруг представляют собой или уже организованные геморрагии, или, что более вероятно, нежизнеспособные участки печеночной паренхимы.

Детрит сначала ограничивается лейкоцитами и формирующейся соединительной тканью, малое содержание нейтрофилов указывает на асептический характер воспалительного процесса, инициируемого антигенами из поврежденных тканей. Наличие крупных макрофагов с пенистой цитоплазмой вокруг детрита свидетельствует об активном участии этих клеточных элементов в фагоцитозе и лизисе, резорбции дебриса. Далее должны произойти или полная лейкоцитарная инфильтрация дебриса с его фрагментированием, рассасыванием и замещением рубцом, или постепенное осумковывание плотной волокнистой соединительной или фиброзной тканью. Возможно, что таких участков с детритом сразу после операции было больше, но в течение 1 нед большинство более мелких рассосалось и было замещено соединительной тканью, а остались только самые крупные, не до конца резорбированные фагоцитами к этому моменту.

К 3-й неделе толстый рубец из плотной волокнистой соединительной ткани на месте повреждения полностью сменился характерной для капсулы печени фиброзной тканью. Однако спайки брюшной полости не исчезли, а только сократились и склерозировались, на что указывают плотно подпаянные к печени органы брюшной полости и склерозированные структуры сальников непосредственно вблизи места операции.

Вместе с этим сохраняются, по крайней мере, частично сосудистые нарушения в печени, о чем свидетельствуют обнаруженные геморрагии в паренхиме и сидерофаги в структурах капсулы. Возможно, что восстановленные сосуды еще не имеют хорошо сформированных оболочек и повреждаются при резких изменениях кровотока, например при некоторых изменениях питания или резких движениях животных. Также существует вероятность, что толстые соединительнотканые перетяжки, сформировавшиеся в печени, пережимают отдельные сосуды и также являются причиной кровоизлияний.

У большинства крыс процессы регенерации печени после резекции части ее доли практически завершились к 4-й неделе.

Однако на основании обнаружения широких прослоек соединительной ткани, формирования гигантских клеток инородных тел, присутствия значительного количества макрофагов с коричневым пигментом можно сделать заключение, что у некоторых животных, примерно $\frac{1}{3}$ от общего числа, и на этот срок, и на 5 нед, и, видимо, позже продолжаются процессы повреждения и восстановления печени.

Не исключено, что пересечение при резекции крупного кровеносного сосуда или желчного протока влечет за собой его облитерацию и замещение соединительной тканью. При этом также склерозируются и паренхиматозные ветви таких сосудов и протоков. В результате гипоксии и нарушения оттока желчи погибают и разрушаются группы гепатоцитов, расположенные рядом с такими прослойками соединительной ткани. Процесс повторяется и постепенно приводит к формированию очень широких соединительнотканых структур.

Кроме того, такие широкие полоски плотной соединительной ткани препятствуют прорастанию через них новых кровеносных сосудов и желчных протоков. В пользу такого предположения свидетельствуют группы молодых желчных капилляров с пустым просветом, обнаруженные рядом с прослойками соединительной ткани (см. рис. 2, в).

Возможно, что найденные многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой (см. рис. 2, в) формируются для лизиса нежизнеспособных больших фрагментов печеночной паренхимы, сосудов, желчных протоков, а также, по-видимому, желчных конкрементов, образующихся в протоках и ткани при длительном нарушении оттока и даже движения желчи. В процессе всего этого гепатоциты продолжают секретировать компоненты желчи, которые в итоге также оказываются в паренхиме органа и между клетками соединительной ткани, откуда и фагоцитируются макрофагами, приобретающими коричневую окраску. Так как желчь является продуктом утилизации эритроцитов, существует вероятность, что макрофаги, фагоцитирующие желчь из тканей печени, сходны с сидерофагами, также имеющими коричневую окраску цитоплазмы.

