

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-93-97

Тканевая гипоксия как причина безуспешного лечения язвенного колита у детей: маркеры и методы преодоления*

Федулова Э. Н., Тутина О. А., Медянцева Г. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1)

Tissue hypoxia as a cause of unsuccessful treatment of ulcerative colitis in children: markers and methods of overcoming*

E. N. Fedulova, O. A. Tutina, G. V. Medyantseva

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, Russia, 603950)

Для цитирования: Федулова Э. Н., Тутина О. А., Медянцева Г. В. Тканевая гипоксия как причина безуспешного лечения язвенного колита у детей: маркеры и методы преодоления. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;180(8): 93–97. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-93-97

For citation: Fedulova E. N., Tutina O. A., Medyantseva G. V. Tissue hypoxia as a cause of unsuccessful treatment of ulcerative colitis in children: markers and methods of overcoming. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;180(8): 93–97. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-93-97

Федулова Эльвира Николаевна, д.м.н., главный научный сотрудник отдела «Ревматологических и других системных заболеваний»

Тутина Ольга Анатольевна, научный сотрудник отдела «Ревматологических и других системных заболеваний»

Медянцева Галина Валерьевна, врач-педиатр 1 педиатрического отделения с медицинской реабилитацией

Elvira N. Fedulova, Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Department of Rheumatology and Other Systemic Diseases.

Olga A. Tutina, Researcher at the Department of Rheumatology and other Systemic Diseases

Galina V. Medyantseva, Pediatrician of the first pediatric department with medical rehabilitation

✉ **Corresponding author:**

Федулова

Эльвира Николаевна

Elvira N. Fedulova

fedulova04@mail.ru

Резюме

Цель: определить маркеры тканевой гипоксии при язвенном колите и методы её преодоления.

Материалы и методы: Обследовано 77 детей с язвенным колитом (ЯК) в возрасте от 1 года до 18 лет. Ретроспективно проанализированы биоптаты у пациентов с верифицированным течением язвенного колита, в том числе прооперированных, при первичной госпитализации.

Проведены гистологический, гистоморфометрический и иммуногистохимический анализ биоптатов слизистой оболочки толстой и подвздошной кишки.

Результаты: выявлены морфологические маркеры тканевой гипоксии при ЯК: повышенная фибропластическая активность, мелкоочаговый липомаз, тонкокишечная метаплазия в дистальном отделе толстой кишки, определяемая по наличию клеток Панета, изменения дистальных отделов подвздошной кишки по толстокишечному типу.

Заключение: при выявлении маркеров тканевой гипоксии, приводящей к ухудшению прогноза течения ЯК и неэффективности терапевтического лечения необходимо использовать тактику ускоренной «step-up» терапии, включающей раннее назначение антицитокиновых препаратов и подключить метод гипербарической оксигенации.

Ключевые слова: язвенный колит, тканевая гипоксия, гипербарическая оксигенация

Summary

Objective: to identify markers of tissue hypoxia in ulcerative colitis and methods for overcoming it.

Materials and methods: 77 children with ulcerative colitis (UC) aged 1 year to 18 years were examined. Retrospectively analyzed biopsy samples in patients with verified course of ulcerative colitis, including those operated on, during initial hospitalization.

Histological, histomorphometric and immunohistochemical analysis of biopsy samples of the mucous membrane of the colon and ileum was performed.

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal.

Results: morphological markers of tissue hypoxia in UC were revealed: increased fibroplastic activity, small focal lipomases, small intestinal metaplasia in the distal colon, determined by the presence of Paneth cells, changes in the distal ileum in the colon type.

Conclusion: when identifying markers of tissue hypoxia, leading to a worsening prognosis of UC and the ineffectiveness of therapeutic treatment, it is necessary to use accelerated "step-up" therapy, including the early administration of anticytokine drugs and use the hyperbaric oxygenation method.

Keywords: ulcerative colitis, tissue hypoxia, hyperbaric oxygenation

Введение

Язвенный колит – хроническое неспецифическое рецидивирующее заболевание, в основе которого лежит воспалительно-деструктивное поражение слизистой оболочки толстой кишки с развитием геморрагий, эрозий и язв, а также внекишечных проявлений болезни и осложнений местного и системного характера [1, 2].

Выделяют два основных клинических варианта язвенного колита: благоприятный или рецидивирующий и неблагоприятный или непрерывный [3]. Если при рецидивирующем течении удаётся достичь ремиссии на препаратах 5-аминосалициловой кислоты, то при непрерывном приходится назначать гормоны, цитостатики, биологическую терапию, в некоторых случаях все попытки консервативного лечения терпят крах, предопределяя необходимость операции.

