

Бабуч С., Тика К., Петрович В., Синицина Л., Жалбэ А., Негру И.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КИШЕЧНОЙ СТЕНКИ В РЕАЛИЗАЦИИ СИНДРОМА НАРУШЕНИЯ МОТОРИКИ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С ГАСТРОШИЗИСОМ

Государственный университет медицины и фармации им. Николая Тестемицану, г. Кишинев, Республика Молдова;
Университет «Овидиус», г. Констанца, Румыния;
Публичное медико-санитарное учреждение Институт матери и ребенка, г. Кишинев, Республика Молдова

Babuch S., Tika K., Petrovich V., Sinitsina L., Zhalbe A., Negru I.

STRUCTURAL CHANGES IN THE INTESTINAL WALL IN IMPLEMENTATION OF THE SYNDROME OF INTESTINAL DYSMOTILITY IN CHILDREN WITH GASTROSCHISIS

Nikolai Testemitsanu State University of Medicine & Pharmacy, Moldova; Ovidius University, Constanta, Romania;
Public Health Establishment the Institute of Mother and Child, Moldova

Резюме

Авторы представили результаты гистопатологического и иммуногистохимического исследований, проведенных на секционном материале (22 умерших от гастрошизиса новорожденных ребенка). Результаты исследования показали, что во всех случаях воспалительные процессы на уровне висцеро-париетальной брюшины были продуктивного, пролиферативного и фибропластического характера. В большинстве случаев было выявлено острое гнойное воспаление с образованием абсцессов, преимущественно на уровне эвисцерированных петель кишечника. В некоторых случаях острый воспалительный процесс проявлялся лейкоцитарными эрозивными и абсцедирующими воспалительными экссудативными фибринозными поражениями на уровне висцеро-париетальной брюшины с вовлечением в процесс всей стенки кишечника. Особенностью, обнаруженной в эвисцерированных петлях кишечника, является наличие в определенных зонах или сегментах только одного мышечного слоя, преимущественно циркулярного, при этом наружный мышечный слой был подвержен зональной гипоплазии или аплазии.

Результаты проведенного исследования позволили авторам выявить совокупность нейромышечных структурных изменений эвисцерированных петель кишечника и указать на связь в реализации стойких нарушений моторики кишечника у новорожденных с гастрошизисом.

Ключевые слова: гастрошизис, дисфункция кишечника, морфопатология

Abstract

The authors presented the results of histopathological and immunohistochemical studies using autopsy material (22 newborns who died of gastroschisis). According to the results, in all the cases inflammation of the parietal and visceral peritoneum were of productive, proliferative and fibroplastic origin. In the majority of cases, an acute purulent inflammation with formation of abscesses at the level of the eviscerated intestinal loops was revealed.

In some cases the acute inflammation process was manifested through leukocytic erosive and abscessed inflammatory exudative fibrinous lesions at the level of the parietal and visceral peritoneum involving the entire intestinal wall in the process. The presence of only one mainly circular muscular layer was a peculiar feature found in the eviscerated intestinal loops with the external muscular layer undergoing regional hypoplasia or aplasia.

Results of the conducted study helped the authors to determine the combination of neuromuscular structural changes of the eviscerated intestinal loops and find the relation of the implementation of the intestinal motility stable disturbances in newborns with gastroschisis.

Key words: gastroschisis, intestinal dysfunction, morphopathology

Последние десятилетия ознаменовались значительными успехами в хирургическом лечении врожденных дефектов передней брюшной стенки. Однако гастрошизис по-прежнему остается одним из основных заболеваний, вызывающих высокий процент летальных исходов [1]. Степень воспаления эвисцерированных органов (перивисцерит), наличие сопутствующих врожденных аномалий кишечника (незавершенный поворот, заворот, атрезия), синдром короткой кишки являются патологическими признаками, отражающими тяжесть течения этой аномалии и прогноз [2, 3].

