

УДК 611.032/34.013

О.П. Антонюк

Вищий державний навчальний заклад
України "Буковинський державний
медичний університет", м. Чернівці

ФІЗІОЛОГІЧНА АТРЕЗІЯ - ЗАКОНОМІРНИЙ ЕТАП РОЗВИТКУ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ ЛЮДИНИ

Ключові слова: шлунково-кишковий
тракт, фізіологічна атрезія,
ембріогенез.

Резюме. Наведені дані дослідження формування дефінітивного просвіту в стравоході, стравохідно-шлунковому переході, дванадцятипалій кишці, відхідниковому каналі та спільній жовчній протоці з наявністю в них фізіологічної атрезії. Встановлено, що в цих органах тимчасово закривається простір, потім настає реканалізація - відновлення порожнини органу або відкриття отворів.

Вступ

Процес виникнення фізіологічної атрезії або фетальної оклюзії притаманний для травної, дихальної, сечостатевої та жовчо-видільної систем, а також у природних отворах голови - очній щілині, зовнішніх носових отворах, зовнішньому та внутрішньому слухових ходах. Це явище є закономірним процесом у розвитку організму на ранніх етапах пренатального онтогенезу людини. Трубочаті органи та отвори тимчасово втрачають просвіт, потім відбувається реканалізація - відновлення порожнини органу, протоки чи отвору. Як відмічають В.М. Круцяк (1981), П.И. Лобко и др. (1983), Ю.Т. Ахтемійчук (1993), зникнення епітеліальної оклюзії має тісний кореляційний зв'язок з формуванням ворсинок і перебудовою епітеліального шару, в цей час з боку стінки кишки в епітелій проникає тканина мезенхіми з судинами [1-3].

Інволюція епітеліальної оклюзії, яка супроводжується фізіологічною деструкцією клітин, має істотне значення для кінцевого формування органів [4-9].

Мета дослідження

З'ясувати закономірності формування фізіологічної атрезії в органах травної системи: стравохід, стравохідно-шлунковий перехід, дванадцятипала кишка, відхідниковий канал та спільна жовчна протока.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на 51 зародках 4,0-13,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) і 47 передплодах 14,0-80,0 мм ТКД методами морфометрії, мікроскопії гістологічних зрізів.

Обговорення результатів дослідження

1. Фізіологічна атрезія стравоходу. У зародків 6,5-6,8 мм ТКД нижче трахео-пульмонального зачатка відсутній просвіт стравоходу, через наявність епітеліальної "пробки". Краніальніше і

каудальніше неї просвіт стравоходу вистелений одношаровим, переважно циліндричним епітелієм. Клітини епітеліальної "пробки" менших розмірів (6-7 мкм), ніж клітини одношарового циліндричного епітелію. Упродовж зародкового періоду відбуваються інтенсивні процеси взаємовпливу між зачатками стравоходу, трахеї, легень і серця. Збільшується за розмірами зачаток стравоходу, утворюються випини органу як у фронтальній, так і сагітальній площинах. Започатковується процес формування слизової оболонки стравоходу, а також злиття зачатків діафрагми, встановлюються тісні топографоанатомічні взаємовідношення із блукаючими нервами.

У зародків довжиною 5,0-5,5 мм ТКД просвіт зачатка стравоходу внаслідок інтенсивного розвитку епітелію, майже відсутній, що слід розглядати як стадію утворення епітеліальної "пробки" - фізіологічної атрезії. Внаслідок значної проліферації епітелію слизової оболонки стравоходу настає фізіологічна атрезія його просвіту. Відбувається повне розмежування зачатків трахеї і стравоходу фізіологічна атрезія стравоходу проявляється не тільки в проліферації епітелію і потовщенні епітеліального шару, а також при відсутності просвіту на деяких рівнях стравоходу. Порожнини (вакуолі) мають непостійну величину, форму і місце локалізації. Однак виявлені деякі закономірності в розміщенні вакуолей у стравоході, а саме: найбільша їх кількість локалізована на бічних стінках органу порівняно з передньою і задньою органу; встановлено зміну орієнтації вакуолей при зміні напрямку просвіту, який залежить від рівня стравоходу.

При формуванні вакуолей характерний краніально-каудальний напрямок. Коли закінчується період вакулізації спостерігається зменшення кількості епітеліальних шарів, просвіт стравоходу збільшується (рис. 1).

