



Я. Ю. Войтів

Національний університет  
охорони здоров'я  
імені П. Л. Шупика, м. Київ

© Войтів Я. Ю.

## НЕСПРОМОЖНІСТЬ ШВІВ МІЖКИШКОВИХ АНАСТОМОЗІВ: ГІСТОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ АСПЕКТИ

**Реферат. Мета.** Покращення результатів лікування хворих з неспроможністю швів міжкишкових анастомозів шляхом визначення ролі недиференційованої дисплазії сполучної тканини в розвитку цих ускладнень.

**Матеріали і методи.** Обстежено 45 хворих з неспроможністю швів міжкишкових анастомозів та патологією сполучної тканини, які лікувались у ДУ «НІХТ ім. О. О. Шалімова» впродовж 2017-2020 рр. Проведені лабораторні, гістологічні, імуногістохімічні та статистичні дослідження.

**Результати та їх обговорення.** При комплексному дослідженні фрагментів тканин тонкої та товстої кишок виявлено схожі морфологічні зміни у групах з фенотипічними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини та з неспроможністю швів анастомозів. При імуногістохімічному дослідженні тканин з моноклональними антитілами до  $\alpha$ -SMA в обох групах виявлено нерівномірну, осередкову експресію в клітинах гладком'язового диференціювання та у фібробластах; з моноклональними антитілами до Collagen IV відмічається помірна позитивна експресія в базальній мембрані судин, в гладком'язових клітинах м'язового шару стінки судин, в ділянках сполучної тканини.

**Висновки.** Імуногістохімічне дослідження тканин тонкої та товстої кишки з моноклональними антитілами до колагену IV та  $\alpha$ -гладком'язового актину виявило ознаки патологічного ремоделювання сполучної тканини в зонах неспроможності швів міжкишкових анастомозів.

**Ключові слова:** недиференційована дисплазія сполучної тканини, неспроможність швів міжкишкових анастомозів, гістологічні, гістохімічні маркери.

### Вступ

Однією з найбільш актуальних проблем абдомінальної хірургії є неспроможність швів міжкишкових анастомозів. Частота виникнення таких ускладнень, за даними різних авторів, досягає від 2,0 до 8,1% при тонкокишкових анастомозах, та 3,8-14,6% – при операціях на товстій кишці [1, 2]. Неспроможність анастомозів супроводжується летальністю 14-21,7% [3], при розвитку розповсюдженого перитоніту, абдомінального сепсису летальність зростає до 43-82,9% [4, 5]. До цього часу у хірургічній спільноті немає єдиної точки зору на причини розвитку неспроможності швів, алгоритм хірургічної тактики при розвитку цих ускладнень.

Не дивлячись на те, що роль регенераційних процесів у формуванні міжкишкових анастомозів є безсумнівною [6, 7], наукових публікацій та досліджень на сучасному методичному рівні на цю тему недостатньо. Необхідне поглиблене вивчення механізмів репаративної регенерації у ділянці анастомозу та можливостей стимуляції регенераційних процесів, адекватного віднов-

лення морфофункціональних характеристик анастомозованих органів травлення.

### Мета дослідження

Покращення результатів лікування хворих із неспроможністю швів міжкишкових анастомозів шляхом визначення ролі недиференційованої дисплазії сполучної тканини в розвитку цих ускладнень.

### Матеріал та методи досліджень

Об'єктом дослідження були 45 пацієнтів, що лікувались у ДУ «НІХТ імені О. О. Шалімова», впродовж 2017-2020 рр., з яких 22 хворих – із неспроможністю швів міжкишкових анастомозів, 23 пацієнти – з фенотипічними ознаками НДСТ. Для оцінки стану метаболізму сполучної тканини вивчали вміст у сироватці крові вільного оксипроліну та рівень глікозаміногліканів у сечі. НДСТ діагностували за напрацьованою методикою (патент України на корисну модель №120158 UA). Ступінь дисплазії оцінювали за оригінальною клінічною скринінг-



шкалою, напрацьованою на основі таблиці критеріїв вираженості дисплазії сполучної тканини за Т. Ю. Смольною (2003).

