DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(2)-04

УДК: 616.14-005.6-091.8-06:616.006

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ВЕНОЗНОЇ СТІНКИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ НЕОПЛАСТИЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Боднар П. Я., Боднар Я. Я., Боднар Т. В., Боднар Л. П.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського (майдан Воля, 1, м. Тернопіль, Україна, 46002)

Відповідальний за листування:
e-mail: ztrololoz@ukr.net

Статтю отримано 01 квітня 2021 р.; прийнято до друку 11 травня 2021 р.

Анотація. Метою даного дослідження було вивчення характерних гістологічних та морфологічних ознак зміни венозної стінки, як однієї з основних патогенетичних ланок тромбоемболізації за умов онкологічної патології. Оцінка даних змін необхідна для розуміння процесу виникнення та профілактики тромбоемболічних та тромботичних ускладнень у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Досліджено гістологічні, субмікроскопічні та поляризаційні матеріали вен задніх кінцівок 11 статевозрілих нелінійних щурів - самців масою 170-180 г. на 30-й день хронічної неопластичної інтоксикації, ускладненої тромбозом глибоких вен кінцівок. Дані знімки представлені за допомогою електронної та світлової мікроскопії. Встановлено, що експериментальна неопластична інтоксикація у щурів при гістологічному дослідженні супроводжувалась розвитком субмікроскопічної реорганізації ендотеліоцитів та їх десквамацією, складжуванням тромбоцитів, як однієї із причини розвитку тромботичних ускладнень в майбутньому. Таким чином, встановлений негативний вплив тривалої неопластичної інтоксикації на клітини та всі шари венозної судинної стінки, а також на формені елементи крові. Розвиток ускладнень показує, що профілактика тромбоемболізації - важлива складова консервативної терапії онкохворих пацієнтів, для запобігання розвитку летальних наслідків. Вивчення морфологічних змін венозної стінки під впливом хронічної неопластичної інтоксикації в експериментальних умовах дозволяє здійснити детальний аналіз можливих ускладнень.

Ключові слова: зміни венозної стінки, тромбоемболія легеневої артерії, флеботромбоз, онкологічна патологія, тромбозити, неопластична інтоксикація.

Вступ

Тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок і тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) є одними з найбільш поширених тромботичних ускладнень у пацієнтів із онкологічною патологією, що спричиняє летальні наслідки.

На аутопсії, ознаки тромбоемболічних ускладнень виявляються майже у половини онкологічних пацієнтів, ТЕЛА є причиною смерті у 15% хворих, що страждають на онкопатологію [1]. У сучасних дослідженнях доведено, що онкологічне захворювання підвищує ризик тромбозу глибоких вен та ТЕЛА в 4-7 разів [2, 3]. Характерною особливістю тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з онкологічними захворюваннями є те, що тромбоз глибоких вен та тромбофлебіт поверхневих вен нижніх кінцівок погано піддаються медикаментозному лікуванню, є причиною зниження ефективності та нерідко, припинення лікування основного захворювання [4, 5, 6]. Зазвичай, довготривала іммобілізація в процесі оперативного лікування, викид тканинного тромбопластину в загальне кровоносне русло при розрізі тканин, додатково активують систему згортання крові у пацієнтів з онкологічними захворюваннями [7, 8]. Перебіг захворювання хвороби у пацієнтів з онкологічними процесами, ускладненими тромботичними ускладненнями, вимагає динамічного спостереження та своєчасного призначення консервативної терапії та хірургічного лікування у 50% випадках, а також профілактики даних ускладнень [9, 10].

Метою даного дослідження було вивчення характерних гістологічних ознак зміни венозної стінки, як

однієї з основних патогенетичних ланок тромбоемболізації за умов онкологічної патології. Оцінка даних змін необхідна для розуміння процесу виникнення та профілактики тромбоемболічних та тромботичних ускладнень у пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

Матеріали та методи

У процесі дослідження опрацьовано гістологічні, субмікроскопічні та поляризаційні дані дослідження вен задніх кінцівок 11 статевозрілих нелінійних щурів - самців масою тіла 170-180 г на 30-й день хронічної неопластичної інтоксикації, ускладненої флеботромбозом. Морфологічні дослідження вен задніх кінцівок щура при експериментальній неопластичній інтоксикації переважно стосувалися субмікроскопічної реорганізації ендотеліоцитів та їх десквамації, а також складжування тромбоцитів, що може бути однією із ланок патогенезу тромбоемболізації.