У зародків 7,0-7,5 мм ТКД починається процес розсмоктування епітеліальної "пробки", що виражається появою численних ізольованих по-

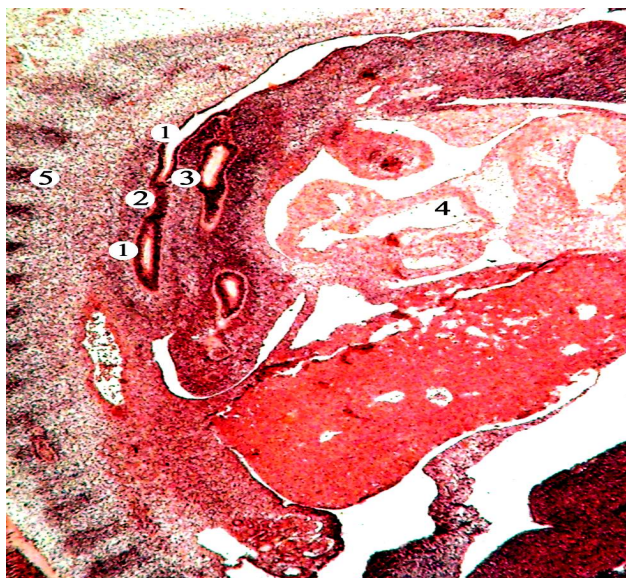


Рис. 1. Сагітальний зріз зародка 5,8 мм ТКД.
Забарвлення гематоксилином і еозином.

Мікропрепарат. Об. 8, ок. 7: 1 - зачаток стравоходу; 2 - епітеліальна "пробка"; 3 - зачаток трахеї; 4 - зачаток серця; 5 - зачаток хребетного стовпа

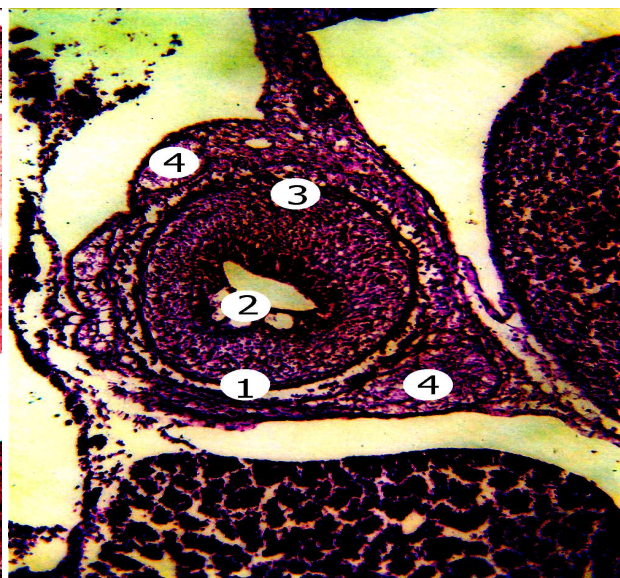


Рис. 2. Сагітальний зріз зародка 10,0 мм ТКД.
Забарвлення гематоксилином та еозином.

Мікропрепарат. Об. 8, ок. 7: 1 - зачаток стравоходу; 2 - порожнини (вакуолі) в просвіті стравоходу; 3 - закладка колового шару м'язової оболонки; 4 - закладка блукаючих нервів

рожнин (вакуоль) у просвіті стравоходу, переважно кулястої форми. Зачаток колового шару виявляється в зародків 9,0-9,5 мм ТКД, а подовжнього шару (рис. 2). У передплідів 18,0-19,0 мм ТКД продовжується процес зникнення перетинок у просвіті стравоходу.

У передплідів 60,0-75,0 мм ТКД відбувається активний процес трансформації епітелію слизової оболонки стравоходу.

Як стверджував В.М. Круцяк [1] індивідуальну варіабельність процесу фізіологічної атрезії необхідно розглядати не ізольовано, а у взаємозв'язку з фетальною оклюзією стравоходу, дванадцятипалої кишки, жовчних проток та інших органів.

Початок передплодового періоду відзначається процесом відмежування стравоходу від трахеї, що призводить до формування вираженого ущільнення клітин мезенхіми навколо зачатків слизової оболонки органів, відбувається інтенсивний розвиток серця, великих судин середостіння та легень.