Морфологічні дослідження були проведені на кафедрі патологічної та топографічної анатомії НМАПО імені П.Л. Шупика.

Для оцінки особливостей та властивостей сполучної тканини було проведено гістологічне та імуногістохімічне дослідження (ІГХД) тканини тонкої та товстої кишок. Гістологічні зрізи товщиною 3-4 мкм забарвлювали гематоксилином і еозином, пікрофуксином за ван Гізоном, за Массоном (Masson Trichrome Kit 87019), проводилась PAS-реакція.

ІГХД проводили для оцінки особливостей та властивостей сполучної тканини. Використано систему детекції Master Polymer Plus Detection System (Peroxidase), хромоген ДАБ (Masterdiagnostica (Граната, Іспанія)). ІГХД проведено з наступними маркерами (Thermo Scientific, США): моноклональними антитілами (МАТ) до Collagen IV (clone CIV22),  $\alpha$ -гладком'язового актину  $\alpha$ -SMA (clone CIV22). Оцінка експресії маркерів проводилась згідно наявності характерного коричневого забарвлення клітин різного ступені інтенсивності згідно візуально-аналогової шкали. Інтенсивність експресія оцінювали від 0 – «відсутня» до +++ – «виражена».

Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів «ZEISS» (Німеччина) з системою обробки даних «Axio Imager. A2» при збільшенні об'єктивів 5x, 10x, 20x, 40x, біокулярної насадки 1,5 та окулярів 10 з камерою ERc 5s, «Carl Zeiss» Primo Star з камерою AxioCam105 color.

Основну частину статистичного аналізу було проведено з використанням програми «Statistica 7.0» (SPSS) та Excel 2000. Номінальні дані подано у вигляді кількісних та відсоткових значень.

### Результати досліджень та їх обговорення

У досліджуваній групі пацієнтів з неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення, що лікувались у клініці, переважно більшість становили хворі, оперовані в інших лікувальних закладах України, котрі поступили у НІХТ з метою визначення тактики та проведення подальшого лікування. У клініку НІХТ пацієнти госпіталізовувались з наступними діагнозами: тонко-, товстокишкові нориці (10), ілео-, колостоми (8), абсцеси, інфільтрати черевної порожнини (3), заочеревинна флегмона (1). Після дообстеження та передопераційної підготовки, здебільшого, виконувались реконструктивні операційні втручання, які проводились у відділі торакаабдомінальної хірургії. Критерієм виключення з досліджува-

ної групи були нориці у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом, хворобою Крона та кишкові нориці, що виникли на фоні променевої терапії.

В обстежених нами пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення ознаки НДСТ виявлені у 18 (81,8%) пацієнтів. Найчастіше зустрічались наступні фенотипічні синдроми НДСТ: вісцеральний, судинний, аритмічний.

НДСТ діагностували за напрацьованою методикою (патент на корисну модель № 120158 UA) який включає оцінку найбільш інформаційних фенотипічних та вісцеральних та ультрасонографічних ознак патології сполучної тканини [8].

Рівень сироваткового оксипроліну у групі пацієнтів без фенотипічних ознак дисплазії склав  $(36,9 \pm 1,6)$  мкмоль/л, що практично вдвічі більше за показники контрольної групи  $(21,2 \pm 0,8)$  мкмоль/л. Такі зміни, очевидно, зумовлені підвищеною протеолітичною активністю у пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів. Це підтверджує дані ряду авторів, що при неспроможності та розвитку перитоніту розвивається виражене і стійке неузгодження в системі протеїнази — інгібітори протеїнази плазми крові. Саме гіперактивація протеолітичних систем організму на фоні редукції інгібіторного потенціалу розцінюється як одна з ключових патогенетичних ланок ендогенної інтоксикації [9].

