АНОТАЦІЯ

Снісаревський П.П. Патоморфологічна характеристика змін слизової оболонки товстої кишки при неспецифічному виразковому коліті та синдромі подразненої кишки.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Міністерство охорони здоров'я України, Київ, 2021. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертаційна робота присвячена вивченню морфологічних особливостей слизової оболонки товстої кишки хворих із неспецифічним виразковим колітом 1-3 ступенів активності та синдромом подразненої кишки.

Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань дисертаційне дослідження проводилося в декілька етапів.

На першому етапі автором було проведено аналіз медичної документації 80 хворих із неспецифічним виразковим колітом 1-3 ступенів активності та 82 хворих із синдромом подразненої кишки. Метою даного етапу було проведення порівняльного аналізу гендерних, вікових, клінічних, ендоскопічних та лабораторних даних у хворих із різним ступенем активності неспецифічного виразкого коліту та синдромом подразненої кишки з подальшим виявленням можливих диференційно-діагностичних критеріїв даних патологічних станів товстої кишки. Під час проведеного аналізу автором було встановлено, що неспецифічний виразковий коліт 1-3 ступенів активності розвивається з однаковою частотою серед чоловіків та жінок, проте синдром подразненої кишки частіше розвивається у жінок. Неспецифічний виразковий коліт різних ступенів активності частіше розвивається у хворих після 40 років, тоді як синдром подразненої кишки у

хворих у віці від 18 до 40 років. Розлади випорожнень, що характеризуються закрепами та діареями, зустрічаються з однаковою частотою у хворих з неспецифічним виразковим колітом різних ступенів активності та синдромом подразненої кишки. Наявність у калі крові та слизу зустрічається з однаковою частотою у хворих з неспецифічним виразковим колітом різних ступенів активності, однак наявність гною в калі зустрічається з однаковою частотою у хворих з неспецифічним виразковим колітом 2 і 3 ступенів активності. Анемію та підвищений рівень швидкості осідання еритроцитів діагностують із однаковою частотою у хворих із неспецифічним виразковим колітом 2 і 3 ступенів активності. Підвищений рівень фекального кальпротектину документують з однаковою частотою у хворих із неспецифічним виразковим колітом різних ступенів активності. Кровотечі в товстій кишці є характерною ендоскопічною знахідкою для хворих із неспецифічним виразковим колітом 3 ступеня активності. Ерозивно-виразкові зміни в товстій кишці знаходять при ендоскопії з однаковою частотою у хворих із неспецифічним виразковим колітом різних ступенів активності.

На другому етапі дисертаційного дослідження було проведено вивчення аутопсійного (n=6) та біопсійного (n=162) матеріалу. Метою даного етапу було визначення гістологічних, гістохімічних та імуногістохімічних диференційно-діагностичних критеріїв неспецифічного виразкового коліту 1-3 ступенів активності, а також різних ступенів активності неспецифічного виразкового коліту та синдрому подразненої кишки.

Автором було встановлено, що слизова оболонка товстої кишки у хворих із неспецифічним виразковим колітом різних ступенів активності характеризується наявністю дистрофічно-десквамативних змін поверхневого епітелію; ерозивно-виразкових дефектів; альтеративно-десквамативних змін епітелію кишкових залоз зі зменшенням серед епітеліоцитів кількості келихоподібних клітин; зменшенням розмірів вакуолей у келихоподібних клітинах зі зниженням інтенсивності забарвлення в них муцину; збільшенням

кількості та розмірів лімфоїдних фолікулів у власній пластинці; гемодинамічних та склеротичних змін; зменшенням кількості крипт та порушенням їх архітектоніки; запальної клітинної інфільтрації в поверхневому епітелії та власній пластинці з підвищеною щільністю клітинних елементів (плазматичних клітин, Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, макрофагів, опасистих клітин, еозинофільних та нейтрофільних лейкоцитів), серед яких превалюють плазматичні клітини, Т-лімфоцити, еозинофільні та нейтрофільні лейкоцити; криптиту та крипт-абсцесів. Зі збільшенням ступеня активності неспецифічного виразкового коліту зазначені зміни в слизовій оболонці товстої кишки наростають.

