

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИВЕРТИКУЛЁЗЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Юсеф Р.М.<sup>1</sup>, Кулжинская Г.И.<sup>1</sup>, Татьянченко В.К.<sup>1</sup>, Богданов В.Л.<sup>1</sup>

*ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Министерства Здравоохранения Российской Федерации», Ростов-на-Дону, Россия (344022, Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский 29), e-mail: valeribogdanov@yandex.ru*

**Цель исследования – выявить морфо-функциональные особенности глазного яблока при дивертикулярной болезни ободочной кишки и определить критерии, позволяющие с достаточной вероятностью прогнозировать тяжесть течения заболевания. Материал и методы. По оригинальной методике (патент РФ №2087943) у 27 животных создана модель дивертикулёза ободочной кишки. Животные разделены на 4 группы. Срок наблюдения колебался от 3 до 365 дней. Проведены физиологические, биохимические и патоморфологические методы исследования. Результаты. В динамике развития дивертикулёза ободочной кишки можно выделить 4 периода. У всех животных выявляются нарушения со стороны зрительного анализатора, что обусловлено нарушением локальной гемодинамики, а также, активацией процессов перекисного окисления липидов. Наиболее выражены изменения глазного яблока при тотальном дивертикулёзе и его осложнённом течении. Заключение. Выявленные изменения глазного яблока при экспериментальном дивертикулёзе ободочной кишки являются характерными только для этой патологии и отражают тяжесть её течения.**

**Ключевые слова:** дивертикулярная болезнь; глазное яблоко; морфо-функциональные изменения.

## PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF EYEBALL DISEASE PATHOGENESIS IN EXPERIMENTAL COLONIC DIVERTICULOSIS

Youssef R.M.<sup>1</sup>, Kulzhinskaya G.I.<sup>1</sup>, Tatyanchenko V.K.<sup>2</sup>, Bogdanov V.L.<sup>2</sup>

*Rostov on Don State Medical University, Rostov on Don, Russia (344022, Rostov on Don, lane Nakhichevan 29), e-mail: valeribogdanov@yandex.ru*

**Purpose. To identify the morphofunctional features of the eyeball in cases of colonic diverticular disease, and determine the criteria for prognostication, with a reasonable degree of probability, of the disease severity. Materials and methods. An original method (RF Patent No.2087943) was used to create a model of colonic diverticulosis in 27 animals. The animals were divided into 4 groups. The observation period varied from 3 to 365 days. Physiological, biochemical and pathomorphological methods of study were used. Results. Four periods can be identified in the colonic diverticulosis development. All animals showed visual analyzer disorders due to disruption of the local hemodynamics and activation of the lipid peroxidation processes. The eyeball changes are most marked in cases of total diverticulosis and a complicated course of the disease. Conclusion. The eyeball changes found in experimental colonic diverticulosis are characteristic for this pathology only and reflect the severity of the disease.**

**Keywords:** diverticular disease; eyeball; morphofunctional changes.

Дивертикулярная болезнь рассматривается как хронический воспалительный процесс, приводящий к общей интоксикации организма, ранние симптомы его следует искать в функциональных изменениях ряда органов и систем и, в частности органа зрения [2, 3, 6, 9]. Имеющаяся офтальмологическая литература, посвященная состоянию органа зрения при дивертикулярной болезни ободочной кишки, очень малочисленная и не дает достаточного представления о нарушениях, возникающих в зрительном анализаторе [1, 7, 8]. До настоящего времени не представлено развернутой картина всей совокупности глазных изменений в их динамике и в зависимости от формы дивертикулёза и длительности

заболевания. Это требует проведения тщательных экспериментальных исследований, с последующим сопоставлением полученных результатов и клинического материала.

Цель исследования. Выявить морфо-функциональные особенности глазного яблока при дивертикулярной болезни ободочной кишки и определить критерии, позволяющие с достаточной вероятностью прогнозировать тяжесть течения заболевания.