2. Фізіологічна атрезія шлунково-кишкового переходу. У зародків 4,5-5,5 мм ТКД зачаток шлунка являє собою асиметрично розширену і дещо зігнуту вліво частину кишкової трубки, яка відрізняється від зачатка стравоходу зміненою формою просвіту. У цей період розвитку можна виділити стравохідно-шлунковий перехід як ділянку, що містить три відділи: 1 - дистальну частину стравоходу; 2 - ділянку співустя стравоходу зі шлунком (майбутній кардіальний отвір); 3 - частину кардіального відділу шлунку,

яка прилягає до кардіального отвору. На 4-му тижні внутрішньоутробного розвитку розпочинається формування стравохідно-шлункового переходу. Впродовж 5-го тижня (6,0-7,2 мм ТКД) відбувається процес фізіологічної атрезії, утворення епітеліальної "пробки".

У передплідів 8-го тижня (14,7-24,0 мм ТКД) відбувається стадія реканалізації стравохідно-шлункового переходу (рис. 3). На 9-му тижні (передплідди 31,0-40,0 мм ТКД) - процес по-

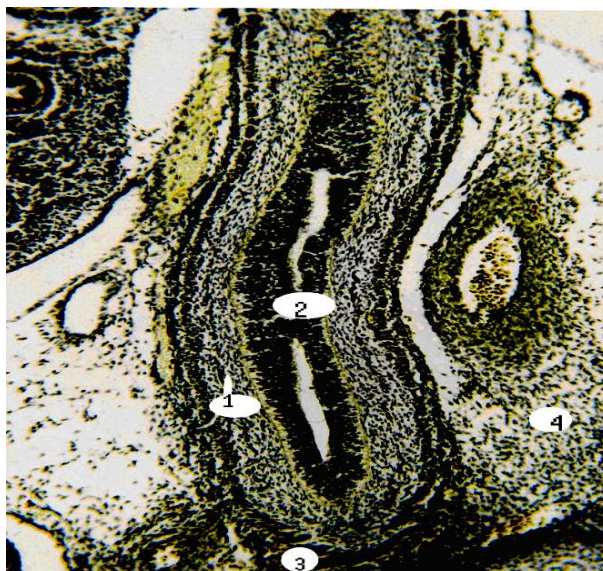


Рис 3. Фронтальний зріз стравохідно-шлункового переходу передпліда 23,0 мм ТКД, Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікропрепарат. Об. 7, ок. 8: 1 - слизова оболонка стравохідно-шлункового переходу; 2 - епітеліальна "пробка"; 3 - підслизовий прошарок стравохідно-шлункового переходу; 4 - м'язова оболонка стравохідно-шлункового

чатку гістогенезу, у передплодіви 75,0-80 мм ТКД здійснюється стадія завершення гістогенезу.

3. Фізіологічна атрезія дванадцятипалої кишки. При вивченні розвитку дванадцятипалої кишки (ДПК) Ю.Т. Ахтемічук (1997) відмітив у зародків 5-го тижня наявність фізіологічної атрезії. Згідно з думкою автора, вузький просвіт кишки не корелює з інтенсивним ростом довжини ДПК. Процес проліферації не відповідає розвитку ентодермального і мезодермального зачатків. Ентодермальний елемент розвивається інтенсивніше, ніж мезодермальний і перекриває вузький просвіт кишкової трубки.

У зародків довжиною 5,5-6,0 мм ТКД у місці переходу шлунка у дванадцятипалу кишку ми спостерігали перший етап фізіологічної атрезії дванадцятипалої кишки. На цьому етапі відбувається інтенсивна проліферація слизової оболонки кишки, епітелій використовується для покриття внутрішньої поверхні кишки, отриманий резерв епітелію поширюється по значній ділянці кишки, що призводить до потовщення внутрішнього шару кишки і місцями до повного закриття її просвіту багаточисловою компактною клітинною масою. У нижній частині дванадцятипалої кишки також виявляється епітеліальна "пробка" завтовшки 660 4,0 мкм. Розмежування між клітинами епітеліальної "пробки" та епітелієм слизової оболонки не спостерігається. Зовні слизової оболонки видно шар клітин мезенхіми, завтовшки 88 2,0 мкм, без чітко визначеної спрямованості. На рівні нижнього випину кишки визначається один

просвіт овальної форми, оточений слизовою оболонкою завтовшки 40 2,0 мкм.