При вивченні динаміки змін показників сироваткового оксипроліну встановлено, що зростання колагенолітичної активності рівня глікозаміногліканів та вільного оксипроліну мали прямий кореляційний зв'язок із ступенем тяжкості НДСТ. При вивченні динаміки змін показників рівня глікозаміногліканів у сечі також виявлено пряму кореляцію зі ступенем тяжкості НДСТ.

При морфологічному дослідженні тканин тонкої та товстої кишок із ділянок неспроможності швів (рис. 1-2), відмічались наступні гістологічні зміни: нерівномірно виражене розростання сполучної тканини, дифузна та осередкова лімфогістіоплазмочитарна інфільтрація, зони ангіоматозу, повнокрів'я судин та гіаліноз їх стінок.

При проведенні ІГХД з МАТ до  $\alpha$ -SMA відмічалась незначна, переважно осередкова експресія в стінках судин, в зоні власної пластинки, ділянках склерозу з інтенсивністю переважно до 1 балу у ділянках тканини з неспроможністю швів (рис. 3).

При проведенні ІГХД з МАТ до Collagen IV тканин в ділянках неспроможності швів (рис. 4) відмічається переважно слабо виражена позитивна експресія в базальній мембрані судин, у

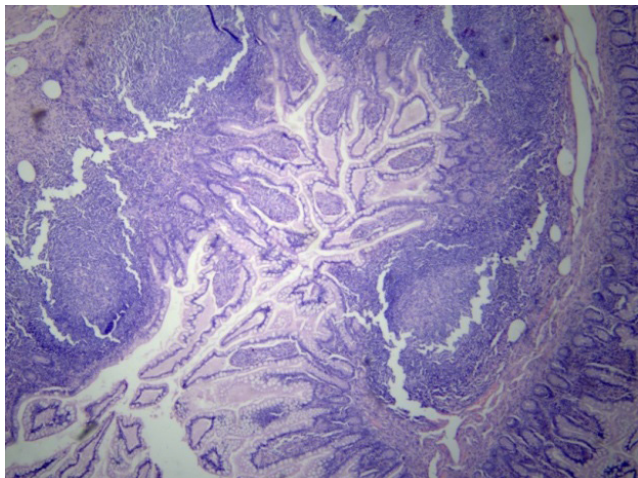


Рис. 1. Тканина тонкої кишки із ділянки неспроможності швів. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення  $\times 40$

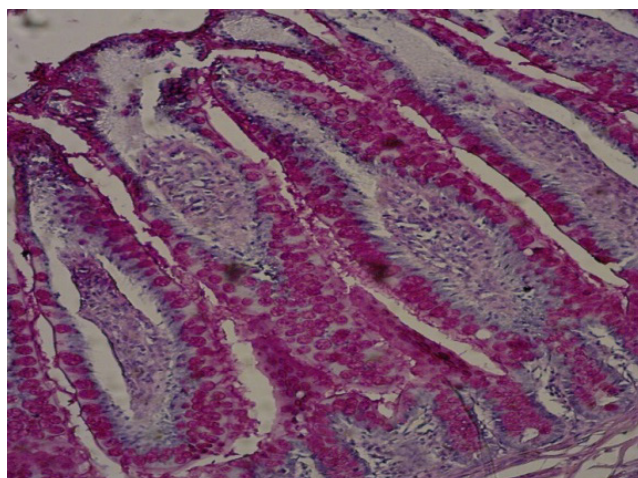


Рис. 2. Тканина тонкої кишки із ділянки неспроможності швів. Забарвлення PAS. Збільшення  $\times 100$