Материал и методы исследования. На 27 кроликах было проведено моделирование дивертикулеза толстой кишки (Федеральный Патент РФ № 2087943) [5]. Животных наблюдали в сроки от 3 до 180 дней. Для решения поставленных в работе задач весь период наблюдения был разделен на периоды в зависимости от значения конкретного индивидуального показателя по отношению к средней величине в контрольной группе.

Была использована комплексная методика патоморфологического исследования: морфометрия, макро-, микроскопия просветленных препаратов, световая и электронная микроскопия.

Содержание диеновых конъюгатов (ДК) ненасыщенных жирных кислот (НЭЖК) в плазме крови и гомогенате оболочек глазного яблока определено по величине пика поглощения конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов на спектрофотометре СФ-26 при максимуме поглощения 233 нм. Содержание фонового малонового диальдегида (МДА), спонтанного и аскорбатзависимого накопления МДА в эритроцитах крови и гомогенатах ткани оболочек глазного яблока (расчет на 0,5г ткани) устанавливали по их реакции с тиобарбитуровой кислотой и последующим количественным определением окрашенного продукта спектрофотометрически, максимум поглощения – 532 нм. Перекисный гемолиз эритроцитов определяли калориметрически на КФК-2 по экстинции внеэритроцитарного гемоглобина, поступающего в среду вследствие спонтанного лизиса мембран эритроцитов, вызванного перекисным окислением липидов кислородом воздуха.

Комплексный морфо-функциональный анализ микроваскулярного русла проводили на просветленных препаратах толщиной 40 – 150 мкм.

Результаты исследования. Для уточнения патогенеза развития дивертикулеза толстой кишки, а также изучения патогенетической связи его с патологией глазного яблока был предпринят экспериментальный раздел работы.

Безусловно, модель является подобием самого заболевания и учитывает не все патогенетические факторы, но она позволяет проследить развитие болезни с его начала до клинической манифестации и учесть влияние дивертикулеза на другие органы, в частности на глазное яблоко.

Было установлено, что моделируемый дивертикулез толстой кишки имеет стадии своего развития, в которые укладываются те или иные изменения стенки кишки при

дивертикулезе, которые описаны в работах О.О. Орехова [4]. Нам представляется возможным выделить четыре стадии его развития:

I стадия – стадия первичных морфо-функциональных изменений (первый период наблюдения, 7-21 день от начала эксперимента);

II стадия – стадия компенсации (второй период наблюдения, 30-45 дней от начала эксперимента);

III стадия – стадия декомпенсации или же дистрофических и деструктивных изменений (третий период наблюдения, 60-90 дней от начала эксперимента);

IV стадия – стадия формирования дивертикулов (четвертый период наблюдения, 120-365 дней от начала эксперимента).

Следует отметить, что полученные данные позволяют определить третью и четвертую стадии как соответствующие патоморфологии толстой кишки при дивертикулезе у больных.

Изучение состояния активности перекисного окисления липидов в эксперименте имело цель определить возможное гуморальное влияние дивертикулеза на состояние глазного яблока.

Результаты проведенного исследования содержания продуктов ПОЛ, при экспериментальном дивертикулезе толстой кишки показали закономерные и выраженные изменения этих систем на разных этапах его развития. Так, отмеченная нами к концу 60-х суток после развития дивертикулеза активация процесса ПОЛ в крови и глазном яблоке выражалась резким увеличением содержания продуктов ПОЛ: диеновых конъюгатов (соответственно в 2,6 и в крови в 4 раза), малонового диальдегида (в 8 и 2 раза соответственно), а также усилением перекисного гемолиза эритроцитов в 4 раза. Необходимо также указать, что степень активации процессов ПОЛ в определенной мере связана с силой и продолжительностью оказанного воздействия, распространенностью патологического процесса. Обнаруженное нами увеличение концентрации продуктов ПОЛ, очевидно, определялось и особенностями использованной модели дивертикулеза толстой кишки. Факт определен ролью  $\alpha$ -токоферола в регуляции перекисного окисления липидов.