У зародків 6-ти тижнів (11,5-13,5 мм ТКД) відбувається фізіологічна атрезія ДПК яка супроводжується повним закриттям, проксимальної частини кишки (рис. 4). У спільній жовчній та дорсальній панкреатичній протоках в масі епітелію виявили окремі вакуолеподібні порожнини. Зворотний розвитку фізіологічної атрезії ДПК - процес реканалізації просвіту кишки - відбувається упродовж 7-го тижня (14,0-20,0 мм ТКД) (рис. 5) і завершується наприкінці 8-го тижня (20,0-25,0 мм ТКД) ембріогенезу.

У гістогенезі ДПК спостерігається краніо-каудальний градієнт та виникнення ворсинок (передплоти 19,0-24,5 мм ТКД), що поширюються на порожню кишку. Порожнини між епітеліальними мітками ДПК відрізняються від вакуолей стравоходу так як просвіти ДПК відокремлюються один від одного епітеліальними перегородками, в яких закладаються ядра епітеліальних клітин (рис. 4, рис. 5). Розрив епітеліальних перегородок кишки призводить до утворення ворсинок і крипт.

4. Фізіологічна атрезія відхідникового каналу. Розвиток задньої кишки зародка може бути ускладнений природженими вадами під впливом ембріотоксичних факторів. При вивченні зародків 4-го тижня (4,0-5,5 мм ТКД) внутрішньоутробного розвитку спостерігаються початкові етапи утворення первинних закладок органів зародка, що супроводжуються процесом відмежування його від позаембріональних зачатків,

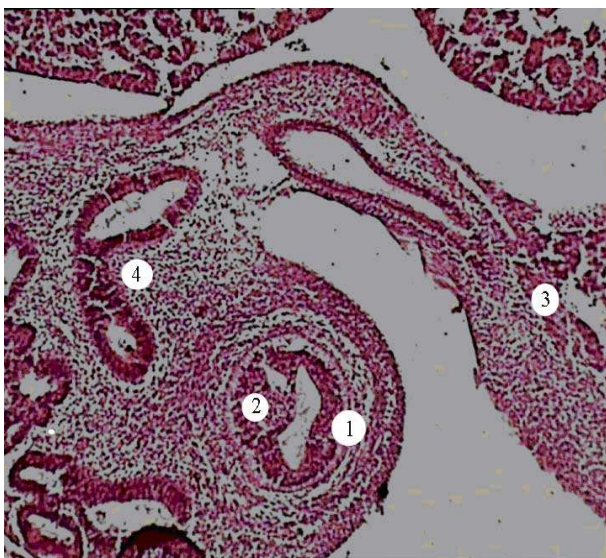


Рис. 4. Горизонтальний зріз передплода 13,5 мм ТКД. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікропрепарат. Об. 10, ок. 8: 1 - дванадцятипалої кишки; 2 - залишки епітеліальної "пробки"; 3 - підшлункова залоза; 4 - з'єднання спільної жовчної протоки з протокою підшлункової залози

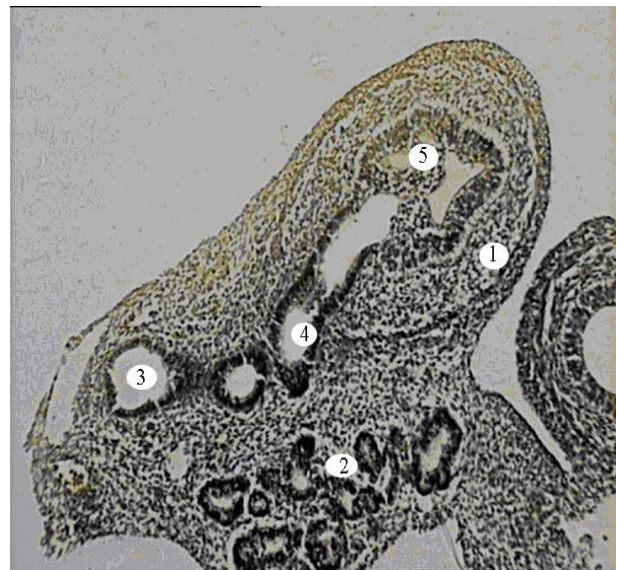


Рис. 5. Фронтальний зріз передплода 15,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікропрепарат. Об. 10, ок. 8: 1 - дванадцятипалої кишки; 2 - підшлункова залоза; 3 - спільна жовчна протока; 4 - печінково-підшлункова ампула; 5 - епітеліальна "пробка"