Можно предположить, что такое прогрессирующее формирование соединительной ткани на месте поврежденных сосудов и желчных протоков постепенно приведет к значительному или даже полному замещению всей доли печени вследствие простой резекции ее части соединительной тканью, атрофии, склерозу и фиброзу [11]. Однако остальные доли органа повреждены не были и, следовательно, можно ожидать быстрой гипертрофии и компенсации ими функций утраченных структур [1, 11]. При проведении резекции печени по любым показаниям по возможности следует избегать пересечения крупных со-

судов и желчных протоков. Также целесообразным является проведение мероприятий, направленных на поддержание и сохранение функций оставшейся печеночной паренхимы до полной ее компенсационной гипертрофии.

Заключение

Таким образом, через 1 нед после резекции печени у крыс на краю органа по месту разреза была расположена рыхлая волокнистая соединительная ткань. В паренхиме печени, рядом с формирующимся рубцом, иногда были расположены фрагменты бесструктурного детрита, отграниченные лейкоцитарным валом из лимфоцитов, макрофагов и фибробластов. Вглубь органа от таких участков с детритом отходили длинные и толстые соединительнотканые прослойки, образованные на месте пересеченных и нефункционирующих сосудов и желчных протоков. Спустя 2 нед после операции на поверхности органа присутствовал соединительнотканый рубец с высоким содержанием макрофагов, среди которых было много клеток с интенсивным коричневым окрашиванием цитоплазмы, по-видимому, сидерофагов или содержащих компоненты желчи. В некоторых случаях печень была деформирована соединительноткаными перетяжками до 200 мкм шириной, скорее всего, сформированными из сосудов. В последующие

сроки структура органа практически восстановилась у большинства крыс. Однако примерно у $1/3$ животных от места резекции в паренхиме уходили грубые толстые тяжи плотной волокнистой соединительной ткани, в структуре которой было много лейкоцитов, сосудов со склерозированными оболочками и групп крупных клеточных элементов с эксцентрично расположенным ядром и коричневой цитоплазмой, что может являться свидетельством продолжающихся вследствие сосудистых расстройств процессов повреждения оперированной доли печени, которые в итоге завершатся ее атрофией или фиброзом.

Работа выполнена при финансовой поддержке ПФНИ ГАН на 2017–2020 гг. (VI.62.2.1, 0309-2016-0006) «Разработка технологий получения материалов для регенеративной медицины и развитие методов восстановления репродуктивного здоровья».

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — И.М., А.Ш., В.М.

Сбор и обработка материала — И.М., Н.Ф., В.М., Р.М., Т.М., В.М., О.Ф., А.К., А.Ш.

Написание текста — И.М., А.Ш., В.М.

Редактирование — И.М., А.Ш., В.М.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no potential conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

