

УДК 616.345

# ОСОБЕННОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

## FEATURES OF THE COLON MUCOSA IN PATIENTS WITH EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS

Каторкин С.Е.  
Андреев П.С.  
Исаев В.Р.

Katorkin SE  
Andreev PS  
Isaev VR

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Samara State  
Medical University

**Цель** — изучить особенности слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с обострением язвенного колита.

**Материалы и методы.** Разработаны и применены методы общей морфологии и морфометрии при обследовании и лечении 185 пациентов с обострением язвенного колита в клинике госпитальной хирургии с 2004 по 2015 гг.

**Результаты.** Выявлена эффективность эндолимфатической антибактериальной и иммуностимулирующей терапии. При сравнении I и II групп пациентов при среднетяжелой форме язвенного колита статистически значимой оказалась разница между такими показателями, как состояние эпителия крипт и глубина поражения ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Использование методов общей морфологии и морфометрии позволяет дать объективную оценку тяжести язвенного колита и оценить динамику в гистологическом строении стенки толстой кишки в процессе лечения пациентов.

**Ключевые слова:** язвенный колит, эндолимфатическая терапия, морфология.

**Aim** — to study the features of the colon mucosa in patients with exacerbation of ulcerative colitis.

**Material and methods.** Methods of general morphology and morphometry were developed and applied during the examination and treatment of 185 patients with exacerbation of ulcerative colitis in the clinic of hospital surgery from 2004 to 2015.

**Results.** The efficacy of endolymphatic antibacterial and immunostimulating therapy was revealed. When comparing I and II groups of patients with moderate form of the ulcerative colitis, the difference between such indicators as the condition of the epithelium of the crypts and the depth of the lesion was statistically significant ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** The use of methods of general morphology and morphometry allows us to give an objective assessment of the severity of ulcerative colitis and to evaluate the dynamics of the histological structure of the colon wall during the treatment process.

**Keywords:** ulcerative colitis, endolymphatic therapy, morphology.

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Заболеемость язвенным колитом (ЯК) в мире составляет 50–80 человек на 100000 населения, причем пик заболеваемости приходится на возрастной период от 20 до 40 лет [1, 2, 3]. Частота ранних послеоперационных осложнений до настоящего времени составляет при плановых вмешательствах около 10%, экстренных до 60–80%, а летальность при появлении осложнений достигает от 12% — 50% [4, 5].

Для определения правильной тактики лечения важное значение имеет объективная оценка активности ЯК в процессе лечения. Диагностика ЯК считается достоверной только при гистологическом подтверждении [6].

При этом главное значение гистологических признаков заключается в том, что они являются определяющими в оценке активности, тяжести ЯК и, следовательно, имеют большую клиническую и прогностическую ценность [6, 7]. Наиболее целесообразна оценка гистологической активности ЯК на основании «классического» описания гистологических изменений слизистой толстой кишки с учетом совокупной выраженности основных патоморфологических изменений [8, 9]. Тем не менее до сих пор недостаточно разработаны морфологические критерии, достоверные с позиций доказательной медицины [10], которые могли бы объективно оценить не только динамику воспалительного процесса [11], но и результаты различных методов лечения.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на анализе результатов обследования и лечения 185 больных с тяжелой и среднетяжелой формами ЯК, находившихся в колопроктологическом отделении клиники госпитальной хирургии СамГМУ за период с 2004 по 2015 год. Все пациенты были разделены нами на две группы. В первую группу включены больные, которым комплексное лечение ЯК дополнялось прямой эндолимфатической антибактериальной и иммунотерапией по разработанному в клинике алгоритму ( $n=95$ ), а во второй — пациенты, получавшие стандартное лечение ( $n=90$ ). В обеих группах преобладали пациенты с тяжелой формой ЯК: в I группе их было 64 из 95 (67%), а во II — 54 из 90 (60%). Среди всех больных мужчин было 94 (51%), женщин 91 (49%). Возраст пациентов составил от 19 до 85 лет. В I группе при среднетяжелой форме ЯК больше всего отмечено пациентов с дистальным и левосторонним колитом — 25 (80%), а при тяжелой форме среди всех пациентов этой группы преобладали больные с тотальным колитом — 26 (27%). В II группе выявлена следующая тенденция: при среднетяжелой форме ЯК дистальный и левосторонний колит были у 30 из 36 больных (83%), при тяжелой форме пациентов с тотальным колитом было 24 из 52 (46%).