Патогенез воспалительных заболеваний кишечника до сих пор до конца не раскрыт. Недостаточно представлен механизм взаимодействия клеточных элементов, сосудов микроциркуляторного русла, соединительнотканых структур в слизистой оболочке кишечника [4].

Одна из гипотез возникновения язвенного колита основана на том, что резистентность слизистой оболочки снижается за счет энергодифицита в эпителиальных клетках. Этот факт и значительное увеличение клеточной плотности инфильтрата, по-видимому, способствует формированию крипт-абсцессов, что является показателем выраженного воспаления и глубокого нарушения эпителиально-стромальной системы слизистой оболочки толстой кишки. Вазодилатация, полнокровие и стаз крови в сосудах микроциркуляторного русла, а также повышенная проницаемость их стенок, деструкция эндотелия приводит к тому, что происходят выраженные количественные и качественные изменения в слизистой оболочке толстой кишки.

Состояние микроциркуляции и клеточной популяции в слизистой оболочке толстой кишки играют существенную роль в патогенезе язвенных дефектов при ВЗК. Известно, что при этой патологии в сыворотке крови повышается уро-

вень циркулирующих иммунных комплексов, которые фиксируются на поверхности форменных элементов, что увеличивает степень агрегации тромбоцитов, что создает предпосылки для тромбообразования в микроциркуляторном русле, а, следовательно, для некроза слизистой оболочки [7].

Несмотря на наличие стандартов лечения язвенного колита у детей, выбор индивидуальной тактики терапии, определение её эффективности остаётся трудной задачей, далёкой от окончательного своего решения. В педиатрической практике до настоящего времени основными в лечении остаются препараты 5-АСК, кортикостероиды, цитостатики, а при отсутствии эффекта от консервативной терапии проводится хирургическое вмешательство.

Основные принципы терапии язвенного колита у детей обусловлены тяжестью заболевания, что было представлено в алгоритме, принятом совместными усилиями педиатрической группы ЕССО и ESPGHAN, Российской педиатрической группой по изучению ВЗК [5, 6]. Однако следует отметить, что лечебная тактика основана на клинических признаках тяжести болезни на момент осмотра и не учитывает факторы-предикторы дальнейшего развития болезни.

Таким образом, несмотря на определённые достижения в понимании патогенеза воспалительных заболеваний кишечника, этот вопрос остаётся до конца не изученным. Не определены особенности инфильтративно-соединительнотканых взаимодействий в формировании гистологических феноменов и играющих, по нашему мнению, важную роль в развитии патологического процесса.

Считаем необходимым изучить причины и структурные маркеры тканевой гипоксии, что, в свою очередь, будет необходимым в понимании развития торпидных форм язвенного колита, неэффективности терапии.

В связи с этим считаем актуальным совершенствование диагностики, прогнозирования течения воспалительных заболеваний кишечника у детей и индивидуализация лечения на основе клинико-патогенетических особенностей.

Материалы и методы

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Минздрава России. Обследовано 77 детей с язвенным колитом в возрасте от 1 года до 18 лет.

Выполнен гистологический, гистоморфометрический и иммуногистохимический анализ биоптатов слизистой оболочки толстой у детей при первичной госпитализации в стационар. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Полученный блок нарезали на срезы по 4–5 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином, ализциановым синим и реактивом Шиффа.

Обработка цифрового материала результатов исследования выполнена с использованием пакета компьютерной программы Statistica 6.0 for Windows XP, Biostat в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики. Применялся специальный программный пакет статистического анализа DiaStat, основанный на алгоритмах многомерного энтропийного анализа.

При сравнении полученных данных в случае большой выборки и правильного распределения

признаков пользовались критерием Стьюдента, описательная статистика признака включала среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку средней (m).

При небольших выборках и непараметрическом распределении признаков применялись критерии Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица, при сравнении долей – углового преобразования Фишера, двух зависимых величин – критерий Вилкоксона. Для выявления взаимосвязи показателей использовалась линейная корреляция Пирсона (r), ранговая Спирмена (ρ). Проводился расчёт относительного риска (ОР) того или иного течения заболевания, значение которого принималось во внимание, если их 95% доверительный интервал (ДИ) не включал единицу. Описательная статистика признака при непараметрическом распределении была представлена медианой (Me), интерквартильным размахом (Q25–Q75), который не зависимо от вида распределения составлял 50% значений в выборке.