Тяжесть патологических изменений кишечной стенки обусловлена продолжительным химическим воздействием амниотической жидкости и механических факторов с развитием перивисцерита [2]. Визуальная оценка изменений эвисцерированных петель кишечника является субъективной для определения факторов прогноза течения заболевания. В этих случаях течение послеоперационного периода часто осложнено возникновением нарушений всасывания, моторных нарушений кишечника с развитием кишечной непроходимости, которые могут являться основной причиной в реализации летального исхода [4–6]. Несмотря на существование ряда экспериментальных исследований, посвященных этому вопросу, патофизиологические механизмы возникновения нарушений моторики кишечника у детей с гастрошизисом до сих пор остаются не выясненными [7–9]. Именно эти обстоятельства и послужили основанием для проведения нами специального исследования, посвященного оценке структурных изменений эвисцерированных петель кишечника у детей с гастрошизисом и их роли в патогенезе заболевания.

Материалы и методы

С 2002 по 2015 г. в патологоанатомическом отделении Публичного медико-санитарного учреждения Института матери и ребенка г. Кишинева (Республика Молдова) проведены вскрытие и морфологические исследования у 22 умерших новорожденных детей, которые были оперированы в первые 24 часа жизни по поводу гастрошизиса. Умершие дети были в возрасте от 5 до 12 дней. В основе та-наогенеза у всех детей преобладала клиническая картина нарушения моторики кишечника.

Материалом для гистологических и иммуногистохимических исследований послужили полнослойные тканевые блоки размерами 1×1×0,5 см,

изъятые в количестве 3 блоков из неизменной и 3 блоков из измененной стенки тонкой кишки, и подобное же количество блоков из толстого отдела кишечника. Таким образом, исследованию было подвергнуто 264 полнослойных блока.

Исследуемые материалы фиксировались в растворе буферного формалина (pH = 7,2–7,4) в течение 12–24 часов. Гистологическая обработка проводилась согласно принятой стандартной гистологической методике с использованием автоматического гистопроцессора фирмы «Diapath» и автоматизированной системы окраски «Raffaello». Окраска материала для исследования проводилась с использованием гематоксилин-эозина и, выборочно, окраска по Ван Гизону.

Для иммуногистохимических исследований использовали моноклональные антитела Neurofilament Protein (NFP) и системы визуализации En Vizion TM. Оценка гистохимических препаратов осуществлялась на микроскопе «Micros» с использованием следующих увеличений – ×2,5, ×10, ×20, ×40, ×75, ×100. Оценка степени выраженности реакции осуществлялась по шкале от 0 до 3+, где 0 – отсутствие реакции, + – слабая реакция, ++ – умеренная реакция, +++ – выраженная реакция.

Результаты и обсуждение. Гистохимическое исследование тканевых проб, забранных из эвисцерированных петель тонкого и толстого кишечника, несмотря на то, что макроскопически они выглядели более объемно и с более толстыми стенками по сравнению с внутрибрюшным кишечником, выявило гипоплазию тонкого отдела кишечника в 9 случаях (15%) и толстого отдела кишечника в 13 случаях (25%).

Обнаруженные во всех случаях воспалительные процессы париетальной и висцеральной брюшины имели продуктивный, пролиферативный и фибропластический характер, в большинстве случаев с наличием признаков острого гнойного воспаления с образованием абсцессов, в частности на уровне эвисцерированных петель кишечника. Продуктивные воспалительные процессы, выявленные в 13 случаях, проявлялись наличием поврежденных, характеризующихся организацией фибринозного экссудата, содержащего фибробласты, а также наличием клеточной лимфоплазмодитарной инфильтрации. На брюшинной поверхности кишечных петель, а в некоторых случаях и на брыжейке, была обнаружена сеть неоваскуляризации в виде неполных «футляров». В области так называемых фибропластических спаечных футляров были об-

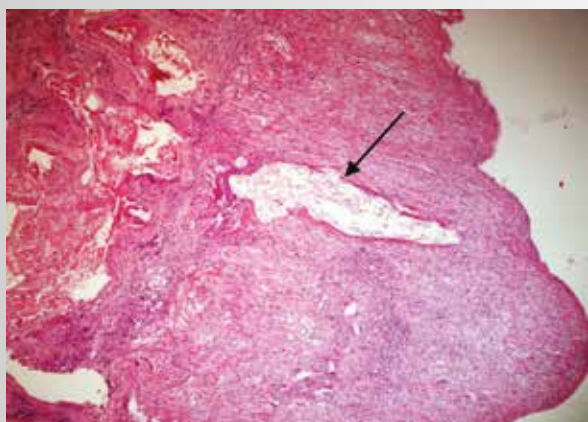


Рис. 1. Перитонеальный фибропластический висцерит в виде футляра с чешуйчатыми кистами. Окраска гематоксилин-эозином × 50