Дана робота проведена у рамках НДР "Розробка нових відкритих і лапароскопічних операційних втручань при лікуванні захворювань органів черевної порожнини на принципах мультимодальної програми "fast track surgery", № держреєстрації 0119U002805.

Результати. Обговорення

Морфологічні характеристики венозної стінки щурів на 30 добу дослідження незначно відрізнялись від структури стінки вени групи контрольних тварин. Чітко простежувались три оболонки: tunica intima, tunica media,

Рис. 1. Гетерогенна форма ендотеліоцитів і їх десквамація, набряк і склероз перивенозної тканини. Гістологічний зріз м'яких тканин стегової ділянки задньої кінцівки щура на 30-й день експериментальної неоплазії. Заб. гематоксилином і еозином. Зб.: ок.10, об.10.

Рис. 2. Десквамація ендотеліоцитів, набухання та гомогенізація базальної мембрани, скупчення гетерохроматину під каріолемою. Електроннограма вени щура на 30 день експериментальної неоплазії. x10000.

Рис. 3. Сладж тромбоцитів, дегрануляція тромбоцитів. Електроннограма тромбоцитів щура на 30 день експериментальної неоплазії. x10000.

tunicaadventitia. У просвіті вен переважно визначались еритроцити та рідка частина крові, які контактують із ендотеліоцитами. Форма більшості ендотеліоцитів була витягнутою, частина набула округлої форми. Поодинокі клітини мали "полісадне" розташування та зазнали десквамації. Субендотеліальний шар дещо нерівномірно

потовщений, особливо в місцях десквамації ендотеліоцитів. На гістології у м'язовій оболонці чітко визначалися 2-3 шари лейоміоцитів, ядра їх паличкоподібні, гіперхромні. У зовнішній судинній оболонці та периваскулярному просторі визначались прояви набряку та товсті колагенові волокна (рис. 1).

При субмікроскопічному дослідженні вени досліджуваних щурів визначалась десквамація ендотеліоцитів. Ядра збережених ендотеліоцитів мали хвилястий вигляд та подовжену форму. Гетерохроматин конденсувався переважно під каріолемою. Базальна мембрана в ділянках десквамації стала оголеною, визначалась її нерівномірна товщина та щільність. На поверхні базальної мембрани визначались щільні осмієфільні грудочки та вакуолоподібні утворення, що розцінені як піноцитотні пухирці (рис. 2).

Розшарування ендотеліоцитів, їх структурні зміни свідчать про можливість місцевого розвитку тромбозу. Дистрофічні зміни тромбоцитів свідчать про їх структурну перебудову: мембрана набула розмитих контурів, звичайна дископодібна форма набула сферичного обриса, формувались цитоплазматичні вирости. Внаслідок дегрануляції, в тромбоцитах значно зменшилась кількість гранул (рис. 3).

Особливістю зміни структурних компонентів вени, як джерела ймовірного первинного формування внутрішньосудинного тромбоутворення за умов онкологічної патології є локальна втрата цілісності ендотеліального шару, дисфункція ендотелію, складж тромбоцитів. Можна припустити, що процеси структурних змін стінки вени розпочинаються з тромбофлебіту, що згодом зумовить утворення тромбів, реканалізацію та неоваскуляризацію.

Отримані нами дані та дані зарубіжних дослідників акцентують увагу на необхідності застосування профілактичної терапії у пацієнтів із онкологічними захворюваннями задля попередження розвитку тромботичних ускладнень, які не тільки можуть ускладнити лікування основної патології, а й призвести до летальних наслідків [9].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Аналіз морфологічних властивостей вен задніх кінцівок досліджуваних щурів, яким була проведена експериментальна неопластична інтоксикація, свідчив про виражені структурні зміни клітин ендотелію у вигляді перебудови їх структури та функції, десквамації, а також складжування тромбоцитів.

2. Висока частота розвитку ТЕЛА, тромбозу глибоких вен та тромбофлебіту у поверхневій венозній системі акцентує увагу на застосування профілактичних засобів консервативного лікування онкохворих пацієнтів для запобігання даних ускладнень, як наслідок, високого рівня летальності.

Вивчення морфологічних змін венозної стінки під впливом хронічної неопластичної інтоксикації в експе-

риментальних умовах дозволяє здійснити детальний аналіз можливих ускладнень, що є перспективним на-

прямком розвитку подальших досліджень та онкології зокрема.

