

УДК 616.36-004

ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИОННАЯ КОЛОНОПАТИЯ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© 2010 г. А.В. Каграманова¹, А.В. Яковенко¹, Е.В. Балицкий², И.З. Гюева¹

¹Российский государственный медицинский университет,
ул. Островитянова, 1, г. Москва, 117997,
rsmu@rsmu.ru

¹Russian Medical State University,
Ostrovityanov, St., 1, Moscow, 117997,
rsmu@rsmu.ru

²Клиническая больница Управления делами Президента РФ,
ул. Лосиноостровская, 45, г. Москва, 107150

²Clinical Hospital of Administration of the President
of Russian Federation,
Losinoostrovskaya St., 45, Moscow, 107150

Рассматривается частота развития портальной гипертензионной колонопатии по результатам эндоскопического и морфологического исследования слизистой оболочки толстой кишки, а также ее влияние на клинико-лабораторные показатели у больных циррозом печени с наличием портальной гипертензии.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, портальная гипертензионная колонопатия, дилатация сосудов, воспаление, частота.

Frequency of portal hypertensive colopathy by endoscopic and histology study of colon mucosa is considered. We study influence of portal hypertensive colopathy on clinical and laboratory characteristics in cirrhotic patients with portal hypertension.

Keywords: cirrhosis, portal hypertension, portal hypertensive colopathy, dilatation of vessels, inflammation, frequency.

В настоящее время в экономически развитых странах цирроз печени (ЦП) входит в число 6 основных причин смерти у лиц в возрасте от 35 до 64 лет. Несмотря на совершенствование методов профилактики и лечения заболеваний печени, количество больных ЦП не уменьшается [1]. Ежегодная смертность от ЦП и его осложнений составляет около 300 тыс. чел. в мире. Наиболее частыми этиологическими факторами развития ЦП признаны вирусы гепатитов В, С, D и хроническая интоксикация алкоголем [2]. К основным причинам смерти больных ЦП относятся осложнения портальной гипертензии (ПГ), наиболее опасно из них кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка и слизистой оболочки (СО) желудка при развитии портальной гипертензионной гастропатии [3].

Учитывая то, что ПГ приводит к изменениям сосудистого русла всех отделов желудочно-кишечного тракта, аналогичные изменения слизистой оболочки тонкой и толстой кишки стали обозначаться как портальная гипертензионная дуоденопатия, энтеропатия и колонопатия [4, 5].

В настоящее время мало изучены частота выявления, протяженность и тяжесть портальной гипертензионной колонопатии (ПГК), а также морфологические изменения СО толстой кишки, свойственные данной патологии. До сих пор нет единого мнения о факторах риска и механизмах формирования ПГК, не изучено ее влияние на течение ЦП. Это актуализирует изучение частоты развития ПГК по результатам эндоскопического и морфологического исследований СО толстой кишки, ее влияния на клинико-лабораторные показатели у больных ЦП с наличием ПГ, а также факторов риска развития ПГК у больных ЦП.

Материалы и методы

После одобрения локальным этическим комитетом протокола 133 больных ЦП с наличием ПГ (мужчин –

95, женщин – 38, средний возраст – 45,5 лет) были включены в исследование.

Критерии включения больных в исследование:

1) наличие ЦП с ПГ, подтвержденного лабораторно-инструментальными и в ряде случаев морфологическими методами исследования;

2) подписание больными информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

– ЦП токсического генеза (алкогольный, лекарственный и др.);

– ЦП, развившийся в исходе врожденных (тезаурисмозы) и приобретенных метаболических заболеваний печени;

– наличие сопутствующих самостоятельных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный, коллагенозный, лимфоцитарный колиты и др.);

– наличие опухолевых процессов любой локализации;

– тяжелое состояние больного, не позволяющее проведение эндоскопического и морфологического исследований слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Диагноз ЦП устанавливался на основании данных анамнеза, результатов физикального и лабораторно-инструментального обследования, в ряде случаев подтверждался морфологически. Для выявления этиологического фактора ЦП у всех больных были исследованы маркеры вирусов гепатита В, С, D, содержание железа в сыворотке крови, меди в моче, уточнено количество употребляемого алкоголя. Наличие ПГ подтверждалось результатами компьютерной томографии, ультразвукового и эндоскопического исследований органов брюшной полости. Для установления стадии компенсации ЦП использовалась градация Child-Pugh [6].