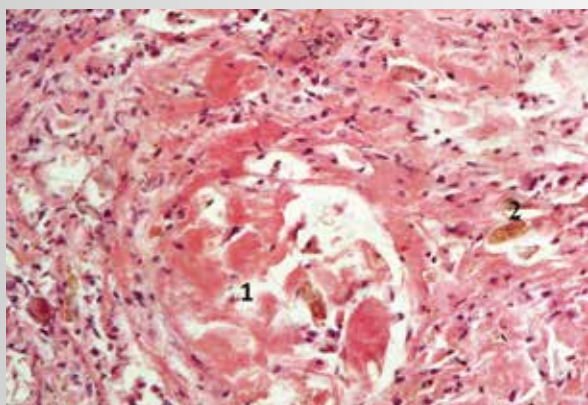


Рис. 2. Псевдогранулема с наличием гигантоклеточных симпластов (1) и мекониофагальной реакции (2). Окраска гематоксилин-эозином × 50

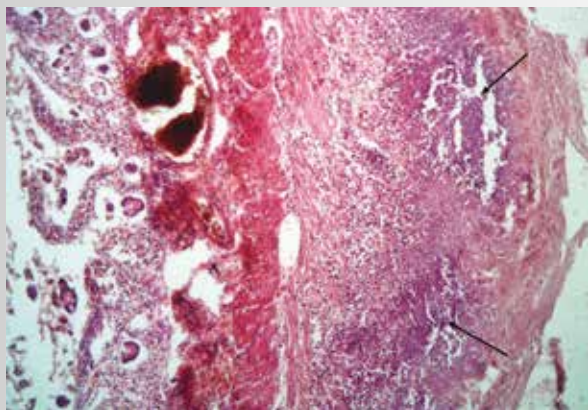


Рис. 3. Абсцедирующий перитонеальный висцерит – абсцессы в области висцеральной футляра. Окраска гематоксилин-эозином × 50

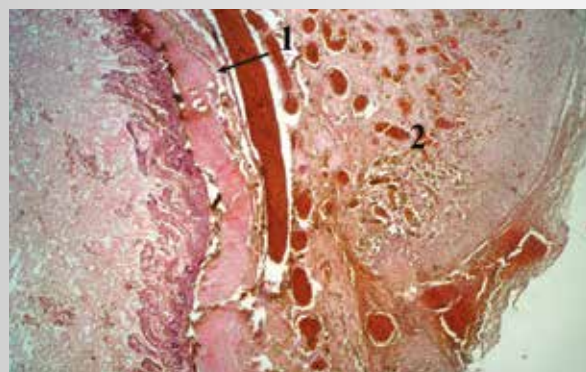


Рис. 4. Тонкий кишечник: 1 – мышечная оболочка (гипоплазия и аплазия (стрелка) наружного мышечного слоя); 2 – волокнисто-сосудистый висцеро-перитонеальный футляр. Окраска гематоксилин-эозином × 50

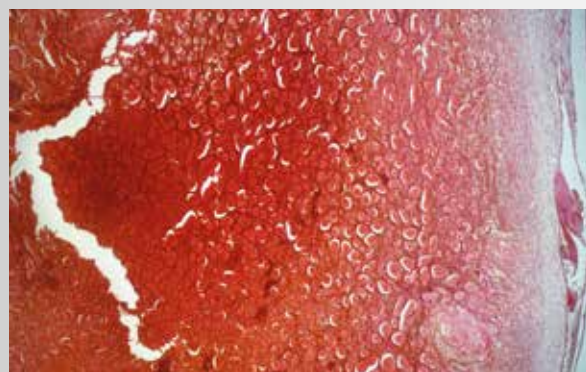


Рис. 5. Ангиоматозный вид серозной оболочки, волокнисто-сосудистого висцеро-перитонеального футляра. Окраска гематоксилин-эозином × 50