Результаты

Своевременно диагностировать язвенный колит является очень важным, однако недостаточным моментом, так как для определения тактики ведения пациента необходимо прогнозировать течение болезни.

Для выявления прогностических морфологических критериев ретроспективно было проведено исследование колонобиоптатов, полученных при первичной госпитализации в институт детей с язвенным колитом рецидивирующего течения – 1 группа (26 детей) и непрерывного – 2 группа (25 детей), а также у прооперированных больных ввиду неэффективности консервативной терапии (агрессивный вариант) – 3 группа (26 пациентов).

Был проведен морфометрический анализ изменений поверхностного эпителия, эпителия крипт и собственной пластинки слизистой оболочки толстой и подвздошной кишки при разных вариантах течения язвенного колита у детей.

В группе прооперированных больных в исходном состоянии в эпителии активность воспалительной реакции относительно других вариантов была промежуточной, однако обращает на себя внимание более выраженные атрофические процессы в виде уменьшения глубины крипт (362 [344–380] против 402 [380–424] при рецидивирующем, $p=0,001$ и 390 [366–414] при непрерывном течении, $p=0,001$) при компенсаторном увеличении числа бокаловидных клеток из расчета на 100 клеток до 14,5 [13,4–15,6] против 9,5 [8,3–10,8] при рецидивирующем варианте ($p=0,001$) и 6,9 [5,4–8,4] при непрерывном ($p=0,001$).

У прооперированных больных клеточная плотность в собственной пластинке слизистой оболочки была минимальной по сравнению с другими вариантами болезни как в отношении клеток-иммигрантов (6533 [5755–5216] против 8426 [7418–9444] при рецидивирующем течении, $p=0,001$ и 8734 [7757–9711] при непрерывном, $p=0,001$), так и клеток-резидентов (4779 [4343–5216] против 5791

[5321–6260] при рецидивирующем течении, $p=0,001$ и 7158 [6305–8011] при непрерывном, $p=0,001$). У этой категории больных инфильтрат был распределён равномерно по всей толщине собственной пластинки (11469 [11027–11911] под эпителием и 11296 [10785–11780] в основании крипт, $p=0,5$). В случае агрессивного варианта ЯК, вероятно, имеет место тканевая гипоксия, что приводило к вялотекущему процессу с уменьшением площади эпителия за счет уменьшения глубины крипт, появления мелкоочагового липоматоза, атрофии слизистой оболочки толстой кишки.

В отличие от непрерывного течения у больных, которым в последующем была проведена операция (табл. 1), мономерный эпителий определялся в меньшей степени (в 7,7% случаев против 60% при непрерывном течении, $p=0,0001$), отношение риска агрессивного варианта по этому признаку было 0,14 (95% ДИ 0,06–0,27). Не так часто отмечался склероз базальной мембраны (у 11,5% детей против 48%, $p=0,0001$), вероятность операции в случае обнаружения его снижалась в 0,24 раз (95% ДИ 0,22–0,53).

В собственной пластинке СО толстой кишки у прооперированных детей реже встречались участки с повышенной фибропластической активностью (в 19,2% биоптатов против 56%, $p=0,0001$) (ОР=0,34 (95% ДИ 0,22–0,53) (рис. 1 на цветной вклейке в журнал). Однако значительно чаще выявлялся мелкоочаговый липомаз (у 69,2% детей против 32%, $p=0,001$), что свидетельствовало о замещении нефункционирующей жировой тканью и атрофии слизистой оболочки как о признаках тканевой гипоксии и повышало риск оперативного вмешательства в 2,16 раза (95% ДИ 1,58–2,96). У прооперированных больных также проявлялись такие признаки атрофии слизистой оболочки толстой кишки как сокращение числа крипт и уменьшение их глубины (у 88,5% детей против 68%, $p=0,04$), ОР=1,3 (95% ДИ 1,12–1,51).