Всем больным проводилось эндоскопическое исследование пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и толстого кишечника для получения информации о состоянии этих органов при ЦП с наличием синдрома ПГ.

Исследование толстой кишки осуществлялось с использованием диагностических видеокколоноскопов производства фирмы «Olympus GF-401» (Япония). Состояние слизистой оболочки толстой кишки оценивалось в соответствии с требованиями второй версии минимальной стандартной терминологии, разработанной комитетом OMED (Всемирной организации эндоскопии пищеварительной системы) [7]. Диагноз ПГК ставился на основании наличия при эндоскопическом исследовании признаков, аналогичных порտальной гипертензионной гастропатии [4].

При этом выделялись:

1) мозаичный тип поражения СО, для которого характерно наличие небольших полигональных участков розового цвета, окруженных белесовато-желтой углубленной каймой;

2) красно-точечный тип поражения – определяется как небольшие, плоские красные точки диаметром менее 1 мм;

3) вишневые пятна – круглые, красные элементы диаметром более 2 мм, незначительно вдающиеся в просвет желудка;

4) черно-коричневые пятна – элементы неправильной формы, плоские, черного или коричневого цвета, появляющиеся после промывания;

5) расширение сосудистой сети по типу телеангиоэктазий («сосудистых звездочек»).

Очаговый вариант ПГК устанавливался при наличии изменений СО в пределах одного сегмента толстой кишки. При диффузном варианте отмечались эритематозные и застойные изменения более чем в одном определенном сегменте толстой кишки [7]. У всех пациентов при колонофиброскопии (КФС) была взята биопсия из правых отделах толстой кишки и ректосигмоидной области с целью проведения морфологического и морфометрического исследований. При оценке состояния СО толстой кишки основное внимание обращалось на наличие атрофии, воспалительной инфильтрации, изменений мышечной (гипертрофия мышечных элементов, коллагенизация) и собственной пластинки (отек, инфильтра-

ция) слизистой оболочки, увеличения диаметра и толщины стенок капилляров. Об атрофии СО свидетельствовало уменьшение глубины и количества крипт, а также числа бокаловидных клеток на единицу площади. В зависимости от состава клеточного инфильтрата выделялось хроническое воспаление неактивное, когда в инфильтратах преобладали мононуклеарные (лимфоциты, плазматические) клетки, и активное – при наличии нейтрофильной, эозинофильной инфильтрации.

При статистической обработке для анализа количественных признаков использовался критерий Стьюдента, для анализа качественных признаков – критерий χ^2 . Различия между изучаемыми параметрами считались достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов исследования производилась с помощью пакета статистических программ для IBM PC «Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz».

Результаты исследований

Из включенных в исследование 133 пациентов у 112 (84,2 %) больных выявлен ЦП вирусного генеза (у 30,1 % ассоциированный с вирусом гепатита В; у 51,9 – С и у 2,3 % – Д), у 6 (4,5 %) – развившийся в исходе аутоиммунного гепатита, у 15 (11,3 %) – первичный билиарный цирроз. ЦП классов А и В встречались с одинаковой частотой – у 49 (36,8 %) и класса С – у 35 (26,3 %) пациентов.

При эндоскопическом исследовании слизистой оболочки толстой кишки у 74 (55,6 %) пациентов патология не выявлена, у 37 (27,8 %) – имели место признаки ПГК и у 22 (16,5 %) – очаговая гиперемия с отеком и фибринозными наложениями преимущественно в правых отделах толстой кишки, которые были расценены как признаки хронического колита. Из 37 пациентов с наличием ПГК у 24 (64,9 %) наблюдалась мозаичность рисунка, у 5 (13,5 %) – красные мелкоочаговые высыпания, у 4 (10,8 %) – диффузная гиперемия, у 3 (8,1 %) – сосудистая эктазия и у 1 (2,7 %) – вишневые и темно-коричневые пятна в сочетании с мозаичным рисунком СО. Очаговый вариант ПГК был у 24 (64,9 %), диффузный – у 13 (35,1 %) больных.