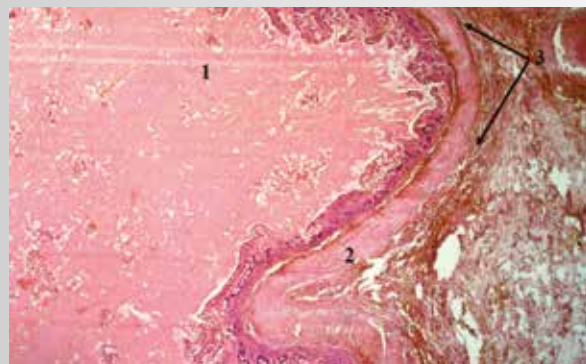


Рис. 6. Гистологический вид в разрезе расширенного звисцерированного тонкого кишечника. 1 – мекониальная пробка, 2 – внутренний мышечный слой, 3 – зона гипоплазии и аплазии наружного мышечного слоя. Окраска гематоксилин-эозином × 50

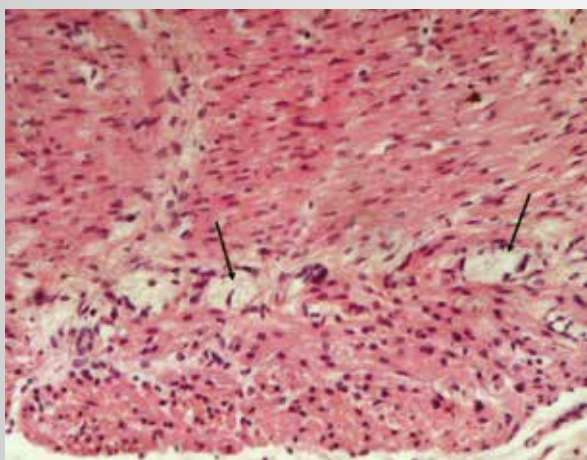


Рис. 7. Нейрон межмышечного ганглия с признаками гранулярной дистрофии на уровне толстого кишечника. Окраска гематоксилин-эозином × 50

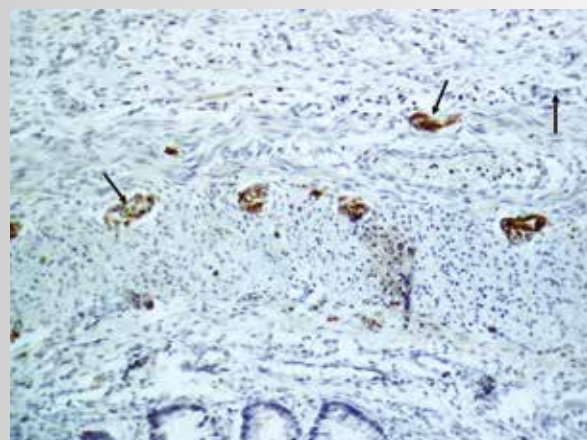


Рис. 9. Толстый кишечник. Выраженная NFP иммуногистохимическая реакция (3+) и ее отсутствие (0) в хаотично расположенных межмышечных нервных структурах кишечника × 75

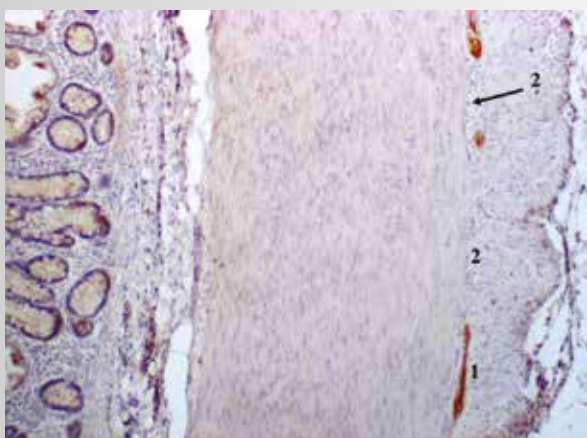


Рис. 8. Эвисцерированный тонкий кишечник. NFP иммуногистохимическая реакция различной степени выраженности: 1 – нейроны с выраженной реакцией (3+); 2 – нейроны с отсутствием реакции (0) в одном и том же ганглии × 25