Консервативное лечение заключалось в применении базисных препаратов (5-АСК, стероидные гормоны — преднизолон, гидрокортизон, метипред; иммуномодуляторы, фолиевая кислота, витамины группы В), а также симптоматические средства (спазмолитики — папаверин, но-шпа, платифиллин; имодиум, лопедиум; церукал; обезболивающие, гемостатические средства) и пробиотики.

При среднетяжелой и тяжелой формах ЯК, наличии осложнений развивается дисбиоз и нарушается барьерная функция толстой кишки, поэтому целесообразно назначение антибактериальной терапии.

Больные I группы (ЭЛТ) получали: цiproфлоксацин (внутрь), метронидазол (внутрь) или метрогил (внутривенно), амикацин (внутримышечно в половинной суточной дозе), амоксилав (внутривенно в половинной суточной дозе), а также эндолимфатическую антибактериальную и иммунотерапию согласно предложенному алгоритму.

Больные II группы (контроль) получали: цiproфлоксацин (внутрь), метронидазол (внутрь) или метрогил (внутривенно), амикацин (внутримышечно в суточной дозе), амоксилав (внутривенно в суточной дозе).

Для проведения эндолимфатической терапии (у пациентов первой группы) мы катетеризировали лимфатический сосуд тыла стопы, так как доказано, что при этом способе введения создаются наиболее высокие концентрации препаратов в регионарных лимфоузлах и в стенках толстой и тонкой кишок.

На основании проведенной нами работы по определению чувствительности микрофлоры, выделенной из биопсийного материала, мы для ЭЛТ применяли три антибактериальных препарата: амоксилав, амикацин, метрогил.

При среднетяжелой форме ЯК ЭЛТ проводили в течение 3 суток, при тяжелой — до 5-7.

Для сравнения значений и параметров применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и сравнение при помощи критерия  $\chi^2$ . Для анализа параметра типа «время до наступления события» применялся метод Каплана-Майера, с дальнейшим сравнением результатов по методу регрессии Кокса. Оценку дихотомических данных проводили с помощью критерия Q-Кохрана и  $\chi^2$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность лечения оценивали по клинко-эндоскопическим данным; лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ) в модификации Химича, общему количеству лимфоцитов и лейкоцитов периферической крови, а также изучали индекс нейтрофилы/лимфоциты; составу микрофлоры, находящейся в слизистой оболочке толстой кишки в области язвенно-некротических образований и ее чувствительность к антибиотикам.

Основное внимание уделяли изучению гистологической активности ЯК (оценка индекса гистологической активности (ИГА), а также результатов морфометрии крипт-абсцессов) у пациентов обеих групп.

При фиброколоноскопии осуществляли забор не менее четырех-пяти биоптатов из каждого анатомического отдела толстой кишки, вне зависимости от наличия или отсутствия видимых изменений слизистой оболочки.

В своей работе мы применяли модифицированный индекс гистологической активности (с балльной системой оценки основных гистологических характеристик слизистой оболочки толстой кишки) независимо от клинко-лабораторных и эндоскопических показателей. Это обусловлено тем, что снижение гистологических показателей активности ЯК формируется значительно позже снижения клинко-эндоскопической активности и поэтому более точно отражает наступление морфологической ремиссии заболевания [10].