відбувається формування вентральної (нижньої) і бічних стінок тіла зародка. Алантоїс, як випинання передньої стінки задньої кишки, зміщується у вентральному напрямку черевної стінки зародка, об'єднуючись із іншими структурами в ділянці майбутнього пупкового кільця. У мезодермі алантоїса закладаються судини, які утворюють систему пупкових судин. Найбільш розвиненою на цій стадії внутрішньоутробного розвитку є нервова трубка. Вона є аксіальним органом дорсальної частини зародка. До аксіальних утворень зародка на цій стадії розвитку відноситься також спинна струна. На гістологічних зрізах спинна струна має вигляд клітинної маси поздовжнього напрямку розміщеної вентральніше зачатка нервової трубки.

Кінець другого місяця внутрішньоутробного розвитку (передплоти 21,0-30,0 мм ТКД) характеризується початком і частковим розсмоктуванням сечостатевої та відхідникової мембран, процес починається з прориву ректальної (анальної) мембрани.

Причиною природженої непрохідності відхідникового каналу може бути атрезія внаслідок затримки зворотнього розвитку відхідникового каналу, якщо не зникне епітеліальна "пробка" (рис. 6).

Упродовж 6-7 тижнів внутрішньоутробного розвитку під впливом ембріотоксичних чинників порушення ембріогенезу на стадії фізіологічної атрезії може призвести до утворень не тільки стенозу, але й атрезії відхідникового каналу.

5. Фізіологічна атрезія спільної жовчної протоки. Встановлено, що у зародках 4,0-5,0 мм ТКД



Рис. 6. Сагітальний зріз зародка 17,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікропрепарат. Об. 8, ок. 7: 1 - епітеліальна "пробка"; 2 - пряма кишка

(наприкінці 4-го тижня) печінковий дивертикул являє собою випин ендодерми вентральної стінки первинної кишки, в якому чітко розрізняються краніальна (печінкова) та каудальна (міхурова) частини.

У зародків 8,5-11,0 мм ТКД в зачатку спільної жовчної протоки (СЖП) внаслідок прискорених процесів проліферації епітелію виникає фізіологічна атрезія, яка відображає солідну стадію його розвитку.

Початок реканалізації просвіту СЖП виявлено наприкінці зародкового періоду (зародки 11,0-13,0 мм ТКД) у ділянці з'єднання СЖП з печінковими та міхуровою протоками (рис. 7). Поряд з цим у каудальній частині СЖП епітеліальна "пробка" ще залишається. Тому на цій стадії розвитку безпосереднього сполучення просвітів СЖП і ДПК не має, що узгоджується з даними П.И. Лобко и др. [1], Ю.Т. Ахтемійчука [2].

Критичним періодом для морфогенезу СЖП - період з 6-го по 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку, коли формується фізіологічна атрезія, яку слід розглядати як критичну. На досліджуваній стадії розвитку в зачатку жовчного міхура формується незначних розмірів просвіт, як початок процесу реканалізації протоки.

Реканалізація просвіту СЖП відбувається неоднаково: раніше у краніальній частині і пізніше у її каудальній частині. Краніо-каудальний градієнт перебігу реканалізації СЖП може бути пояснений різною швидкістю розмноження та від-