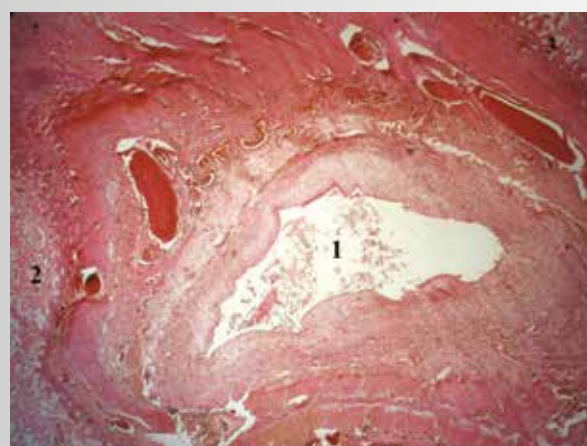


Рис. 10. Лимфатическая киста общей брыжейки у пациента с гастрошизисом и общей брыжейкой: 1 – мезентериальная киста, 2 – тонкий кишечник, 3 – толстый кишечник. Окраска гематоксилин-эозином × 25

наружены ороговевающие чешуйчатые элементы в виде полостей, покрытых чешуйчатым эпителием, происходящие из амниотической жидкости. Данные чешуйчатые полостные кистозные образования были различных размеров – от микроскопических до 0,2–0,5 см, в некоторых областях, будучи плотно расположенными, без признаков острого воспаления, в виде чешуйчатых псевдокист (рис. 1).

Во всех 22 случаях было отмечено явление мекониофагии, характеризующееся наличием пропитанных меконием макрофагов, псевдогрануле-

матозной реакции с гигантоклеточными симпластами (рис. 2). Похожие реакции были обнаружены и на уровне париетальной брюшины.

В 9 случаях острый воспалительный процесс проявлялся экссудативно-фибринозными, лейкоцитарными эрозивными и абсцедирующими воспалительными реакциями с вовлечением всей стенки кишечника. В некоторых случаях было отмечено наличие межкишечных абсцессов (рис. 3). Также были обнаружены амниотические жидкостные элементы, в частности чешуйки и мекониальные элементы. Таким образом, острое воспаление

висцеро-париетальной брюшины носило смешанный характер, в некоторых случаях с вовлечением в процесс ганглионарных нервных структур.

Воспалительные продуктивные фибропластические процессы с наличием чешуйчатых псевдокист, как и острые воспалительные процессы, переходили на брыжеечную зону кишечника, приобретая в некоторых областях вид фибропластических пластов.

Также было обнаружено, что значительное утолщение стенки эвисцерированных петель кишечника является результатом пролиферативных продуктивных реакций в висцеро-перитонеальной серозной оболочке.

В 3 случаях серозная оболочка кишечника была сильно васкуляризирована, была отмечена богатая сеть сосудов, некоторые из которых синусоидально-ангиоматозного типа (рис. 4, 5), а также наличие гранулем с полинуклеарными симпластами по типу инородных тел, которые были обнаружены и в брыжейке.

На этом уровне кишечник содержал мекониальные пробки, в 4 случаях было обнаружено наличие явлений гиперсекреции слизи.

Другой особенностью, обнаруженной в эвисцерированном тонком кишечнике, являлось наличие в определенной зоне или сегменте только одного мышечного слоя, в частности внутреннего циркулярного, наружный мышечный слой был подвержен гипоплазии или аплазии (рис. 6), в некоторых случаях в виде разрозненных пучков с признаками умеренной гипертрофии.

Похожие структурные изменения были обнаружены и на уровне мышечной оболочки эвисцерированного толстого кишечника. В некоторых зонах отмечалось косое расположение мышечных волокон внутреннего слоя, а наружный мышечный слой состоял из разрозненных, окруженных соединительной тканью миоцитов.

В 5 случаях были обнаружены признаки гипертрофии внутреннего мышечного слоя по сравнению с наружным слоем, в том числе в стенке внутрибрюшных петель кишечника, и наличие разрозненных гипертрофированных миоцитов в обоих мышечных слоях. В этих случаях межмышечные ганглионарные нервные сплетения были незрелыми и характеризовались наличием нормального количества ганглионарных клеток, сморщенных и с маленькими ядрами. Похожее наблюдение описано в медицинской литературе под названием «ганглионарная незрелость» [10]. Следует отметить, что по-

нятие «ганглионарная незрелость» было впервые предложено Спенсером (Spencer) (1966); впоследствии была обнаружена связь между мекониальным илеусом и ганглионарной незрелостью [11].