Результаты гистологического исследования биоптатов СО толстой кишки у больных ЦП с наличием и отсутствием эндоскопических признаков ПГК представлены в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика морфологических показателей СО толстой кишки у больных ЦП с наличием и отсутствием эндоскопических признаков ПГК

Морфологические признаки	Количество больных в группах				p
	с наличием ПГК n=37		с отсутствием ПГК n= 96		
	n	%	n	%	
Воспаление, всего:	35	94,6	91	94,8	> 0,05
хроническое неактивное	23	62,2	62	64,6	> 0,05
хроническое активное	12	32,4	29	30,2	> 0,05
Отек собственной пластинки СО	37	100	90	93,8	> 0,05
Атрофия СО	31	83,8	87	90,6	> 0,05
Дилатация сосудов, всего:	37	100	71	73,9	> 0,05
с признаками застоя без изменения сосудистых стенок	2	5,4	52	54,1	< 0,05
с утолщением сосудистых стенок	35	94,6	19	19,8	< 0,05
Отсутствие патологии сосудов	0	0	6	6,3	> 0,05
Нормальная СО	0	0	5	5,2	> 0,05

При анализе результатов гистологических исследований биоптатов СО толстой кишки признаки хронического воспаления были у 94,6 и 94,8 %, в том числе с наличием активного процесса – у 32,4 и 30,2, отек стромы собственной пластинки СО – у 100 и 93,8, атрофия СО с уменьшением количества и глубины крипт у – 83,8 и 90,6 % больных с наличием и отсутствием ПГК.

Патология сосудов была у всех пациентов с наличием и у 97,3 % – с отсутствием эндоскопических признаков ПГК. При этом у подавляющего числа пациентов обеих групп была выявлена дилатация сосудов СО. У 94,8 % больных с наличием ПГК, установленной при эндоскопическом исследовании, дилатация сосудов сочеталась с увеличением толщины стенок, тогда как в группе пациентов с отсутствием ПГК аналогичные изменения имели место лишь у 19,8 %.

Полученные данные позволили нам считать дилатацию сосудов в сочетании с увеличением толщины их стенок специфическим морфологическим признаком ПГК. Таким образом, после проведения эндоскопического и морфологического исследований СО толстой кишки у 56 (42,1 %) больных ЦП отмечались морфологические признаки ПГК.

Как показал анализ частоты выявления ПГК в зависимости от этиологии заболевания и степени компенсации ЦП (табл. 2), этиологические факторы не оказывают существенного влияния на частоту формирования ПГК. Так, вирусный ЦП В выявлялся у 16 (28,6 %) и 24 (31,2 %), вирусный ЦП С – у 30 (53,6 %) и 39 (50,6 %), вирусный ЦП D – у 1 (1,8 %) и 2 (2,6 %), аутоиммунный ЦП – у 2 (3,6 %) и 4 (5,2 %), первичный билиарный цирроз – у 7 (12,5 %) и 8 (10,4 %) пациентов с наличием и отсутствием ПГК.

Таблица 2

Частота выявления ПГК в зависимости от этиологии и степени компенсации ЦП по градации Child-Pugh

Признаки	Количество больных в группах				p
	с наличием ПГК (n = 56)		с отсутствием ПГК (n = 77)		
	n	%	n	%	
Этиология ЦП					
Вирус гепатита: В	16	28,6	24	31,2	>0,05
С	30	53,6	39	50,6	>0,05
D	1	1,8	2	2,6	>0,05
Аутоиммунный	2	3,6	4	5,2	>0,05
Первичный билиарный цирроз	7	12,5	8	10,4	>0,05
Степень компенсации цирроза печени					
Класс: А	18	32,1	31	40,2	>0,05
В	24	42,9	25	32,5	>0,05
С	14	25	21	27,3	>0,05

Частота выявления ПГК также не зависела от степени компенсации ЦП. Так, при ЦП класса А, В и С ПГК выявлялась у 32,1; 42,9, и 25 % и отсутствовала у 40,3; 32,5 и 27,3 % пациентов.