У слизовій оболонці товстої кишки хворих із синдромом подразненої кишки відмічаються в поверхневому епітелії дистрофічні зміни, які в частині випадків поєднуються з десквамативними змінами; дистрофічні зміни в епітелії крипт у деяких випадках; зниження інтенсивності забарвлення муцину в келихоподібних клітинах; збільшення кількості та розмірів лімфоїдних фолікулів; гемодинамічні та склеротичні зміни в частині випадків; запальна клітинна інфільтрація в поверхневому епітелії та власній пластинці, що представлена плазматичними клітинами, Т-лімфоцитами, В-лімфоцитами, макрофагами, опасистими клітинами, еозинофільними та нейтрофільними лейкоцитами, серед яких превалюють плазматичні клітини, Т-лімфоцити, опасисті клітини та макрофаги.

У хворих із синдромом подразненої кишки, порівняно з хворими з неспецифічним виразковим колітом різних ступенів активності, у слизовій оболонці товстої кишки в поверхневому епітелії дистрофічні зміни менше виражені, а десквамативні зміни зустрічаються не в усіх випадках; в епітелії кишкових залоз дистрофічні зміни менше виражені, зустрічаються не в усіх випадках, а некротичні та десквамативні зміни не розвиваються; ерозивно-виразкові дефекти не зустрічаються; кількість та деформація архітектоніки крипт не змінюються; не змінюються кількість келихоподібних клітин та розміри вакуолей з муцином; відмічаються менше виражені зміни

інтенсивності забарвлення муцину; менше виражена запальна клітинна інфільтрація в поверхневому епітелії та власній пластинці; показники вираженості всієї клітинної інфільтрації, інфільтрації плазматичними клітинами, Т-лімфоцитами, еозинофільними і нейтрофільними лейкоцитами мають менші значення ($p<0,05$); відсутні запальні зміни в криптах та крипт-абсцеси; менш виражені гемодинамічні та склеротичні зміни; менша кількість лімфоїдних фолікулів у власній пластинці.

У слизовій оболонці товстої кишки хворих із неспецифічним виразковим колітом різних ступенів активності та синдромом подразненої кишки відмічається активізація проліферативного потенціалу поверхневого епітелію та епітелію кишкових залоз. Епітелій крипт характеризується більш вираженою проліферативною активністю, яка відмічається переважно в 2/3 товщі кишкових залоз. Із наростанням ступеня активності неспецифічного виразкового коліту і при синдромі подразненої кишки порівняно з різними ступенями активності неспецифічного виразкового коліту проліферативна активність епітелію крипт не змінюється, про що свідчить відсутність ($p>0,05$) різниці в значенні показника відносної кількості Ki-67-позитивних клітин у кишкових залозах (при неспецифічному виразковому коліті 1 ступеня активності – (51,9±0,96)%, при неспецифічному виразковому коліті 2 ступеня активності – (51,2±1,38)%, при неспецифічному виразковому коліті 3 ступеня активності – (53,0±1,31)%, при синдромі подразненої кишки – (52,7±0,56)%).

При неспецифічному виразковому коліті різних ступенів активності відмічається вогнищеве або дифузне зменшення ($p<0,05$) кількості перикриптальних міофібробластів (показник їх відносної кількості при 1 ступені активності захворювання – (74,4±2,74)%, при 2 ступені активності – (61,6±2,67)%, при 3 ступені активності – (50,8±3,81)%) порівняно з фізіологічною нормою (показник їх відносної кількості – (95,3±2,74)%), у той час як при синдромі подразненої кишки дані зміни не відмічаються (показник їх відносної кількості – (95,9±0,25)%). Із наростанням ступеня активності

неспецифічного виразкового коліту дефіцит перикриптальних міофібробластів збільшується, про що свідчить зменшення ($p<0,05$) показника відносної кількості даних клітин.

Ключові слова: морфологія, слизова оболонка, неспецифічний виразковий коліт 1-3 ступенів активності, синдром подразненої кишки.

ABSTRACT

*Snisarevskyi P.P.*Pathomorphological characteristics of changes in colon mucous membrane in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome.

Dissertation for a scientific degree of Doctor of philosophy in the field of knowledge 22 "Health care" on specialty 222 – "Medicine" –Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2021. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation studies morphological features of the colon mucous membrane in patients with ulcerative colitis of the 1-3 degree of activity and irritable bowel syndrome.

To achieve this goal and solve problems, the author conducted the research in several stages.