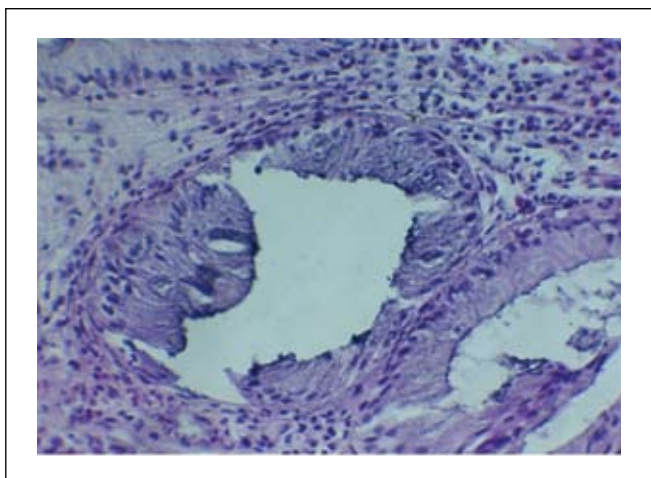
Взяв за основу данные Ю.Ю. Асанина 2005, мы модифицировали предложенный им ИГА. Отличия заключаются в следующем.

1. Ю.Ю. Асанин разработал ИГА только для пациентов со среднетяжелым течением ЯК.

2. Два из четырех гистологических признаков, составляющих ИГА, характеризуют стадию ремиссии ЯК и только 2 признака — обострение.

3. Выраженность клеточной инфильтрации и крипт-абсцессы объединены в один гистологический признак.

Предложенный нами ИГА, во-первых, включает в себя 6 гистологических характеристик слизистой толстой кишки, которые всегда присутствуют (в различной степени) при обострении ЯК; во-вторых, он применим при любой степени обострения заболевания; и, кроме того, он адекватно отражает динамику воспалительного процесса и поэтому является одним из объективных критериев любого консервативного метода лечения. Индекс гистологической активности мы подсчитывали у каждого пациента до и после лечения.



**Рисунок 1.** Микрофотография. Кисты крипт слизистой оболочки толстой кишки. Об. 40., ок. 15. Окраска гематоксилин — эозин.

Для более объективной оценки воспалительного процесса нами выполнена морфометрия наиболее важного гистологического признака ЯК — крипт-абсцессов — в динамике, как в контрольной, так и в основной (после проведения ЭЛТ) группах.

Данные о морфометрии крипт-абсцессов при обострении ЯК в доступной литературе отсутствуют.

Анализ патоморфологических изменений показал, что у всех пациентов обеих групп имелись выраженные воспалительные изменения слизистой толстой кишки. В слизистой оболочке кишечника у всех больных выявлена дистрофия эпителия, у всех пациентов обеих групп выявлены криптальные кисты (**рис. 1**).

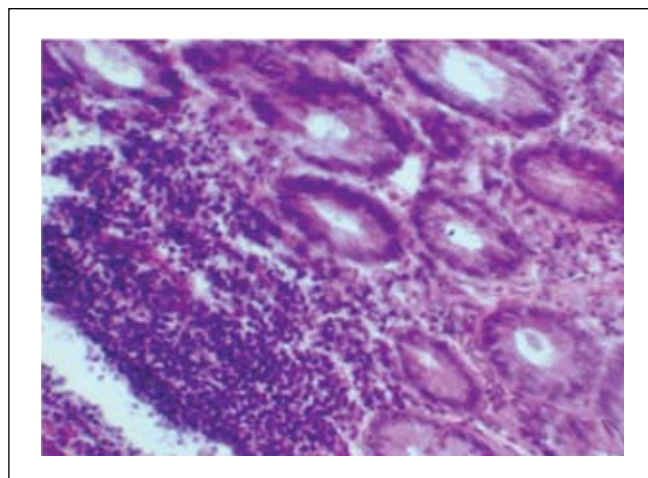
Наличие кист сопровождалось отеком собственно-го слоя слизистой оболочки, он был инфильтрирован лимфоцитами, макрофагами, плазмócитами, а также полиморфноядерными лейкоцитами, которые при тяжелом течении ЯК выявлялись в большем количестве, чем при среднетяжелом.