Нами установлены следующие изменения в гемомикроциркуляторном русле глазного яблока в процессе развития экспериментального дивертикулеза толстой кишки. Уже в первую стадию развития дивертикулеза толстой кишки, а следовательно, изменения режима функционирования гемомикроциркуляторного русла, происходит компенсаторная перестройка этого отдела сосудистого русла, обеспечивающая экономный расход энергетических материалов. Подтверждением тому служило и достоверное по отношению к контролю снижение коэффициента притока и оттока крови в микромодуль. Если в норме их соотношение было 1:2, то в первую стадию развития дивертикулеза оно составило 1:1,5. Эти

изменения указывают реакцию адаптации глазного яблока к новым условиям функционирования.

При сопоставлении вышеперечисленных показателей соотношения компонентов гемомикроциркуляции во вторую стадию развития патологического процесса (стадия компенсации) с таковыми у животных в первой стадии не было установлено статистически значимой разницы большинства показателей. Определенную ценность, на наш взгляд, представляет факт достоверного уменьшения просвета веноулярных компонентов терминального русла во второй стадии по отношению к значению этого показателя в первой стадии развития патологического процесса. Это может служить подтверждением адаптационного характера вышеописанных изменений гемомикроциркуляторного звена сосудистого русла глазного яблока в эти сроки наблюдения (30-45 дней). Особый интерес представляло возрастание величины таких показателей, как: плотности сосудистой сети, диффузной поверхности микрососудов, объема циркулирующей крови по отношению к значению этих показателей в первой стадии развития дивертикулеза. В то же время в этот срок просвет большинства артериолярных компонентов микроциркуляторного русла оставался суженным. Соотношение притока и оттока жидкости в микромодуле было равно 1:1,5.

Исследование гемомикроциркуляторного русла в третью стадию развития дивертикулеза (стадия дистрофических и деструктивных изменений 60-90 дней) выявило некоторую разнонаправленность в изменениях отдельных показателей. Так плотность сосудистой сети уменьшилась с  $8,28 \pm 0,03\%$  во 2 стадии до  $6,45 \pm 0,05\%$  в 3 стадии ( $p < 0,001$ ). Увеличилось количество участков запустевания капиллярной сети. Появилась извилистость капилляров. Таким образом, выявленные изменения характеризуют состояние микрососудистого русла описываемое как «напряжение адаптации», то есть состояние, когда компенсаторные возможности достигли своего максимума.

В четвертой стадии развития дивертикулеза толстой кишки (стадия формирования дивертикулов 120-180 дней) просвет сосудов артериолярного звена гемомикроциркуляторного русла глазного яблока уменьшился в 2-3 раза. При этом диаметр артериолярных сосудов был также сужен в 1-1,5 раза по сравнению с контролем. Как следствие описанных изменений продолжался процесс уменьшения плотности сосудистой сети. Так, ПСС снизилась до  $4,96 \pm 0,13\%$  в четвертой стадии по сравнению с  $6,45 \pm 0,55\%$  в третьей стадии. Значительному уменьшению по сравнению с предыдущими периодами наблюдения подверглись и другие показатели гемомикроциркуляции. В четвертой стадии развития патологического процесса на фоне прямолинейного хода большинства сосудистых компонентов микроциркуляторного русла глазного яблока появились резко извитые

артериолы, пре-, посткапилляры и капилляры. Увеличилось количество участков фрагментации капиллярной сети.

Следовательно, в динамике развития дивертикулеза толстой кишки изменения выявляются не только в биохимических процессах (ПОЛ), но и на уровне гемомикроциркуляторного русла. Вследствие нарушенного кровообращения глазное яблоко постепенно начинает испытывать нарастающий дефицит поступления кислорода из крови, что, в свою очередь, приводит к перестройке ее морфологической структуры, в частности, гистогематического барьера.