Таблица 1.
Морфологические признаки
непрерывно-рецидивиру-
ющего и агрессивного течения
язвенного колита у детей

Примечание:
п – число детей,
р- достоверность отличий
между группами (двусто-
ронний Фишера),
ОР – отношение рисков
развития агрессивного вари-
анта ЯК над непрерывно-ре-
цидивирующим течением,
ДИ – доверительный интер-
вал отношения рисков

характеристика морфологического признака, абс		непрерывное течение, n=25		агрессивный вариант, n=26		р	ОР	ДИ
		%	абс	%				
мономерный эпителий	есть	15	60	2	7,7	0,0001	0,14	0,06–0,27
	нет	10	40	24	92,3			
склероз базальной мембраны	есть	12	48	3	11,5	0,0001	0,24	0,13–0,42
	нет	13	52	23	88,5			
фокусы фибропластической активности в СП СО	есть	14	56	5	19,2	0,0001	0,34	0,22–0,53
	нет	11	44	21	80,8			
мелкоочаговый липоматоз в СП СО	есть	8	32	18	69,2	0,001	2,16	1,58–2,96
	нет	17	68	8	30,8			
признаки атрофии слизистой оболочки	есть	17	68	23	88,5	0,04	1,3	1,12–1,51
	нет	8	32	3	11,5			
клетки Панета дистальнее селезеночной кривизны	есть	5	20	20	76,9	0,01	3,84	2,55–5,76
	нет	20	80	6	23,1			
закрепление структурно-функциональных признаков СО толстой кишки в подвздошной	есть	2	8	21	80,8	0,001	10,1	5,16–19,77
	нет	23	92	5	19,2			

Обнаружено, что у детей с агрессивным вариантом язвенного колита имела место тонкокишечная метаплазия в дистальном отделе толстой кишки, определяемая по наличию клеток Панета в этом несвойственном для них месте (у 76,9% пациентов против 20%, $p=0,01$) (рис. 2), что повышало риск операции в 3,84 раз (95% 2,55–5,76).

В связи с этим, а также в виду наличия у данной группы больных эндоскопических признаков изменения дистальных отделов подвздошной кишки по толстокишечному типу были прицельно изучены биоптаты из подвздошной кишки. Их морфологическое исследование показало атрофию

ворсинок (рис. 3.) и альцианофилию цитоплазмы бокаловидных клеток с преобладанием кислых муцинов в наложениях на слизистую оболочку (рис. 4.), что указывало на вовлечение в патологический процесс прилегающего к толстой кишке сегмента тонкой кишки (в 80,8% случаев против 8%, $p=0,001$). Закрепление функциональных признаков слизистой оболочки толстой кишки в подвздошной дополнительно свидетельствовало о компенсаторном функциональном перераспределении ввиду атрофических процессов в СО толстой кишки в результате тканевой гипоксии и повышало риск операции в 10,1 раз (95% ДИ 5,16–19,77).

Обсуждение

Таким образом, морфологическое исследование при ЯК позволяет оценивать не только активность воспаления, но и структурно – функциональное состояние слизистой оболочки кишки. Показатели клеточных и тканевых элементов слизистой оболочки определяют возможность констатации признаков тканевой гипоксии и прогнозирования течения заболевания.

Те дети, у которых имеются признаки тканевой гипоксии, неблагоприятны в отношении

достижения стойкой ремиссии язвенного колита, что обуславливает необходимость совместного ведения детей с хирургами и назначение препаратов анти- TNF в качестве альтернативы оперативному вмешательству. С целью предотвращения тканевой гипоксии как причины необратимых процессов в слизистой оболочке при язвенном колите необходимо дополнительно подключить гипербарическую оксигенацию как метода её преодоления.

Литература | References

1. Баранов, А. А. Современные технологии диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника у детей / А. А. Баранов, А. С. Потапов, Е. Г. Цимбалова // Вестник РАМН. – 2011. – № 6. – С. 36–41.

Baranov A. A., Potapov A. S., Tsimbalova E. G. Modern technologies for the diagnosis and treatment of inflammatory bowel diseases in children. Bulletin of the RAMS. 2011. No. 6, pp. 36–41.

2. Корниенко, Е. А. Воспалительные заболевания кишечника у детей / Е. А. Корниенко – Москва: Прима Принт, 2014. – 208 с.

Kornienko, E. A. Inflammatory bowel disease in children. Moscow. Prima Print, 2014, 208 p.

3. Воробьев, Г. И. Воспалительные заболевания кишечника / Г. И. Воробьев, И. Л. Халиф. – М: Миклош, 2008. – 424 с.

Vorobiev G. I., Khalif I. L. Inflammatory bowel disease. Moscow, Miklos, 2008, 424 p.