Так, при среднетяжелом обострении ЯК лимфоциты в инфильтратах выявлены у 48 (72%) пациентов, а мононуклеары и гранулоциты — у 24 (36%). При тяжелом обострении ЯК во всех случаях в клеточном инфильтрате присутствовали как лимфоциты, так и полиморфноядерные лейкоциты (**рис. 2**).

При этом если при среднетяжелом течении ЯК плотность инфильтрата была средней и обнаруживается у 55,5% больных, то при тяжелом течении — у 71,1% — появляются клеточные инфильтраты высокой плотности. Расширение капилляров с явлениями стаза было у всех пациентов, причем при тяжелом течении ЯК оно было более выраженным, а стаз выявлен во всех случаях.

При среднетяжелом обострении ЯК выявлялись эрозии слизистой оболочки, причем чаще они были множественными — 85%, реже единичными — 10%; при тяжелом обострении ЯК эрозии были множественными во всех случаях.

Наиболее типичный гистологический признак ЯК — криптальные абсцессы, которые возникают из криптальных кист. Количество крипт-абсцессов соответствовало активности воспалительного процесса.



**Рисунок 2.** Микрофотография. Лимфоидная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки. Об. 20., ок. 15. Окраска гематоксилин — эозин.

Так, при среднетяжелом течении ЯК единичные крипт-абсцессы встречались у 54 (81%) больных, у 18 (27%) — множественные. При тяжелом течении заболевания множественные крипт-абсцессы определены у 70 (59%), а единичные — у 44 (37%).

При высокой активности воспалительного процесса определялась гранулоцитарная инфильтрация поверхностного эпителия (микроабсцессы эпителия). При некрозе эпителия, выстилающего крипты, крипт-абсцессы вскрываются, при этом образуются язвы. При одновременном вскрытии нескольких крипт-абсцессов возникает большое изъязвление, определяемое эндоскопически. При этом воспаление нередко распространяется на более глубокие слои стенки кишки вплоть до мышечной оболочки.

При среднетяжелом течении ЯК у большинства пациентов язвы были единичные, а при тяжелом течении у 86 (73%) больных выявлены множественные язвы.

В основании язв были видны скопления некротической ткани. У всех больных с тяжелым течением ЯК выявляли псевдополипы, а при средней тяжести — у 50% пациентов.

Итак, о тяжести воспалительного процесса в слизистой толстой кишки свидетельствовали: состояние эпителия, плотность инфильтративных изменений, клеточный состав инфильтрата, наличие крипт-абсцессов и их количество, а также глубина поражения.

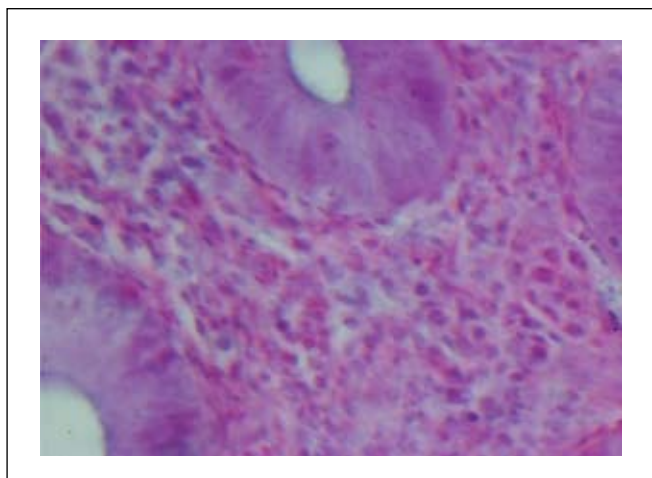
## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ всех основных гистологических признаков ЯК произведен в сравнительном аспекте — до и после лечения в обеих группах пациентов.