Учитывая тот факт, что изменения биохимических процессов (ПОЛ), перестройка гемомикроциркуляторного отдела сосудистого русла глазного яблока при развитии экспериментального дивертикулеза толстой кишки наступают в третью и четвертую стадии, а также их соответствие морфологическим изменениям в толстой кишке при дивертикулезе у больных, мы посчитали целесообразным проведение гистологических и электронно-микроскопических исследований глазного яблока именно в эти стадии.

При гистологическом исследовании оболочек глазного яблока у животных с моделью дивертикулеза толстой кишки (180 дней) выявлены следующие изменения. Обнаруживались признаки расстройства кровообращения, которые выражались в сужении артериальных и расширении венозных сосудов. Определялся перицеллюлярный и периваскулярный отек сетчатки. Пигментный эпителий на некоторых участках задних отделов глаза был депигментирован. На фоне отечной сетчатки выявлялись признаки дистрофического изменения некоторых нейроцитов ганглиозного слоя: пикноз ядер, центральный хроматолиз. В области диска зрительного нерва выявлялась застойная гиперемия сосудов.

Через 365 дней в глазном яблоке животных с локальным дивертикулезом процесс сужения артериальных сосудов оболочек глазного яблока стабилизировался. Изменения выявлялись в основном в стенке сосудов: повышалось количество эластических элементов в их среднем слое. Пигментный эпителий между задним и передним отделами сетчатки частично был лишен пигмента. Выявлена реактивная пролиферация глии в ганглиозном слое. Выявляется незначительный фиброз отростков цилиарного тела. Появляются единичные друзы (белые дистрофические пятна), от 2 до 3 в поле зрения. Перицеллюлярный отек сетчатки сохраняется.

При субтотальном дивертикулезе (365 дней) в глазном яблоке выявлены следующие морфологические изменения. Сужение артериальных сосудов сетчатки удерживалось. В их средней оболочке эластические элементы носили выраженный характер. На фоне расширенных венул определялся стаз. Сохранялся отек сетчатки, как и при локальном дивертикулезе, особенно её ганглиозного слоя. Со стороны нейроцитов регистрировались

дистрофические изменения (пикноз ядер, центральный хромотолиз, некоторые клетки были сморщены). Ход капилляров приобретал извитость. В отростках цилиарного тела отмечался небольшой фиброз. Количество друз умеренное, от 5 до 8 в поле зрения. Отточная система глаза без изменений.

При осложненном течении тотального дивертикулеза в срок 365 дней с момента эксперимента по ходу сужения артериальных сосудов сетчатки и сосудистой оболочки выявлялись ампулообразные расширения. Во внутренней и средней оболочках артериальных сосудов содержание эластических элементов было повышенным. В сетчатке и соединительной ткани, окружающей зрительный нерв, выявлялись свежие кровоизлияния. При данной форме течения дивертикулеза усилился фиброз цилиарного тела. На мембранах Бруха выявляются средних размеров друзы в большом количестве (более 10 в поле зрения). Отточная система глаза без изменения.

Полученные результаты легли в основу проведения клинических исследований при диагностике и составлении плана корректирующей тактики у больных с дивертикулезом ободочной кишки.