4. Способ прогнозирования течения язвенного колита у детей: пат. № 2287817 Рос. Федерация МПК G01N33/483 (2006.01) / П. П. Потехин, Э. Н. Федулова, В. Н. Копейкин, А. Р. Богомолов, Г. М. Лукоянова, О. А. Тутина; заявитель и патентообладатель

- «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии».
- P. P. Potekhin, E. N. Fedulova, V. N. Kopeikin, A. R. Bogomolov, G. M. Lukyanova, O. A. Tutin.* Method for predicting the course of ulcerative colitis in children: US Pat. No. 2287817 Rus. Federation IPC G01N33 / 483 (2006.01). applicant and patentee «Nizhny Novgorod Research Institute of Pediatric Gastroenterology».
5. *D. Turner, A. Levine, J C. Escher, et al.* Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. JPGN. 2012;55(3):340–361.
 6. Клиническая картина, диагностика и лечение язвенного колита у детей: российский педиатрический консенсус / Потапов А. С., Алиева Э. И., Габрузская Т. В., Горелов А. В., Захарова И. Н. и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – № 12(3). – С. 18–30.
- Potapov A. S., Alieva E. I., Gabruzskaya T. V., et al.* Clinical manifestation, diagnostics and treatment of ulcerative colitis in children: russian pediatric consensus. Current Pediatrics. 2013;12(3):18–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i3.677>

К статье

Тканевая гипоксия как причина безуспешного лечения язвенного колита у детей: маркеры и методы преодоления (стр. 93–97)

To article

Tissue hypoxia as a cause of unsuccessful treatment of ulcerative colitis in children: markers and methods of overcoming (p. 93–97)

Рисунок 1.

Повышенное содержание фибробластов в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки, фокус фибропластической активности при агрессивном варианте течения ЯК. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 10 \times 40$.

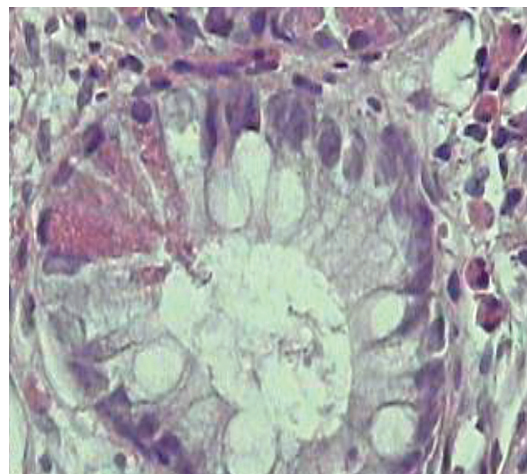
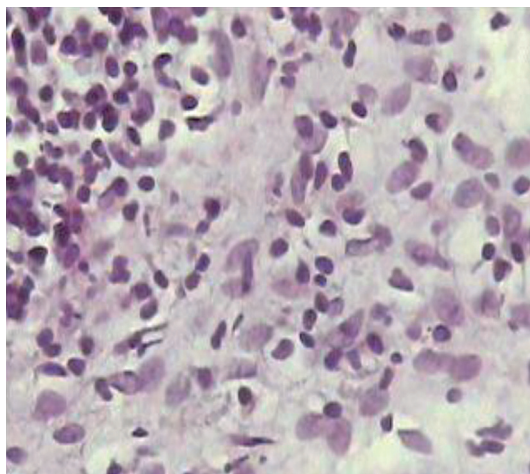


Рисунок 2.

Клетки Панета в криптах слизистой оболочки сигмовидной при агрессивном течении ЯК. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 10 \times 100$.

Рисунок 3.

СО подвздошной кишки: столбовидная слизистая оболочка с редким расположением ворсин при агрессивном варианте ЯК. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 1×100 .

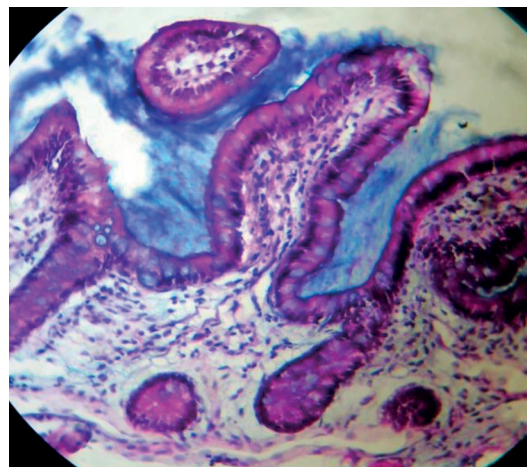


Рисунок 4.

СО подвздошной кишки: альцианофилия цитоплазмы бокаловидных клеток и преобладание кислых муцинов в наложениях на слизистой оболочке при агрессивном варианте течения ЯК. Окраска альциановым синим и реактивов Шиффа. Увел. 1×100 .