В 6 случаях гистологическое исследование выявило снижение количества ганглионарных нервных клеток (1–2, реже 3–5 в одном ганглии), а также наличие различной степени дистрофических изменений ганглионарных нейронов, гранулярного или вакуолярного типа (рис. 7). Данные патоморфологические изменения соответствуют понятию гипогенезии ганглионарных клеток, описанному Мунаката К. (Munakata K.) и др. (1978). Другие авторы классифицируют эти изменения как гипоганглиоз [10].

Дистрофические изменения нейронов межмышечных нервных ганглиев были обнаружены как в случаях умеренного воспаления брюшины, так и в случаях выраженного воспаления, при котором воспалительный инфильтрат распространялся на межмышечные нервные структуры.

Путем иммуногистохимического исследования с использованием нейротропного моноклонального антитела (Neurofilament Protein – NFP) – одним из маркеров зрелости нейронов в 17 случаях были обнаружены неравномерные реакции в волокнистых и ганглионарных нервных структурах на уровне эвисцерированных петель кишечника. В данных случаях в межмышечных ганглиях обнаруживали наличие нейронов с выраженной реакцией (3+), а также нейронов с отсутствующей реакцией (0) (рис. 8). Похожие изменения обнаруживались и на уровне эвисцерированных петель толстого кишечника. В то же время на уровне внутрибрюшной толстой кишки в 6 случаях была выявлена нормальная анатомическая структура нервных элементов, в 11 случаях – хаотичное расположение эктопических нервных волокон и межмышечных ганглиев с различной степенью выраженности NFP иммуногистохимической реакцией (рис. 9).

В 5 случаях было выявлено бедное анатомическое распределение межмышечных нервных структур с NFP иммуногистохимической реакцией 3+.

Особый интерес представляют случаи гастропизиса с наличием в брыжейке многочисленных кистозных расширений мезентериальных лимфатических протоков с серозным содержимым (5 случаев) (рис. 10). В 2 случаях на уровне волокнисто-сосудистого ангиоматозного футляра висцеро-перитонеальной поверхности было выявлено наличие окклюзионных кист, лишенных эндотели-

альных элементов, которые содержали серозную жидкость и фибринозно-геморрагический экссудат. На периферии отмечались псевдогранулемы с амниотическими жидкостными элементами.

Моторная функция кишечника развивается на 16-й неделе беременности и, возможно, способствует установлению питательной функции кишечника перед родами [12]. Для появления и осуществления регуляции двигательной активности кишечника абсолютно необходимо наличие нормально функционирующих популяций клеток кишечной нервной системы, образованной межмышечным и подслизистыми сплетениями, состоящих из нейронов и глиальных клеток, происходящих из нервного гребня, интерстициальных клеток Кахаля, развивающихся из мезодермы, а также гладкомышечных клеток, являющихся конечными эффекторами [7].

Несмотря на то, что гастрошизис является врожденным пороком, развивающимся на 6-й неделе эмбриогенеза и являющимся, скорее всего, результатом внутриутробной окклюзии пупочно-брыжеечной артерии и возникновения инфаркта [13, 14], патогенез вторичных поражений кишечника до конца неясен [2]. Согласно некоторым исследованиям повреждение кишечника происходит в последнем триместре беременности, в период роста кишечника, и зависит от состава амниотической жидкости, которая изменяется в результате улучшения почечной функции и высвобождения желудочно-кишечных продуктов в амниотическую жидкость [15]. Податливость и пластичность гладкой мускулатуры являются важными качествами кишечника и играют значительную роль в обеспечении двигательной функции. Дети с гастрошизисом подвержены высокой заболеваемости, обусловленной нарушением моторики желудочно-кишечного тракта, пищевой непереносимостью, а также высокому риску возникновения кишечной недостаточности [16]. Гипертрофия гладкомышечного слоя кишечника, коллагеновые отложения и задержка развития гладкой мускулатуры

являются характерными признаками поражения кишечника при гастрошизисе. В результате некоторых исследований была выдвинута гипотеза, что данные патологические изменения обуславливают развитие активных механических нарушений, способствующих возникновению кишечной дисфункции [17]. Согласно другим авторам, задержка развития интерстициальных клеток Кахаля и межмышечного сплетения является важным фактором в развитии нарушений двигательной функции кишечника у новорожденных с гастрошизисом [7, 18, 19].

