

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ

Рыбачков В.В.¹, Таратынова З.В.¹, Панченко К.И.¹, Гужков О.Н.¹, Быков А.С.¹, Прохоцкий А.Н.¹

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Россия, e-mail: taratynova.zinaida@yandex.ru

В статье рассмотрены изменения слизистой и мышечной оболочек при различных вариантах течения и локализации дивертикулярной болезни. Морфологические структуры дивертикулов оценены на препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином и пероксидазой моноклональных антител против гладкомышечного актина. Установлено утолщение мышечной пластинки слизистой оболочки в области устья дивертикула, особенно при локализации дивертикула в правой половине и при развитии стеноза. В тоже время происходит резкое истончение мышечной пластинки слизистой оболочки в области дна дивертикула. Максимальная толщина мышечной оболочки при локализации дивертикулярной болезни в левой половине толстой кишки. По данным методов многомерной статистики морфологические показатели повышают уровень регрессионного коэффициента до 0,83. При углубленном анализе установлено, что из исследованных 27 клинических, лабораторных и морфологических показателей, влияющими на рецидив заболевания, клинически значимыми являются возраст (61-68 лет), осложнения, длительность заболевания (более 4 лет), размер устья дивертикула (менее 0,6 см и более 1,0 см), лейкоцитарный индекс интоксикации (более 2,4 условных единиц), максимальное количество рядов мышечной пластинки слизистой и мышечной оболочек (более 8,3 и 84 соответственно).

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь, мышечная пластинка слизистой оболочки, мышечная оболочка.

MORPHOLOGICAL ASPECTS AND PROGNOSIS OF DIVERTICULAR DISEASE

Rybachcov V.V.¹, Taratynova Z.V.¹, Panchenko K.I., Guzhkov O.N., Bykov A.S.¹, Prohockey A.N.¹

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia, e-mail: taratynova.zinaida@yandex.ru

The article examines changes in the mucous and muscular membranes in different types of flow and localization of diverticular disease. The morphological structure of diverticula evaluated in preparations stained with hematoxylin-eosin and the peroxidase monoclonal antibodies against smooth muscle actin. Installed the thickening of the muscle plate of the mucous membrane in the mouth of the diverticulum, especially in the localization of the diverticulum in the right half and with the development of stenosis. At the same time there is a sharp thinning of the muscle plate of the mucous membrane in the bottom of the diverticulum. The maximum thickness of the muscular coat in the localization of diverticular disease in the left half of the colon. According to the multivariate statistics of morphological indicators increase the level of the regression coefficient to 0.83. Further analysis showed that of the 27 clinical, laboratory and morphological factors influencing the relapse of the disease, clinically significant are age (61-68 years), complications, duration of disease (over 4 years), the size of the mouth of the diverticulum (less than 0.6 cm and 1.0 cm), leukocyte index of intoxication (more than 2.4 units), the maximum number of rows of muscle plate of the mucous and muscular membranes (more than 8.3 and 84 respectively).

Keywords: diverticular disease, muscle lamina of mucosa, muscular layer

Дивертикул толстой кишки – это приобретенное доброкачественное состояние как результат пролабирования слизистой оболочки через дефекты в мышечном слое [8].

Дивертикулярная болезнь (ДБ) – это заболевание, клинические, морфологические и функциональные проявления которого определяются патологическими изменениями как минимум одного из дивертикулов[3]. Длительное изучение данной патологии выявило множественные морфологические изменения в стенке кишки, затрагивающие все её слои

[1,4].

Следует отметить, что мышечная ткань в стенке кишки представлена не только в виде мышечной оболочки, также имеется мышечная пластинка слизистой оболочки и отдельные волокна в эпителии. Мышечная пластинка слизистой оболочки представлена 1-5 слоями гладкомышечных клеток (лейомиоцитов), которые развиваются из мезенхимы и выполняют следующие функции: обеспечивают подвижность слизистой за счет сокращений и регулируют кровенаполнение [5]. Таким образом, вся мышечная ткань определяет внутриспросветное давление и отвечает за моторику кишечной стенки.

Вместе с тем, в работах, посвящённых морфологическим изменениям при дивертикулёзе, рассматривается только мышечная оболочка, тогда как другие мышечные структуры практически не упоминаются. Все исследования по прогнозированию течения ДБ [2,7], основаны на одном-двух критериях клинико-инструментальных данных, что не может в полной мере отражать существующих изменений при дивертикулярной болезни, также не отмечены морфологические предпосылки для развития осложнений и рецидива заболевания.