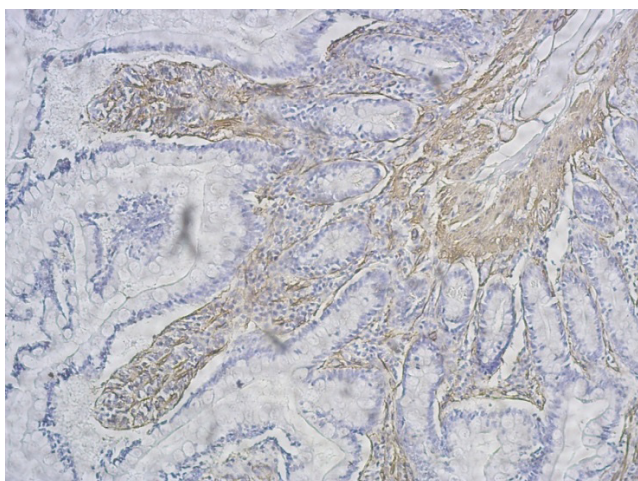


Рис. 3. Тканина тонкої кишки з ділянки неспроможності швів. ІГХД з МАТ до  $\alpha$ -SMA. Збільшення  $\times 100$

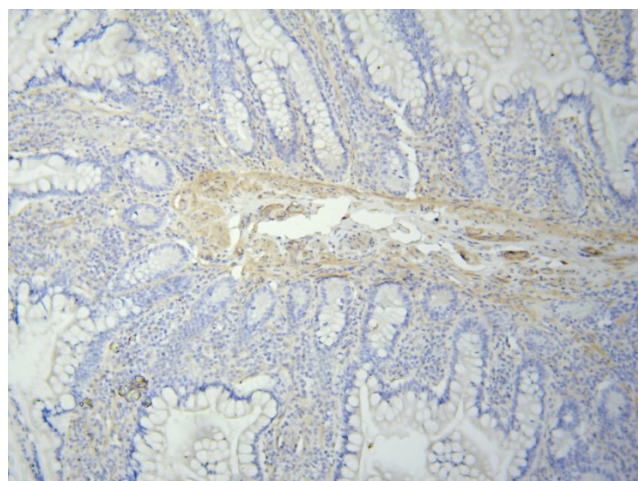


Рис. 4. Тканина тонкої кишки з ділянки неспроможності швів. ІГХД з МАТ до Collagen IV. Збільшення  $\times 100$

гладком'язових клітинах м'язового шару стінки судин, у ділянках сполучної тканини з інтенсивністю забарвлення до +, осередково до ++.

Отже, нами виявлено схожі морфологічні зміни тонкої, товстої кишок у групах з фенотипічними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини та з зовнішніми кишковими норицями.

При гістологічному дослідженні відмічаються: виражене розростання сполучної тканини, дифузна або осередкова лімфогістіоплазмодитарна інфільтрація, ангіоматоз, повнокрів'я судин, гіаліноз їх стінок; візуалізуються пучки фіброзної тканини, що дифузно проростають між м'язовими волокнами, на окремих ділянках фіброзна тканина вповнює більшість площі поля зору.

При ІГХД з МАТ до  $\alpha$ -SMA в обох групах виявлена нерівномірна, осередкова експресія в клітинах гладком'язового диференціювання та фібробластах; з МАТ до Collagen IV в

фрагментах тонкої, товстої кишок відмічається нерівномірна слабка та/або помірна позитивна експресія в базальній мембрані судин, в гладком'язових клітинах м'язового шару стінки судин, в ділянках сполучної тканини.

Виявлені нами гістологічні та імуногістохімічні особливості тканин тонкої, товстої кишок у групах пацієнтів з неспроможністю швів міжкишкових анастомозів та патологією сполучної тканини підтверджують роль дисплазії сполучної тканини в розвитку цього ускладнення та є підставою для подальшого вивчення та пошуку морфологічних маркерів, що відображають основні ланки патогенезу неспроможності швів.

На наш погляд, фокус майбутніх досліджень патогенетичних факторів абдомінальних післяопераційних ускладнень повинен зміститися на більш клітинний та молекулярний рівень. Таким чином, краще розуміння механізмів розвитку неспроможності міжкишкових анастомозів буде сприяти напрацюванню нових діагностич-



них, прогностичних та лікувальних методик. У перспективі планується подальше вивчення клінічно-морфологічних маркерів, що визначають основні ланки патогенезу абдомінальних післяопераційних ускладнень.