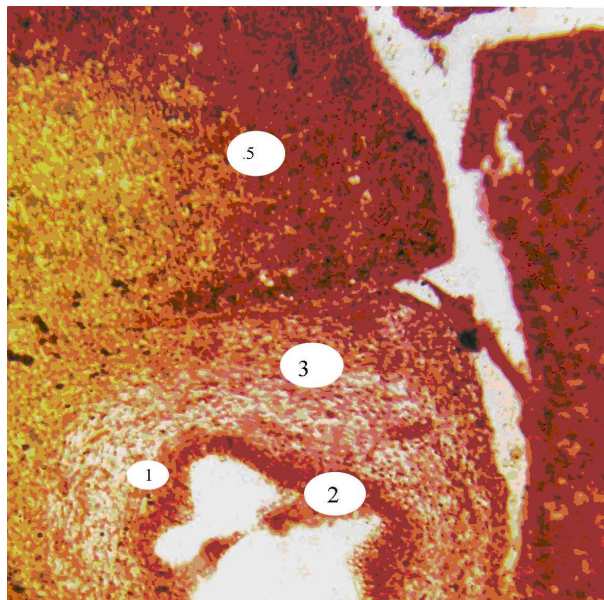


Рис. 7. Горизонтальний зріз жовчного міхура. Передплід 16,5 мм ТКД. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікропрепарат. Об. 8, ок. 7: 1 - жовчний міхур; 2 - слизова оболонка жовчного міхура; 3 - епітеліальна перетинка в просвіті жовчного міхура; 4 - мезенхімний шар стінки жовчного міхура; 5 - печінка

мирання епітеліальних клітин, що є закономірним явищем для ембріонального розвитку. В каудальній частині СЖП швидкість розмноження клітин епітелію переважає над швидкістю їх загибелі, що може бути зумовлено позитивним індукційним впливом з боку прилеглої мезенхіми.

Отже, процес закінчення фізіологічної атрезії - зникнення тимчасових гістологічних структур, тобто епітеліального склеювання на певній стадії розвитку ембріона, пов'язаний з готовністю ДПК до амніотрофного харчування плода. В цей період розвитку плода, крім формування ворсинок і крипт, ДПК сполучається з загальною жовчною та панкреатичною протоками. Новий морфофункціональний стан тонкої кишки настає наприкінці 11-го тижня початку 12-го тижня - перинатальний розвиток плода.

Морфологічним субстратом зворотного розвитку фізіологічної атрезії є окремі порожнини (вакуолі) серед згущення епітелію у просвіті органів, які з'являються спочатку в центрі епітеліальної "пробки", а пізніше уздовж периферії. Описані нами зміни можуть бути одним із доказів існуючої гіпотези, згідно якої зворотній розвиток фізіологічної атрезії пояснюється втратою зв'язку епітеліоцитів із базальною мембраною та порушенням їх живлення.

У структурі фізіологічної атрезії органів травної системи в ембріогенезі людини основною ознакою є утворення вакуолей. Можна виділити три епапи розвитку фізіологічної атрезії:

1-й - відносного спокою, коли в епітеліальному шарі стравоходу, ДПК, жовчного міхура вакуолей немає - зародки 7-10 мм ТКД;

2-й - внутрішньої перебудови, яка характеризується інтенсивним розвитком органів - передплоди 10-27 мм ТКД;

3-й - процес відновлення просвіту органів та проток - передплоди 29-39 мм ТКД.

Висновки

1. У зародків довжиною 5,0-5,5 мм ТКД просвіт зачатка стравоходу внаслідок інтенсивного розвитку епітелію, майже відсутній, що слід розглядати як стадію утворення епітеліальної "пробки" - фізіологічної атрезії. У зародків 7,0-7,5 мм ТКД починається процес розсмоктування епітеліальної "пробки", що виражається появою численних ізольованих порожнин (вакуолей) у просвіті стравоходу, переважно кулястої форми. У передплодів 18,0-19,0 мм ТКД спостерігається процес відновлення, тобто реканалізації просвіту стравоходу, внаслідок чого останній набуває багатокмірковий вигляду.

2. Початковий етап фізіологічної атрезії два-

надцятипалої кишки спостерігається у зародків 5 тижнів (5,5-6,0 мм ТКД) у місці переходу шлунку в дванадцятипалу кишку. Повна фізіологічна атрезія дванадцятипалої кишки відбувається у зародків 6-и тижнів (11,5-13,5 мм ТКД) та супроводжується повним закриттям дистальної частини кишки. Зворотній розвиток фізіологічної атрезії дванадцятипалої кишки - процес реканалізації просвіту дванадцятипалої кишки - відбувається упродовж 7-го тижня (14,0-20,0 мм ТКД) і завершується наприкінці 8-го тижня (20,0-25,0 мм ТКД) ембріогенезу.