- Kwon KH, Kim YW, Kim SI, Kim KS, Lee WJ, Choi JS. Postoperative liver regeneration and complication in live liver donor after partial hepatectomy for living donor liver transplantation. *Yonsei Med J.* 2003;44(6):1069-1077. <https://doi.org/10.3349/ymj.2003.44.6.1069>
- Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М. *Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011;672.
- Gumanenko EK, Samohvalov IM. *Voенно-polevaja hirurgija lokal'nyh vojn i vooruzhennyh konfliktov.* M.: Gjeotar-Media, 2011;672. (In Russ.).
- Klink T, Simon P, Knopp C, Itrich H, Fischer L, Adam G, Koops A. Liver remnant regeneration in donors after living donor liver transplantation: long-term follow-up using CT and MR imaging. *Rofo.* 2014;186(6):598-605. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1355894>
- Noda T, Eguchi H, Iwagami Y, Yamada D, Asaoka T, Gotoh K, Kawamoto K, Kobayashi S, Hashimoto Y, Takeda Y, Tanemura M, Umeshita K, Doki Y, Mori M. Minimally invasive liver resection for hepatocellular carcinoma of patients with liver damage B: a propensity score-based analysis. *Hepatol Res.* 2018;48(7):539-548. <https://doi.org/10.1111/hepr.13057>
- Shen J, Li C, Yan L, Li B, Xu M, Yang J, Wang W, Wen T. Short- and long-term outcomes between young and older HCC patients exceeding the Milan criteria after hepatectomy. *Ann Hepatol.* 2017;17(1):134-143. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.7545>
- Strandberg Holka P, Eriksson S, Eberhard J, Bergenfeldt M, Lindell G, Stureson C. Significance of poor performance status after resection of colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):3. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1306-1>
- Jung K, Kim Y, Heo Y, Lee JC, Youn S, Moon J, Kim J, Kim TY, Kim B, Wang H. Management of severe blunt liver injuries by applying the damage control strategies with packing-oriented surgery: experiences at a single institution in Korea. *Hepatogastroenterology.* 2015;62(138):410-416.
- Rosales A, Que FG. Spontaneous hepatic hemorrhage: A single institution's 16-year experience. *Am Surg.* 2016;82(11):1117-1120.
- Patkowski W, Krasnodebski M, Grąt M, Masior Ł, Krawczyk M. Surgical treatment of hepatic Echinococcus granulosus. *Prz Gastroenterol.* 2017;12(3):199-202. <https://doi.org/10.5114/pg.2017.70473>
- Patkowski W, Kotulski M, Remiszewski P, Grąt M, Zieniewicz K, Kobryń K, Najnigier B, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Krawczyk M. Alveococcosis of the liver - strategy of surgical treatment with special focus on liver transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2016;18(5):661-666. <https://doi.org/10.1111/tid.12574>
- Ibis C, Asenov Y, Akin M, Azamat IF, Sivrikov N, Gurtekin B. Factors affecting liver regeneration in living donors after hepatectomy. *Med Sci Monit.* 2017;23:5986-5993.
- Fredriksson MI, Gustafsson AK, Bergstrom KG, Asman BE. Constitutionally hyperreactive neutrophils in periodontitis. *J Periodontol.* 2003;74(2):219-224.

13. Майбородин И.В., Колесников И.С., Шевела А.И., Шеплев Б.В., Дровосеков М.Н., Тодер М.С. Влияние фибринового сгустка при повреждении кости нижней челюсти в эксперименте. *Стоматология*. 2011;90(4):9-12.
Maiborodin IV, Kolesnikov IS, Shevela AI, Sheplev BV, Drovosekov MN, Toder MS. Results of fibrin clot application for acceleration of regeneration of the damaged mandible in experiment. *Stomatologiya (Mosk)*. 2011;90(4):9-12. (In Russ.).
14. Майбородин И.В., Матвеева В.А., Колесников И.С., Дровосеков М.Н., Тодер М.С., Шевела А.И. Регенерация поврежденной кости нижней челюсти крыс после использования аутологичных стромальных стволовых клеток костномозгового происхождения, адсорбированных на фибриновом сгустке. *Морфология*. 2011;140(6):79-85.
Maiborodin IV, Matveeva VA, Kolesnikov IS, Drovosekov MN, Toder MS, Shevela AI. Regeneration of the damaged mandibular bone in rat after the injection of autologous mesenchymal stem cells of bone marrow origin adsorbed on the fibrin clot. *Morfologiya*. 2011;140(6):79-85. (In Russ.).
15. Гаврилин В.Н., Шкурупий В.А. Влияние накопления поливинилпирролидона в синусоидальных клетках печени на характер токсического повреждения органа. *Бюлл. СО РАМН*. 1995;(2):24-28.
Gavrilin VN, Shkurupij VA. Influence of accumulation of polyvinylpyrrolidone in sinusoidal cells of a liver on the nature of toxic damage of organ. *Byull SO RAMN*. 1995;(2):24-28. (In Russ.).

Поступила 26.11.18
Received 26.11.18