Обсуждение полученных результатов

Портальная гипертензионная колонопатия – одно из проявлений портальной гипертензионной кишечной васкулопатии, обусловленной развитием ПГ при ЦП любой этиологии [8]. Поскольку частота выявления и морфологические критерии диагностики ПГК у больных ЦП с ПГ практически не установлены, особое внимание нами было отведено оценке изменений СО толстой кишки по результатам эндоскопического и гистологического исследований. Для подтверждения связи обнаруженных изменений СО с ПГ большое значение придавалось отбору больных. Так, из исследования исключались пациенты с наличием самостоятельных заболеваний кишечника, принимающие лекарственные препараты по поводу сопутствующих заболеваний, а также употребляющие алкоголь, в связи с возможностью последних нарушать структуру СО и сосудов.

По результатам эндоскопического исследования СО толстой кишки ПГК была обнаружена у 27,8 % наблюдаемых пациентов, что существенно ниже по сравнению

с литературными данными. При этом следует отметить, что публикации, посвященные частоте выявления и формам ПГК, крайне малочисленны. Так, в работе [8] было показано, что у пациентов ЦП с наличием ПГ признаки колонопатии имели место у 47,3 %.

В процессе исследования важное значение придавалось установлению морфологических критериев диагностики ПГК. С этой целью было проведено сравнительное изучение биоптатов СО толстой кишки у больных ЦП с наличием и отсутствием эндоскопических признаков ПГК. В результате нами был выявлен ряд важных гистологических находок, патогенетические механизмы развития которых требуют уточнения. Так, у большинства пациентов обеих групп при морфологическом исследовании отмечались признаки хронического воспаления, отек стромы собственной пластинки и атрофия СО. При этом у больных отсутствовали морфологические признаки, позволяющие диагностировать микроскопический (лимфоцитарный или коллагенозный) колит [9].

Механизмы развития данных патологических процессов и их связь с ПГК недостаточно ясны. В доступной литературе морфологические изменения СО толстой кишки у больных ЦП с наличием ПГК практически не освещены. Учитывая то, что воспалительная инфильтрация, атрофия СО, а также отек собственной пластинки с одинаковой частотой выявлялась

и при наличии, и при отсутствии ПГК, их нельзя рассматривать в качестве специфических морфологических признаков последней.

В то же время по аналогии с результатами морфологического исследования СО желудка при портальной гипертензионной гастропатии можно предположить, что в механизмах развития атрофии и отека собственной пластинки определенная роль принадлежит увеличению объема жидкости, снижению степени оксигенации и эпителиально-клеточной пролиферации в условиях ПГ [9].

Что касается механизмов формирования воспалительной инфильтрации СО, то, с нашей точки зрения, наиболее вероятной причиной ее развития является иммунный ответ на нарушения нормального состава кишечной микрофлоры, в первую очередь на развитие избыточного бактериального роста в кишечнике, с высокой частотой выявляемые у больных ЦП [10].

Согласно нашим данным, поражения сосудистого русла СО толстой кишки сводились к двум вариантам дилатации сосудов: без изменения сосудистой стенки и с увеличением толщины стенок. Увеличение диаметра сосудов СО толстой кишки выявлялось у 100 и у 73,9 % больных ЦП с наличием и отсутствием эндоскопических признаков ПГК. Сложность интерпретации данных о состоянии сосудов обусловлена влиянием большого числа нейрогуморальных, механических и физико-химических механизмов, оказывающих часто разнонаправленные воздействия на сосудистый тонус [9]. Известно, что как дилатация капилляров – неспецифичный морфологический признак, который может не только развиваться в результате ПГ, но и появляться транзитивно при воспалении и других процессах, а также в результате травмы щипцами при проведении биопсии [8]. Следовательно, он, по нашему мнению, не может быть основополагающим в морфологической диагностике ПГК.

Изменения сосудов в сочетании с увеличением толщины их стенок были обнаружены практически у всех пациентов ЦП с наличием эндоскопических признаков ПГК, что позволило нам расценивать их как морфологический маркер последней. Аналогичные изменения сосудов были выявлены также у 19,8 % пациентов с отсутствием эндоскопических признаков ПГК. Следовательно, полученные данные позволяют считать, что морфологический метод наиболее информативен в диагностике ПГК у больных ЦП. Таким образом, ПГК по результатам эндоскопического и гистологического исследований СО была выявлена у 56 (42,1 %) пациентов.