3. Початок розділення порожнини клоаки на пряму кишку та сечостатевої синус спостерігається у зародків середини 6-го тижня (8,8-10,0 мм ТКД) з появою уроректальної складки, а остаточне розділення клоакальної порожнини виникає у передплодів 16,0-17,0 мм ТКД. Поділ клоаки й утворення промежини є критичним періодом у диференціюванні каудального відділу зародків.

4. У зародків 8,5-11,0 мм ТКД в зачатках протоки жовчного міхура і спільної жовчної протоки внаслідок прискорених процесів проліферації епітелію виникає фізіологічна атрезія, яка відображає солідну стадію їх розвитку. У передплодів 21,0-25,0 мм ТКД завершується процес реканалізації просвіту протоки жовчного міхура і спільної жовчної протоки.

Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальшого дослідження буде продовження вивчення замикачів травної системи в пренатальному періоді онтогенезу людини.

Література. 1. Круцяк В.Н. Физиологические атрезии кишечной трубки в эмбриогенезе человека / В.Н. Круцяк / Тр. Саратовского университета, 1981. - С. 69-71. 2. Лобко П.И. Физиологическая атрезия / П.И. Лобко, Р.М. Петрова, Е.Н. Чайка. - Минск: "Беларусь". - 1983. - 254 с. 3. Ахтемійчук Ю.Т. Физиологическая атрезия дванадцятипалої кишки / Ю.Т. Ахтемійчук // Вісник морфології. - 1997. - № 2. - С. 71-72. 4. Костиленко Ю.П. Основные периоды внутриутробного развития человека; гистогенез и общие сведения о тканях / Ю.П. Костиленко, В.И. Шепитько. - Полтава, 2007. - 132 с. 5. Врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта как совместная проблема детских хирургов и педиатров / И. Ю. Карпова, В. В. Паршиков, А. С. Железнов [и др.] // Медицинский альманах. - 2010. - № 4. - С. 208-210. 6. European biliary atresia registries: summary of a symposium / C. Petersen, D. Harder, Z. Abola et al. // Eur J. Pediatr Surg. - 2008. - Vol. 18, № 2. - P. 111-116. 7. Aspelund G. A role for laparoscopic approach in the treatment of biliary atresia and choledochal cysts / G. Aspelund, S.C. Ling, V. Ng, P.C Kim // J. Pediatr. Surg. - 2007. - Vol. 42, № 3 - P. 869-872. 8. Morphogenesis and Three Dimensional Movement of the Stomach During the Human Embryonic Period / N. Kaigai, A. Nako, S. Yamada [et al.] // The Anatomical Record. - 2014. - Т. 297. - № 5. - С 791-797. 9. Enterolith causing bladder outlet obstruction in patient with imperforate anus. A rare case presentation / M. Hussain, S. Muhammad, M.A. Khan, M. Manzoor // J. Pak. Med. Assoc. - 2015. - Vol. 65, № 12. - P. 1354-1356.

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АТРЕЗИЯ - ЗАКОНОМЕРНЫЙ
ЭТАП РАЗВИТИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ
ЧЕЛОВЕКА**

О. П. Антонюк

Резюме. Проведены данные исследования формирования дефинитивного просвета в пищеводе, пищеводно-желудочном переходе, двенадцатиперстной кишке, заднепроедном канале и общем желчном протоке с наличием в них физиологической атрезии. Установлено, что в этих органах временно закрывается пространство, затем наступает реканализация - восстановление полости органа или открытие отверстий.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, физиологическая атрезия, эмбриогенез.

**PHYSIOLOGICAL ATRESIA IS THE NATURAL STAGE
OF DEVELOPMENT OF THE HUMAN DIGESTIVE
SYSTEM**

O. P. Antoniuk

Abstract. We conducted these studies the formation of the definitive clearance of the esophagus, gastroesophageal junction, the duodenum, the anal canal and the common bile duct to the presence of physiological atresia. It was established that temporarily closed space, then comes recanalization in these organs - the restoration of the body cavities or opening holes.

Key words: gastrointestinal tract, physiological atresia, embryogenesis.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi**

Clin. and experim. pathol. - 2016. - Vol.15, №2 (56). ч.2. - P.07-12.

Надійшла до редакції 11.05.2016

Рецензент – доц. Д.В. Проняєв

© О.П. Антонюк, 2016