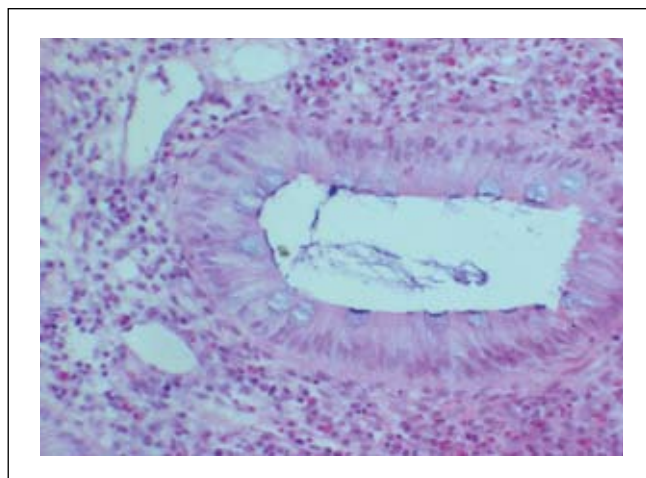
Оценка полученных данных результатов показала, что у пациентов, получавших ЭЛТ, наблюдалась более выраженная регрессия воспалительных изменений в слизистой толстой кишки (**рис. 3, 4**), что согласуется с данными Рукшиной О.А., Першко А.М., Самедова Б.Х. [7].

Это проявилось при изучении всех основных гистологических характеристик ЯК, за исключением аналогичных показателей у больных, которые были оперированы





**Рисунок 3.** Микрофотография. Инфильтрация эозинофилами собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки. Об. 40., ок. 15. Окраска гематоксилин – эозин.



**Рисунок 4.** Микрофотография. Бокаловидные клетки эпителия слизистой оболочки толстой кишки. Об. 20., ок. 15. Окраска гематоксилин – эозин.

из-за отсутствия эффекта от консервативного лечения: с тяжелой формой ЯК десять пациентов в первой и одиннадцать во второй группе, а также одного больного второй группы со среднетяжелой формой. Летальных исходов в обеих группах пациентов не было.

Морфометрическое исследование слизистой стенки кишечника и подсчет ИГА произведен у пациентов обеих групп, которые лечились консервативно. Для более объективной оценки воспалительного процесса нами выполнена морфометрия наиболее важного гистологического признака ЯК — крипт-абсцессов — в динамике, как в контрольной, так и в основной (после проведения ЭЛТ) группах.

Морфометрическое исследование проводилось с помощью окулярной сетки Автандилова при увеличении: объектив 10, окуляр 15 с подсчетом количества крипт-абсцессов и общего количества крипт в 10 полях зрения в каждом препарате. У каждого больного просматривали по 5 препаратов. Соотношение количества выявленных крипт-абсцессов (в 10 полях каждого из пяти препаратов) к количеству крипт выражали в % и называли индексом образования крипт-абсцессов (ИОКА).

У пациентов, получавших ЭЛТ, количество крипт-абсцессов в процессе лечения уменьшилось при тяжелом течении ЯК на 60% (индекс составил 15%), при среднетяжелом течении ЯК — на 55% (индекс составил 5,35%).

В контрольной группе соответственно — на 51% при тяжелом течении ЯК (индекс составил 18,38%) и на 48% при ЯК среднетяжелого течения (индекс составил 6,5%). Эти данные подтверждают эффективность ЭЛТ при ЯК, особенно при тяжелой форме.

Динамику гистологических характеристик мы оценивали следующим образом. Учитывая, что ЭЛТ при тяжелом течении ЯК и появлении возможных осложнений заболевания обладает большим патогенетическим эффектом (антибактериальным, иммуностимулирующим), мы сравнили полученные результаты отдельно по подгруппам — при среднетяжелом и тяжелом течении ЯК.

При этом установлено значительно большее снижение ИГА у пациентов первой группы по сравнению с

контрольной. При ЯК среднетяжелого течения ИГА снизился в первой группе на 22,75 балла (то есть на 31,7%), а во второй — на 15,71 балла (на 22%). У пациентов с тяжелым течением ЯК ИГА снизился: в первой группе — на 31,4 балла (31,4%), во второй — на 22,43 балла (22,4%).