At the first stage, the author analyzed medical records of 80 patients with ulcerative colitisofthe 1-3 degree of activity and 82 patients with IBS. The aim was to comparatively analyze gender, age, clinical, endoscopic and laboratory data in patients with varying degrees activity of ulcerative colitis and irritable bowel syndrome, subsequently identifying possible differential diagnostic criteria for these pathological conditions of the large intestine. During the analysis, the author has found that the 1-3 degrees of activity of ulcerative colitis develops with equal frequency among men and women, but irritable bowel syndrome develops more often in women. Ulcerative colitisof various degrees of activity develops more often in patients 40+ years old, while irritable bowel syndrome – in patients aged from 18 to 40 years old. Stool disorders characterized by constipation and diarrhea occur with the same frequency in patients with ulcerative colitis of different activity degrees and irritable bowel syndrome. Presence of blood and mucus in the stool occurs with the same frequency in patients with ulcerative colitis of different activity degrees, but presence of pus in the feces occurs with the same frequency in patients with ulcerative colitisofthe 2ndand 3rd activity degree. Anemia and elevated

erythrocyte sedimentation rate are diagnosed with equal frequency in patients with ulcerative colitisof the 2nd and 3rd activity degree. Elevated levels of fecal calprotectin are found with equal frequency in patients with ulcerative colitis of varyingactivity degrees. Bleeding in the large intestine is a characteristic endoscopic finding for patients with ulcerative colitisof the 3rd activity degree. Patients with ulcerative colitisof different activity degrees showed erosive-ulcerative changes in the large intestine during endoscopy with the same frequency.

In the second stage of the research, the author studied autopsy (n=6) and biopsy (n=162) material. The purpose of this stage was to determine histological, histochemical and immunohistochemical diagnostic criteria of different activity degrees of ulcerative colitisand irritable bowel syndrome.

The author has found that the colon mucous membrane in patients with ulcerative colitis of different activity degrees is characterized by dystrophic-desquamative changes in the superficial epithelium. Erosive-ulcerative defects, alternative-desquamative changes in the intestinal glands epithelium with decreasing number of goblet cells among the epitheliocytes are also present, reducing the size of vacuoles in goblet cells with a decreasing intensity of mucin staining in them. More over, the number and size of lymphoid follicles increase in their own plate. There are hemodynamic and sclerotic changes. The number of crypts reduces, violating their architecture. There is inflammatory cellular infiltration in the superficial epithelium and its own plate with increase density of cellular elements (plasma cells, T-lymphocytes, B-lymphocytes, macrophages, mast cells, eosinophilic and neutrophilic leukocytes), among which plasma cells, T-lymphocytes, mast cells and macrophages predominate. There are cryptitis and crypt abscesses. These changes in the mucous membrane of the colon become more evident with increasing ulcerative colitis activity.

Dystrophic changes are found in the superficial epithelium of the colon mucous membrane in patients with irritable bowel syndrome. In some cases they combine with desquamative changes; sometimes dystrophic changes in the

epithelium of the crypt, reducing the intensity of mucin staining in goblet cells. The author also notice increasing number and size of lymphoid follicles; hemodynamic and sclerotic changes in some cases; inflammatory cell infiltration in the superficial epithelium and its own plate, represented by plasma cells, T-lymphocytes, B-lymphocytes, macrophages, mast cells, eosinophilic and neutrophilic leukocytes, among which plasma cells, T-lymphocytes, mast cells and macrophages predominate.

Dystrophic changes are less expressed in patients with irritable bowel syndrome in comparison with patients with ulcerative colitis of various activity degrees in a mucous membrane of a large intestine in a superficial epithelium. Desquamative changes are not found in all cases. Dystrophic changes are less pronounced inthe epithelium of the intestinal glands. They occur in some cases, and necrotic and desquamative changes do not develop. Erosive-ulcerative defects do not occur; the number and deformation of crypt architecture do not change, neither do the number of goblet cells and the size of vacuoles with mucin. There are less pronounced changes in the intensity of the mucin color. There is less pronounced inflammatory cell infiltration in the superficial epithelium and its own plate, as well as indicators of severity of all cellular infiltration. Infiltration by plasma cells, T-lymphocytes, eosinophilic and neutrophilic leukocytes have smaller values ($p<0.05$); there are no inflammatory changes in the crypts and crypt abscesses; hemodynamic and sclerotic changes are less pronounced, there are fewer lymphoid follicles in its own plate.