Цель исследования

Изучить морфологические изменения в дивертикуле и парадивертикулярной области, их влияние на прогноз рецидива заболевания.

Материалы и методы исследования

Основу работы составили клинические наблюдения и специально проведенные исследования у 194 больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки, в возрасте от 23 до 89 лет, находившихся на стационарном лечении в клинике госпитальной хирургии ЯГМУ за период с 2002 по 2014 г.г. Среди них женщин было 142(73,2%), мужчин – 52(26,8%). Средний возраст пациентов составил $65,1 \pm 1,0$ год. В большинстве (86%) случаев дивертикулы локализовались в левой половине, причем изолированный дивертикулез сигмовидной кишки выявлен у 68,0% пациентов, в правой половине- в 4,7% наблюдениях, тотальный дивертикулез – у 9,3% больных. В сигмовидной кишке чаще встречались устья дивертикулов в размере до 0,7 см (50,5%). При оценке течения заболевания неосложненная ДБ наблюдалась у 44 (22,7%), дивертикулит с парадивертикулярным воспалением у 39 пациентов (20,1%), кровотечения из дивертикулов в 39 (20,1%), перфорация дивертикула и возникновение стеноза в 37 случаях(19,1%). Проведенные исследования показали, что дисплазия соединительной ткани наблюдается у всех больных с ДБ, причем легкая степень у 36,6%, умеренная у 63,4% больных. Установлено, что при легкой степени дисплазии в спектре клинических проявлений встречались неосложненная ДБ (24%), неосложненный дивертикулит(11,1%) и перфорация дивертикула(1,6%), при средней степени ДСТ - кровотечения(25,4%) и осложненный дивертикулит(22%).

Для оценки тяжести состояния были использованы лейкоцитарный индекс интоксикации(ЛИИ), индекс резистентности организма (ИРО) и реактивный ответ нейтрофилов(РОН).

Для верификации морфологических изменений исследовано 38 биоптатов дивертикулов на препаратах окрашенных гематоксилин-эозином, а также иммуногистохимически на препаратах окрашенных мечеными пероксидазой моноклональными антителами против гладкомышечного актина (система визуализации EnVision).

Получаемая в ходе исследования информация заносилась в базу данных, созданную на базе «Microsoft Excel 1997-2003». Статистическую обработку результатов исследования проводили на IBM PC совместимом компьютере с помощью программы STATISTICA версии 10 компании STATSOFT в среде WINDOWS. Для категориальных переменных, которые кодируются компьютером случайно, был использован множественный анализ соответствия (корреспондентский анализ). Заключением статистической обработки исследования стало применение многомерных методов математической статистики: дисперсионного, факторного, множественного регрессионного и дискриминантного анализов. Достоверными считались различия с $p \leq 0,05$ при 95% доверительных интервалах.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке воспалительного компонента установлено, что уровень лейкоцитов возрастает в 1,7-2,2 раза($p < 0,05$) при развитии перфорации дивертикула и стенозах. Аналогичная тенденция прослеживается и со стороны ЛИИ. Однако его величина повышается не только при осложненных дивертикулитах, стенозах и перфорациях дивертикула, но и при появлении кровотечения (на 70%, $p < 0,05$). Максимальное значение ЛИИ выявлено в группах с перфорацией дивертикула и при развитии стеноза ($4,5 \pm 1,1$ и $4,2 \pm 0,8$ соответственно).

Безусловно, одним из морфологических критериев развития дивертикула является изменение мышечных элементов слизистой и мышечной оболочек. Дивертикулы локализовались в правой половине у 7 пациентов, в левой- в 31 случаях. Варианты клинических проявлений были следующими: осложненный дивертикулит в 5 наблюдениях, свободная перфорация дивертикула у 23 больных, хронический дивертикулит в 10 случаях.

При микроскопическом исследовании выявлялись особенности гистологического строения стенки дивертикулов, обусловленные их локализацией и развитием осложнений. В морфологической картине выявлены выраженная диффузная воспалительная инфильтрация, неравномерное разрушение мышечной пластинки в дне дивертикула и мышечной оболочки,

инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами и эритроцитами в зоне мышечной пластинки, которая местами представлена 1-2 рядами миоцитов (рис.1).