При сравнении I и II групп пациентов при среднетяжелой форме ЯК статистически значимой оказалась разница между такими показателями, как состояние эпителия крипт и глубина поражения ( $p < 0,05$ ).

У всех оперированных пациентов обеих групп в связи с неэффективностью проводимой комплексной терапии ИГА на момент оперативного вмешательства достиг максимального значения — 101 балла.

Однако у оперированных больных при анализе динамики индекса образования крипт-абсцессов выявлено его увеличение на момент операции в I группе (10 пациентов) на 9%, а во II группе (12 больных) — на 18,75%.

То есть у пациентов, получавших ЭЛТ, несмотря на прогрессирование заболевания, количество крипт-абсцессов на момент оперативного вмешательства было меньше, чем у больных контрольной группы.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный нами модифицированный индекс гистологической активности (ИГА) может применяться при любой степени обострения заболевания; он адекватно отражает динамику воспалительного процесса и является одним из объективных критериев любого консервативного метода лечения пациентов с ЯК. Для оценки направленности патологического процесса можно рекомендовать индекс гистологической активности и индекс образования крипт-абсцессов.

Кроме того, использование методов общей морфологии и морфометрии позволяет дать объективную оценку тяжести ЯК и оценить динамику в гистологическом строении стенки толстой кишки в процессе лечения пациентов. ■

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. Ivashkin VT, Lapina TL. Gastroenterologiya: natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.).
2. Sandler RS, Eisen GM Epidemiology of inflammatory bowel disease. Inflammatory bowel disease. Ed. JB Kirsner. Fifth edition. Saunders, 2000:89-113.
3. Charles N Bernstein, Andre Wajda, Lawrence W Svenson et al. The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Canada: A Population-Based Study. Am J. gastroenterol. 2006. July. Vol. 101(7):1559.
4. Эмирасланов Ф.Л. Эндолимфатическая антибиотико- и иммунокорригирующая терапия в профилактике послеоперационных осложнений при неспецифических заболеваниях толстой кишки: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2007. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/endolimfaticeskaya-antibiotiko-i-immunokorrigiruyuschaya-terapiya-v-profilaktike-posleoperatsionnyh-oslozhneniy-pri-nesp-1>. Ссылка активна на 10.07.2016
- Emiraslanov FL. Endolimfaticeskaya antibiotiko - i immunokorrigiruyushchaya terapiya v profilaktike posleoperatsionnykh oslozhnenii pri nespetsificheskikh zabollevaniyakh tolstoi kishki: Dis. kand. med. nauk. Moscow; 2007. (In Russ.). Available at: <http://medical-diss.com/medicina/endolimfaticeskaya-antibiotiko-i-immunokorrigiruyuschaya-terapiya-v-profilaktike-posleoperatsionnyh-oslozhneniy-pri-nesp-1>
5. Жуков Б.Н., Исаев В.Р., Андреев П.С., Каторкин С.Е., Чернов А.А. Комплексное лечение неспецифического язвенного колита с применением эндолимфатической терапии. Новости хирургии. 2012(2): 49-54. Zhukov BN, Isaev VR, Andreev PS, Katorkin SE, Chernov AA. Complex treatment of nonspecific ulcerative colitis with the use of endolymphatic therapy. Novosti khirurgii. 2012 (2): 49-54. (In Russ.).
6. Воробьев Г.И., Халиф И.Л., Малахова Д.С. и др. Эндоскопические и морфологические особенности слизистой оболочки толстой кишки при дистальной форме язвенного колита. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. 2006 (1): 80-86. Vorobjev GI, Khalif IL, Malakhov DS et al. Endoscopic and morphological features of the mucous membrane of the colon with the distal form of ulcerative colitis. Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol. 2006 (1): 80-86. (In Russ.).
7. Рукшина О.А., Першко А.М., Самедов Б.Х. Прогностическая значимость структурных изменений слизистой оболочки толстой кишки у больных неспецифическим язвенным колитом. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2003 (2-3): 142. Rukshina OA, Pershko AM, Samedov BH. Prognostic value of structural changes of the mucous membrane of the colon in patients with nonspecific ulcerative colitis. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2003(2-3): 142. (In Russ.).
8. Комаров Ф.И., Осадчук А.М., Осадчук М.А., Кветной И.М. Неспецифический язвенный колит. М.: «Медицинское информационное агентство»; 2008. Komarov FI, Osadchuk AM, Osadchuk M A, Kvetnoy IM. Nespetsificheskii yazvennyi kolit. M.: "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo"; 2008. (In Russ.).
9. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel disease, role in pathogenesis and clinical implications. Kirsner's inflammatory bowel diseases. - 6th Ed. 2004. Section II.:138-157.
10. Асанин Ю.Ю. Сравнительный анализ новых возможностей фармакотерапии неспецифического язвенного колита и пути совершенствования оценки его активности: Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2005. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/sravnitelnyy-analiz-novykh-vozmozhnostey-farmakoterapii-nespetsificheskogo-yazvennogo-kolita-i-puti-sovershenstvovaniya-ot>. Ссылка активна на 10.07.2016. Asanin YY. Sravnitel'nyi analiz novykh vozmozhnostei farmakoterapii nespetsificheskogo yazvennogo kolita i puti sovershenstvovaniya otsenki ego aktivnosti: Dis. kand. med. nauk. Moscow; 2005. (In Russ.). Available at: <http://medical-diss.com/medicina/sravnitelnyy-analiz-novykh-vozmozhnostey-farmakoterapii-nespetsificheskogo-yazvennogo-kolita-i-puti-sovershenstvovaniya-ot>.
11. Суворова Г.Н., Жуков Б.Н., Андреев П.С. Морфологические особенности слизистой оболочки кишечника у больных с обострением неспецифического язвенного колита до и после проведения эндолимфатической терапии. Врач – аспирант. 2012; 51 (2): 63-72. Suvorova GN, Zhukov BN, Andreev PS. Morphological characteristics of the intestinal mucosa in patients with exacerbation of ulcerative colitis before and after endolymphatic therapy. Vrach-aspirant. 2012; 51 (2): 63 – 72. (In Russ.).