Список посилань - References

- [1] Barsam, S. J., Patel, R., & Arya, R. (2013). Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *British journal of haematology*, 161(6), 764-777. doi: 10.1111/bjh.12314
- [2] Kakkar, A. K., Bauersachs, R., Falanga, A., Wong, J., Kayani, G., Kahn, A., ... & Levine, M. (2020). Fundamental Research in Oncology and thrombosis 2 (FRONTLINE 2): A follow-up survey. *The Oncologist*, 25(7), e1091-e1097. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0676
- [3] Kunapareddy, G., Switzer, B., Jain, P., Conces, M., Chen, Y.-W., Patel, B., ... & Khorana, A. A. (2019). Implementation of an electronic medical record tool for early detection of deep vein thrombosis in the ambulatory oncology setting. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 3(2), 226-233. doi: 10.1002/rth2.12176
- [4] Lee, A. Y. (2018). Overview of VTE treatment in cancer according to clinical guidelines. *Thrombosis research*, 164, 162-S167. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.002
- [5] Maleszewski, J. J., Bois, M. C., Bois, J. P., Young, P. M., Stulak, J. M., & Klarich, K. W. (2018). Neoplasia and the heart: Pathological review of effects with clinical and radiological correlation. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(2), 202-227. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.026
- [6] Pabinger, I., Thaler, J., & Ay, C. (2013). Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 122(12), 2011-2018. doi:10.1182/blood-2013-04-460147
- [7] Pieri, L., Paoli, C., Arena, U., Marra, F., Mori, F., Zucchini, M., ... & Vannucchi, A. M. (2017). Safety and efficacy of ruxolitinib in splanchic vein thrombosis associated with myeloproliferative neoplasms: PIERI ET AL. *American Journal of Hematology*, 92(2), 187-195. doi: 10.1002/ajh.24614
- [8] Suleman, A., Jarvis, V., Hadziomerovic, A., Carrier, M., & McDiarmid, S. (2019b). Implanted vascular access device related deep vein thrombosis in oncology patients: A prospective cohort study. *Thrombosis Research*, 177, 117-121. doi: 10.1016/j.thromres.2019.02.033
- [9] Verso, M., Franco, L., Giustozzi, M., Becattini, C., & Agnelli, G. (2018). Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: What news from clinical trials? *Thrombosis research*, 164, 168-S171. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.031
- [10] Witmer, C. M., Sauck, E., & Raffini, L. J. (2017). A survey of pediatric hematology/oncology specialists regarding management of central line associated venous thrombosis. *PediatricBlood&Cancer*, 64(7), e26383. DOI: 10.1002/ebc.26383

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE VENOUS WALL UNDER EXPERIMENTAL NEOPLASTIC INTOXICATION

Bodnar P., Bodnar Ya., Bodnar T., Bodnar L.

Annotation. The goal of this study was to investigate the characteristic histological and morphological signs of changes in the venous wall as one of the main pathogenetic links of thrombosis in oncological pathology. Assessment of these changes is necessary to understand the process of occurrence and prevention of thromboembolic and thrombotic complications in patients with oncological diseases. Histological, submicroscopic and polarizing materials of hind limb veins of 11 mature nonlinear male rats weighing 170-180 g on day 30 of chronic neoplastic intoxication complicated by deep limb vein thrombosis were studied. It is established that experimental neoplastic intoxication in rats on histological examination was accompanied by the development of submicroscopic reorganization of endotheliocytes and their desquamation, platelet ligation as one of the causes of future thrombotic complications. Thus installed the negative effect of long-term neoplastic intoxication on the cells and all layers of the venous vascular wall as well as on the blood forming elements was studied. A close connection between the presence of the obtained changes against the background of oncological diseases and the development of such thrombotic complications as phlebothrombosis, pulmonary embolism and thrombophlebitis has been established. The development of complications shows that the prevention of thrombosis is an important component of conservative therapy of cancer patients, to prevent the development of lethal outcomes. High incidence of PE, deep vein thrombosis and thrombophlebitis in the superficial venous system emphasizes the use of preventive means of conservative treatment of cancer patients to prevent these complications, resulting in a high mortality rate. The study of morphological changes of the venous wall under the influence of chronic neoplastic intoxication in experimental conditions allows to carry out a detailed analysis of possible complications.

Keywords: venous wall changes, pulmonary embolism, phlebothrombosis, cancer pathology, platelets, neoplastic intoxication.