Подводя итог, следует отметить следующее. Предложенная модель создания дивертикулеза толстой кишки позволяет к 180 дням эксперимента получить дивертикулы в стенке кишки, которые по морфологическим признакам соответствуют таковым у человека (биопсийный материал). Степень морфофункциональных изменений в оболочках глазного яблока соответствует тяжести течения дивертикулеза ободочной кишки. Характерно, что независимо от формы дивертикулеза ободочной кишки, уже на первой фазе его развития (локальный дивертикулез, 180 дней), отмечается ухудшение кровоснабжения оболочек глазного яблока. На фоне спазма сосудов артериолярного звена, наблюдается снижение плотности сосудистой сети. Наиболее уязвимыми являются назальный отдел глазного яблока и область зрительного нерва. По мере прогрессирования заболевания (от локального дивертикулеза до тотального с осложнением) появляются участки фрагментации сосудистого русла. Характерным для данного заболевания является увеличение эластических элементов в среднем слое артериальных сосудов. По мере изменения формы заболевания, стволики реснично-сетчатых и возвратных артериол принимают форму от легкой извитости (локальная форма, 365 дней) до выраженной извитости (тотальный дивертикулез), до формы штопора (осложненная форма тотального дивертикулеза). По мере прогрессирования заболевания нарастает и фиброз в отростках цилиарного тела. При субтотальном дивертикулезе и осложненной форме тотального дивертикулеза на мембране Бруха выявляются очаги дистрофических изменений – друзы. Если при локальной форме их было единичное количество, то при субтотальной, а особенно тотальной с осложненным течением, число их

резко возрастало. При всех формах дивертикулеза ободочной кишки, отточная система глаза без изменений.

Итак, в эксперименте установлено, что патогенетическая взаимосвязь расстройств функции глазного яблока и толстой кишки при дивертикулезе обусловлена нарушением локальной гемодинамики, а также активацией процессов ПОЛ.

Заключение. Патогенетическая взаимосвязь расстройств функции глазного яблока и толстой кишки при дивертикулезе обусловлена нарушением локальной гемодинамики, а также активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Установлена фазность изменений показателей ПОЛ, гемомикроциркуляторного русла и морфологической структуры глазного яблока и толстой кишки, что позволяет выделить четыре стадии: первичных морфофункциональных изменений; компенсации; декомпенсации; деструктивных и дистрофических изменений.

### Список литературы

1. Бронштейн П. Г. Дивертикулиты в urgentной хирургии /П. Г. Бронштейн, Н. У. Садыкова // Проблемы колопроктологии: сб. научн. тр. / ГНЦК. – М., 2006. – вып. 19. – С. 522 – 524.
2. Дубровина Д. Е. Варианты клинического течения дивертикулярной болезни / Д. Е. Дубровина, А. Н. Прохоцкий, З. В. Таратынова // III съезд хирургов Юга России: материалы съезда (Астрахань, сентябрь 2013) АГМА. – Астрахань, 2013. – С. 237 – 238.
3. Лукаш А. И. Дивертикулез толстой кишки, значение морфофункциональных изменений поджелудочной железы в прогнозировании тяжести его течения: Автореф. дисс. канд. мед. наук.... – М., 2007. – 23 с.
4. Орехов О.О. Патоморфология дивертикулёза толстой кишки // О. О. Орехов, Л. Л. Капуллер, Г. И. Воробьев//Архив патологии. – 1994. - №3. – С. 30-38.
5. Татьянченко В.К. Способ моделирования дивертикулеза толстой кишки /В. К. Татьянченко, А. И. Лукаш, А. И. Москалев // Открытия, изобретения, промышленные образцы и товарные знаки. – 1997. - №23. – С. 24.
6. Тимербулатов В. М. Дивертикулярная болезнь толстой кишки / В. М. Тимербулатов, Ф. М. Гайнутдинов, Д. И. Мехдиев // Колопроктология. – 2013. - №3. – С. 21 – 25.
7. Hoch J., Mazakova A. Diverticulitis – pathogenesis, clinic and diagnosis // Proktologia. – 2006. - №1 – p. 18.
8. Mutch M. G. Complicated diverticulitis: are there laparoscopic lavage and drainage? // Dis. Colon. Rectum. – 2010. – vol. 53. – p. 1465 - 1466.
9. Yang W. G., Wang S. S., Lee F. Y. Severe colonic complications in acute pancreatitis // Chung

Hua I Hsueh Tsa Chih – Chinese Medical Journal. – 1998. – vol. 61. – p. 59 – 64.

**Рецензенты:**

Хоронько Ю.В., д.м.н., заведующий кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Шурыгина И.П., д.м.н., доцент кафедры офтальмологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.