In the colon mucous membrane of patients with ulcerative colitis of different activity degrees and irritable bowel syndrome there is an activation of the proliferative potential of the superficial epithelium and the epithelium of the intestinal glands. More pronounced proliferative activity characterizes the crypt epithelium, observed mainly in 2/3 of the thickness of the intestinal glands. With increasing ulcerative colitis activity degree, in irritable bowel syndrome in comparison with various ulcerative colitisdegrees of activity proliferative activity of crypts epithelium does not change. This is confirmed by absence ($p>0.05$) of a

difference in a relative quantity indicator value of Ki-67-positive cells in intestinal glands (at ulcerative colitis of the 1stdegree of activity – (51.9±0.96)%, at ulcerative colitis of the 2nddegree of activity – (51.2±1.38)%, at ulcerative colitis of the 3rddegree of activity – (53.0±1.31)%, at irritable bowel syndrome– (52.7±0.56)%).

The author note focalor diffuse decrease ($p<0.05$) in number of pericryptal myofibroblasts in ulcerative colitis of various activity degrees (indicator of their relative quantity in ulcerative colitis of the 1stdegree of activity – (74.4±2.74)%, in ulcerative colitis of the 2nddegree of activity – (61.6±2.67)%, in ulcerative colitis of the 3rddegree of activity – (50.8±3.81)%) in comparison with a physiological norm (indicator of their relative quantity – (95.3±2.74)%), but in irritable bowel syndrome there are no such changes (indicator of their relative quantity – (95.9±0.25)%).With increasing activity degree of ulcerative colitis, deficiency of pericryptal myofibroblasts grows, as evidenced by a decrease ($p<0.05$) in the relative number of these cells.

Key words: morphology, mucous membrane, ulcerative colitis of the 1-3 degrees of activity, irritable bowel syndrome.

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Дорофєєв АЕ, Василенко ІВ, Дядик ОО, Снісаревський ПП, Кір'ян ОА, Дорофєєва АА, Деркач ІА. Морфологічні аспекти діагностики неспецифічного виразкового коліту: сучасний погляд на проблему. Сучасна гастроентерологія. 2017;4(96):23-32. *(Здобувач провів морфологічне дослідження слизової оболонки товстої кишки, узагальнив отримані результати, написав статтю)* [1].

2. Снісаревський ПП, Дядик ОО, Дорофєєв АЕ, Снісеревська ТП. Роль морфологічного дослідження в діагностиці неспецифічного виразкового коліту. Art of medicine. 2018;3(7):127-132. *(Здобувач провів морфологічний аналіз отриманих даних та написав статтю)* [2].

3. Dyadyk OO, Snisarevskyi PP, Snisarevska TP. Morphological features of cellular infiltration in the mucosa of large intestine in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. Wiadomości Lekarskie. 2021;74(1):57-63. (*Здобувачем зібрано матеріал, проведено аналіз мікропрепаратів, узагальнено отримані дані та підготовлено статтю до друку*) [3].

4. Snisarevskyi PP. Modern morphological diagnostics of ulcerative colitis and irritable bowel syndrome: histological, histochemical and immunohistochemical criteria. Wiadomości Lekarskie. 2021;74(3 cz 1):381-387. *(Здобувач самостійно провів вивчення мікропрепаратів, визначив гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні критерії неспецифічного виразкового коліту, статистично опрацював результати, підготував публікацію до друку)* [4].

5. Снісаревський ПП, Дядик ОО, Дорофєєв АЕ, Снісаревська ТП. Диференційно-діагностичні критерії активного неспецифічного виразкового коліту та синдрому подразненого кишечника. Медицина сьогодні і завтра. 2021;1(90):33-43 *(Здобувач провів аналіз архівного матеріалу, статистичну обробку результатів, інтерпретацію даних та написання статті)* [5].

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Снісаревський ПП, Дядик ОО. Сучасна морфологічна діагностика НВК. В: Збірник наукових робіт науково-практичної конференції Актуальні проблеми сучасної патологічної анатомії; 2017 Кві 26; Київ. Київ; 2017. с. 57-58. *(Здобувачем проведено дослідження мікропрепаратів, оброблено результати, сформульовано висновки)* [6].