Полученные нами данные об отсутствии различий в частоте выявления ПГК в зависимости от этиологических факторов можно интерполировать только на вирусные и развившиеся в исходе аутоиммунного гепатита ЦП, а также первичный билиарный ЦП, так как в исследование не включались больные с токсическими и метаболическими поражениями печени. Тем не менее среди наблюдаемых более половины составляли пациенты с вирусным ЦП С, при этом частота обнаружения ПГК существенно не различалась у больных, инфицированных вирусом гепатита С, В, Д. Следовательно, при вирусных ЦП этиология заболевания не является фактором риска развития ПГК. Ли-

тературные данные, посвященные частоте формирования ПГК в зависимости от этиологии ЦП, крайне малочисленны. Так, в работе [11] было показано, что у 68 % больных ЦП с наличием ПГК имела место вирусная этиология, из них у 62 % заболевание было ассоциировано с вирусом гепатита С.

Согласно полученным нами данным, не выявлено связи между частотой выявления ПГК и степенью компенсации ЦП. Так, ПГК была установлена у 32,1 % больных ЦП класса А, у 42,9 – ЦП класса В и у 25 % – ЦП класса С. Литературные данные, посвященные связи степени компенсации ЦП и частоты выявления ПГК, противоречивы. Например, в ряде зарубежных публикаций указывается на более частое выявление ПГК у больных с декомпенсированным ЦП [12]. Однако имеются данные, не подтверждающие наличие вышеуказанной зависимости [13].

Из вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. У больных ЦП частота выявления ПГК по результатам эндоскопического и морфологического исследований толстой кишки составляет 42,1 %, из них у 19,8 – при отсутствии изменений СО при эндоскопическом исследовании.

2. При морфологическом исследовании СО толстой кишки у большинства больных ЦП с наличием и отсутствием ПГК выявляются дилатация сосудов, мононуклеарная инфильтрация, атрофия с уменьшением числа и глубины крипт, отек стромы собственной пластинки.

3. К отличительным морфологическим признакам ПГК относятся дилатация сосудов в сочетании с увеличением толщины их стенок, которые выявляются практически у всех больных ЦП с эндоскопически доказанной ПГК.

4. Частота обнаружения ПГК не зависит от этиологии и степени компенсации ЦП.

Литература

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство: пер. с англ. / под ред. З.Г. Апроксиной, И.А. Мухина. М., 1999. 864 с.
2. Hepatitis C and hepatitis B-related mortality in Spain / A. García-Fulgueiras [et al.] // Eur. J. Gastroenterol Hepatol. 2009. Vol. 21(8). P. 895–901.
3. Бюрроуз Э. Портальная гипертензия // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. № 4 (11). С. 74–75.
4. Gastric lesions in portal hypertension; inflammatory gastritis or congestive gastropathy? / T.T. Mc Cormac [et al.] // Gut. 1985. Vol. 26. P. 1226–1232.
5. Tam T.N., Lee S.D. Colonic mucosal changes in patients with liver cirrhosis // Gastrointest Endosc. 1995. Vol. 42(5). P. 408–12.
6. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices / R. N. Pugh [et al.] // Br. J. Surg. 1973. Vol. 60. P. 646–649.
7. Marzarka Z. Terminology, Definitions and Diagnostic Criteria in Digestive Endoscopy. Bad Homburg, 1994.
8. Colonic mucosa in patients with portal hypertension / V. Misra [et al.] // J. of Gastroenterology and Hepatology. 2003. Vol. 18. P. 302–308.
9. Клинико-морфологические проявления гастропатии у больных с портальной гипертензией / С.Г. Хомерики [и др.] // Гепатология. 2005. № 1. С. 8–15.

10. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease / J. Almeida [et al.] // World J. Gastroenterol. 2006. Vol. 12(10). P. 1493–1502.
11. Ito K., Shiraki K., Sakai T. Portal hypertensive colopathy in patients with liver cirrhosis // World J. Gastroenterology. 2005. Vol. 11. P. 3127–3130.
12. Risk Factor of portal hypertensive colopathy in patients with liver cirrhosis / B.G. Jang [et al.] // Gut. 2007. Vol. 56 (Suppl. III). A.168.
13. Colonic disease in cirrhotic patients with portal hypertension: an endoscopic and clinical evaluation / M.D. Bresci [et al.] // J. of Clinical Gastroenterolog. 1998. Vol. 26, is. 3. P. 222–227.

Поступила в редакцию

28 апреля 2010 г.