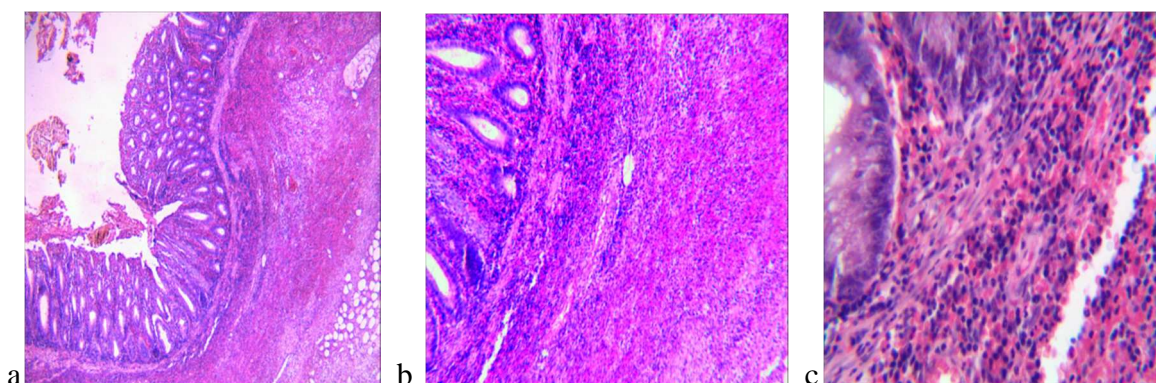


Рис. 1. Дно истинного дивертикула слепой кишки. Дивертикулит (а); выраженная диффузная воспалительная инфильтрация, неравномерное разрушение мышечной пластинки в дне дивертикула и мышечной оболочки (b); инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами и эритроцитами в зоне мышечной пластинки, которая местами представлена 1-2 рядами миоцитов (с). Окраска гематоксилином и эозином. Об. 4, ок. 15 (а); об. 10, ок. 15 (b); об. 40, ок. 15 (с).

Установлено, что тонкая часть мышечной пластинки находится в области дна, а толстые участки в районе устья.

С учетом проведенных исследований получены следующие результаты (табл.1).

Таблица 1

Влияние локализации и осложнений дивертикулярной болезни на мышечные структуры дивертикула и парадивертикулярной области

Локализация и варианты осложнений ДБ	Минимальное количество рядов миоцитов в мышечной пластинке слизистой оболочки	Максимальное количество рядов миоцитов в мышечной пластинке слизистой оболочки	Минимальное количество рядов миоцитов в мышечной оболочке	Максимальное количество рядов миоцитов в мышечной оболочке
Сигмовидная кишка	0,5±0,3	8,0±1,6	26,1±8,0	117,4±18,1*
Сигмовидная+ Нисходящая кишка	0,2±0,2	8,3±1,8	13,2±4,0*	84,3±7,5*
Слепая кишка	0*	10,4±2,0*	20,4±8,4	67,4±13,2*
Осложненный дивертикулит	-	8,0±0,6	0	0
Перфорация дивертикула	0,4±0,2	8,3±0,9	21,7±6,8	95,1±16,9
Стеноз, свищи	0,1±0,1	8,9±2,6	22,9±8,3	110,5±13,6*
Среднее значение	0,3±0,2	8,5±1,0	22,1±5,2	100,8±11,7

Примечание: *- p<0,05 достоверность между группами

Установлено различие в строение мышечной пластинки слизистой оболочки. Для правого половины толстой кишки характерен максимальный разброс в толщине мышечной пластинки от полного ее отсутствия до максимальной толщины.

При осложненном дивертикулите определяется утолщение мышечной пластинки устья дивертикула. В зависимости от возникших осложнений данная тенденция сохраняется и достигает наибольшего значения при стенозах. В тоже время происходит её истончение в области дна.

Максимальное утолщение мышечной оболочки происходит при локализации дивертикула в сигмовидной кишке, минимальное утолщение отмечалось в правой половине толстой кишки (в 1,7 раз, $p < 0,05$). При осложнениях максимальная толщина мышечной оболочки выявлена при стенозах и свищах. По-видимому, выявленные изменения следует учитывать при прогнозировании течения заболевания и развитии деструкции в дивертикуле.

С целью доказательности полученных результатов нами исследованы возможности многомерных методов математической статистики: дисперсионного, факторного, множественного регрессионного и дискриминантного анализов. При углубленном анализе установлено, что из исследованных 27 клинических, лабораторных и морфологических показателей, влияющими на рецидив заболевания, клинически значимыми являются возраст (61-68 лет), осложнения, длительность заболевания (более 4 лет), размер устья дивертикула (менее 0,6 см и более 1,0 см), лейкоцитарный индекс интоксикации (более 2,4 условных единиц), максимальное количество рядов мышечной пластинки слизистой и мышечной оболочек (более 8,3 и 84 соответственно (табл.2).