## ■ Участие авторов:

Разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных:

Каторкин С.Е., Андреев П.С.

Сбор материала, статистическая обработка: Исаев В.Р.

Подготовка текста: Андреев П.С., Исаев В.Р.

Редактирование: Каторкин С.Е.

Конфликт интересов отсутствует.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Каторкин С.Е.** — к.м.н., доцент,  
заведующий кафедрой и клиникой  
госпитальной хирургии СамГМУ.  
E-mail: katorkinse@mail.ru

**Андреев П.С.** — к.м.н., ассистент кафедры  
и клиники госпитальной хирургии СамГМУ.  
E-mail: pashaandreev@yandex.ru

**Исаев В.Р.** — д.м.н., профессор кафедры  
и клиники госпитальной хирургии СамГМУ.  
E-mail: isaevvr@mail.ru

**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Katorkin SE** — PhD, Associate Professor,  
head of the Department and Clinic of hospital surgery,  
Samara State Medical University.  
E-mail: katorkinse@mail.ru

**Andreev PS** — PhD, teaching assistant  
of the Department and Clinic of hospital surgery,  
Samara State Medical University.  
E-mail: pashaandreev@yandex.ru

**Isaev VR** — PhD, professor of the Department  
and Clinic of hospital surgery, Samara  
State Medical University.  
E-mail: isaevvr@mail.ru

**■ Контактная информация**

**Андреев Павел Сергеевич**

Адрес: проспект Карла Маркса, 28, кв. 6,  
Самара, 443013

E-mail: pashaandreev@yandex.ru

Тел.: + 7 (927) 204 42 23

**■ Contact information**

**Andreev Pavel Sergeevich**

Address: ap. 6, 28 Karl Marx prospekt,  
Samara, Russia, 443013.

E-mail: pashaandreev@yandex.ru

Phone: +7 (927) 204 42 23