### Висновки

1. Найбільш інформативними маркерами НДСТ у пацієнтів з неспроможністю міжкишкових анастомозів є вісцеральний, судинний та аритмічний синдроми.

2. При ІГХД тканини у групі хворих з неспроможністю анастомозів з МАТ до  $\alpha$ -SMA виявлено нерівномірну, осередкову експресію в клітинах гладком'язового диференціювання та фібробластах.

3. При ІГХД тканини з МАТ до Collagen IV відмічається помірна позитивна експресія в базальній мембрані судин, в гладком'язових клітинах м'язового шару стінки судин, в ділянках сполучної тканини, що є ознаками патологічного ремоделювання сполучної тканини.

### ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Eto K, Urashima M, Kosuge M, et al. Standardization of surgical procedures to reduce risk of anastomotic leakage, reoperation, and surgical site infection in colorectal cancer surgery: a retrospective cohort study of 1189 patients. *Int J Colorectal Dis.* 2018; 33:755-62.
2. Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *JAMA Surg.* 2013;148:65-71.
3. Pitel S, Lefevre JH, Turet E. Redo coloanal anastomosis: a retrospective study of 66 patients. *Ann Surg.* 2012; 256 (5):806-11.
4. Sharonne de Z, Usama AA, Rogier AR. Update of complications and functional outcome of the ileo-pouch anal anastomosis: overview of evidence and meta-analysis of 96 observational studies. *Int. J. Colorectal Dis.* 2012; 27: 843-53.
5. Мельник ВМ, Пойда ОІ. Хірургічна тактика при неспроможності швів міжкишкових анастомозів. *Клінічна хірургія.* 2016; 6: 8-12.
6. Marjanovic G, Hopt U. Physiologie der Anastomosenheilung. *Chirurg.* 2011; 82:41-7.
7. Emile Rijcken, Larissa Sachs, Thomas Fuchs et al. Growth factors and gastrointestinal anastomotic healing. *J Surg Res. Mar.* 2014; 187(1):202-10.
8. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини у хворих з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення. *Клінічна хірургія.* 2019;6:3-6. doi:10.26779/2522-1396.2019.06.03.
9. Stumpf M, Junge K, Wendlandt M, et al. Risk factors for anastomotic leakage after colorectal surgery. *Chir. Jun.* 2009; 134(3): 242-8.

### REFERENCES

1. Eto K, Urashima M, Kosuge M, et al. Standardization of surgical procedures to reduce risk of anastomotic leakage, reoperation, and surgical site infection in colorectal cancer surgery: a retrospective cohort study of 1189 patients. *Int J Colorectal Dis.* 2018; 33:755-62.
2. Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *JAMA Surg.* 2013;148:65-71.
3. Pitel S, Lefevre JH, Turet E. Redo coloanal anastomosis: a retrospective study of 66 patients. *Ann Surg.* 2012; 256 (5):806-11.
4. Sharonne de Z, Usama AA, Rogier AR. Update of complications and functional outcome of the ileo-pouch anal anastomosis: overview of evidence and meta-analysis of 96 observational studies. *Int. J. Colorectal Dis.* 2012; 27: 843-53.
5. Melnyk VM, Poida OI. (). Khirurgichna taktyka pry nespromozhnosti shviv mizhkyshkovykh anastomoziv. *Klinichna khirurgiia.* 2016; 6: 8-12. [In Ukr].
6. Marjanovic G, Hopt U. Physiologie der Anastomosenheilung. *Chirurg.* 2011; 82: 41-7.
7. Emile Rijcken, Larissa Sachs, Thomas Fuchs et al. Growth factors and gastrointestinal anastomotic healing. *J Surg Res. Mar.* 2014; 187(1):202-10.
8. Usenko OYu, Voitiv YaYu. Nedyferentsiiiovana dysplaziiia spoluchnoi tkanyny u khvorykh z nespromozhnistiu shviv anastomoziv porozhnystykh orhaniv travlennia. *Klinichna khirurgiia.* 2019; 6: 3-6. doi:10.26779/2522-1396.2019.06.03. [In Ukr].
9. Stumpf M, Junge K, Wendlandt M, et al. Risk factors for anastomotic leakage after colorectal surgery. *Chir. Jun.* 2009; 134(3): 242-8.



НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ  
ШВОВ МЕЖКИШЕЧНЫХ  
АНАСТОМОЗОВ:  
ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ  
И ИММУНОГИСТО-  
ХИМИЧЕСКИ АСПЕКТЫ

*Я. Ю. Войтис*

**Резюме.** *Цель.* Улучшение результатов лечения больных с несостоятельностью швов межкишечных анастомозов путем определения роли недифференцированной дисплазии соединительной ткани в развитии этих осложнений.

*Материалы и методы.* Обследовано 45 больных с несостоятельностью швов межкишечных анастомозов и патологией соединительной ткани, которые лечились в ГУ «НИХТ им. А. А. Шалимова» на протяжении 2017-2020 гг. Проведены лабораторные, генетические и статистические исследования.

*Результаты исследований и их обсуждение.* При комплексном исследовании фрагментов тканей тонкой и толстой кишки обнаружено схожие морфологические изменения в группах с фенотипическими признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани и с несостоятельностью швов анастомозов. При иммуногистохимическом исследовании тканей с моноклональными антителами к  $\alpha$ -SMA в обеих группах выявлено неравномерную, очаговую экспрессию в клетках гладкомышечной дифференцировки и в фибробластах; в моноклональных антителах к Collagen IV отмечается умеренная положительная экспрессия в базальной мембране сосудов, в гладкомышечных клетках мышечного слоя стенки сосудов, в участках соединительной ткани.

*Выводы.* Иммуногистохимическое исследование тканей тонкой и толстой кишки с моноклональными антителами к коллагену IV и  $\alpha$ -гладкомышечному актину доказало признаки патологического ремоделирования соединительной ткани в зонах несостоятельности швов межкишечных анастомозов.

**Ключевые слова:** *недифференцированная дисплазия соединительной ткани, несостоятельность швов межкишечных анастомозов, гистологические, гистохимические маркеры.*



INTESTINAL  
ANASTOMOTIC LEAK:  
HISTOLOGICAL AND  
IMMUNOHISTOCHEMICAL  
ASPECTS

*Ya. Yu. Voitiv*

**Summary.** *The aim.* Improving the results of treatment of patients with intestinal anastomotic leak by determining the role of undifferentiated connective tissue dysplasia in the development of these complications.

*Materials and methods* The object of the study comprises 45 patients with anastomotic leak and with phenotypic signs of undifferentiated connective tissue dysplasia, who were treated in the Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology during 2017-2020. Laboratory, histological, immunohistochemical studies and statistical analysis were performed.

*Results and discussion.* With comprehensive study of tissue fragments small and large intestines revealed similar morphological characteristics in groups of phenotypic traits undifferentiated connective tissue dysplasia and with intestinal anastomotic leak. In immunohistochemical study of tissues with monoclonal antibodies to  $\alpha$ -smooth muscle actin revealed uneven focal expression in smooth muscle cells and fibroblast; with monoclonal antibodies to Collagen IV there is a moderate positive expression in the basement membrane of blood vessels, in smooth muscle cells of the muscular layer of the vascular wall, in areas of connective tissue.

*Conclusions.* Immunohistochemical examination of small and large intestinal tissues with monoclonal antibodies to Collagen IV and  $\alpha$ -smooth muscle actin revealed signs of pathological connective tissue remodeling in the areas of anastomotic leak.

**Keywords:** *anastomotic leak, undifferentiated connective tissue dysplasia, histological, histochemical markers.*