Таблица 2

Результаты множественного регрессионного анализа

Показатели	t-критерий	β -коэффициент	Коэффициент регрессии	p-уровень
Возраст (лет)	2,59	0,30	0,77	0,01
Осложнения (код)	4,84	0,26	0,79	3E-06
Длительность всей болезни (год)	4,80	0,29	0,76	3E-06
Лейкоцитарный индекс интоксикации (условные единицы)	4,15	0,63	0,83	2E-04
Максимальное количество рядов миоцитов в мышечной оболочке	2,54	0,29	0,83	0,02
Максимальное количество рядов миоцитов в мышечной пластинке	2,27	0,26	0,77	0,03

При исследовании только клинических данных с исходом заболевания коэффициент регрессии составил 0,7, судя по бета-коэффициенту и t критерию наибольший вклад в регрессию вносит продолжительность всей болезни. По-видимому, увеличение продолжительности болезни от момента появления первых признаков заболевания ведет к формированию необратимых изменений в стенке кишки и дивертикула и является прогностическим критерием рецидива заболевания.

При включении в регрессионный анализ лабораторных показателей, таких как лейкоцитарный индекс интоксикации, индекс резистентности организма уровень объясненной регрессии увеличивается до 79%.

Последним этапом в анализ включены гистологические параметры, которые усилили регрессию до 83%. Установлено, что такие показатели как максимальное количество рядов миоцитов мышечной пластинки и мышечной оболочки вносят наибольший вклад в уровень объясненной регрессии признаков и прямо коррелируют с неблагоприятным исходом заболевания.

Выводы:

1. В мышечной пластинке слизистой оболочки парадивертикулярной области выраженность изменений возрастает при локализации дивертикулов в правой половине толстой кишки. Утолщение мышечной пластинки в устье дивертикула максимально при стенозах. Утолщение мышечной оболочки наиболее значительно в сигмовидной кишке. При развитии осложнений выявленные нарушения прогрессируют.
2. Для прогнозирования течения дивертикулярной болезни необходим комплексный анализ возраста больных, стадии заболевания и его длительности, диаметра устья дивертикулов, лейкоцитарного индекса интоксикации, реактивного ответа нейтрофилов, количества рядов миоцитов мышечной пластинки слизистой и мышечной оболочек. Их доказательность превышает 70 %.

Список литературы

1. Ачкасов, С.И. Патоморфология дивертикулеза толстой кишки/ С.И. Ачкасов// Архив патологии. – 1994. – Т.56. – №3. – С. 30-35.
2. Болихов, К. В. Острые воспалительные осложнения дивертикулярной болезни ободочной кишки. Клиника, диагностика, лечение: дис. ...мед.наук: 14.00.27 / Болихов Кирилл Валерьевич. – М., 2006. – 238 с.
3. Воробьев, Г.И. Острый дивертикулит сигмовидной кишки: клиника, диагностика и лечение / Г.И. Воробьев, Ю.М. Панцырев, А.П. Жученко, С.И. Ачкасов, А.Г. Манвелидзе,

А.И. Москалев, К.В. Болихов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17. – № 4. – С. 44-49.

4. Орехов, О.О. Клинико-морфологические особенности осложненного дивертикулита толстой кишки / О.О. Орехов // Архив патологии . – 1999. – Т.61. – №6. – С.24-26.

5. ХЭМ, А. Кормак Д. Гистология том третий/ А. ХЭМ, Д. Кормак. – Москва «МИР», 1983.

6. Шептулин, А.А. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клинические формы, диагностика, лечение/ А.А. Шептулин// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т.16. – №5. – С.44-49.

7. Ambrosetti P, Becker C, Terrier F. Colonic diverticulitis: impact of imaging on surgical management – a prospective study of 542 patients //Eur Radiol.-2002.-12.-P. 1145-1149.

8. Ferzoco LB, Raptopoulos V, Silen W. Acute diverticulitis//N Engl J Med.-1998.- 338.-P. 1521–1526.

Рецензенты:

Малашенко В.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии с гематологией ГБОУ ВПО ЯГМУ, г. Ярославль;

Костюченко К.В., д.м.н., заместитель главного врача ГАУЗ ЯО «Клиническая больница №9», г. Ярославль.