Таким образом, результаты проведенного нами исследования позволили сформулировать следующие выводы:

1. Фибропластические продуктивные воспалительные процессы, обусловленные воздействием элементов амниотической жидкости, оказывают значительное влияние на внутриутробное развитие кишечника и способствуют появлению серьезных осложнений, таких как сепсис, нарушения моторики и всасываемости кишечника, синдром короткой кишки, тяжесть которых определяет неблагоприятный прогноз заболевания.

2. Структурные изменения гладкой мускулатуры кишечника, выявляемые у новорожденных с гастрошизисом, непосредственно участвуют в возникновении нарушений перистальтической активности эвисцерированных петель кишечника; данные характеристики оказывают значительное влияние на качество активных механических движений кишечника.

3. Диспластические изменения кишечника, проявляющиеся незрелостью нервных ганглиев и кишечным дисганглиозом, воспалительные и дистрофические изменения, обнаруживаемые в петлях кишечника у новорожденных с гастрошизисом, в определенной степени объясняют наличие устойчивых нарушений перистальтической активности и транзита кишечника, а также развитие стойкой паралитической непроходимости, ухудшающих прогноз заболевания у оперированных детей.

Список литературы

1. *Islam S.* Clinical care outcomes in abdominal wall defects. *Curr. Opin. Pediatr.* 2008. 20 (3):305–10.
2. *de Buys Roessingh A.S., Damphousse A., Ballabeni P. et al.* Predictive factors at birth of the severity of gastroschisis. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2015. 6 (4):228–34.
3. *Henrich K., Huemmer H.P., Reingruber B., Weber P.G.* Gastroschisis and omphalocele: treatments and long-term outcomes. *Pediatr. Surg. Int.* 2008. 24:167–73.

4. *Correia-Pinto J., Tavares M.L., Baptista M.J. et al.* A new fetal rat model of gastroschisis: development and early characterization. *J. Pediatr. Surg.* 2001. 36:213–6.
5. *Lao O.B., Larison C., Garrison M.M. et al.* Outcomes in neonates with gastroschisis in U. S. children's hospitals. *Am.J. Perinatol.* 2010. 27:97–101.
6. *Page R., Ferraro Z.M., Moretti F., Fung K.F.* Gastroschisis: antenatal sonographic predictors of adverse neonatal outcome. *J. Pregnancy.* 2014:239406. DOI: 10.1155/2014/239406.
7. *Auber F., Danzer E., Noche-Monnery M.E. et al.* Enteric nervous system impairment in gastroschisis. *Eur.J. Pediatr. Surg.* 2013. 12:29–38.
8. *Correia-Pinto J., Tavares M.L., Baptista M.J. et al.* Meconium dependence of bowel damage in gastroschisis. *J. Pediatr. Surg.* 2002. 37 (1):31–5.
9. *Franca W.M., Langone F., de la Hoz C.L. et al.* Maturity of the myenteric plexus is decreased in the gastroschisis rat model. *Fetal Diagn. Ther.* 2008. 23 (1):60–8.
10. *Taguchi T., Masumoto K., Ieiri S. et al.* New classification of jypoganglionosis: congenital and acquired hypoganglionosis. *J. Pediatr. Surg.* 2006. 41:2046–51.
11. *Le Quesne G.W., Reilly B.J.* Functional immaturity of the large bowel in the newborn infant. *Radiol Clin North Am* 1975;13:331–42.
12. *Khen N., Jaubert F., Sauvat F. et al.* Fetal intestinal obstruction induces alteration of enteric nervous system development in human intestinal atresia. *Pediatr. Res.* 2004. 56:975–80.
13. *Feldkamp M.L., Carey J.C., Sadler T.W.* Development of gastroschisis: review of hypotheses, a novel hypothesis, and implications for research. *Am.J. Med. Genet. A.* 2007. 143:639–52.
14. *Ionescu S., Mocanu M., Andrei B. et al.* Differential diagnosis of abdominal wall defects – omphalocele versus gastroschisis. *Chirurgia.* 2014. 109:7–14.
15. *Roelofs L.A. J., Geutjes P.J., Hulsbergen-van de Kaa C.A. et al.* Prenatal coverage of experimental gastroschisis with a collagen scaffold to protect the bowel. *J. Pediatr. Surg.* 2013. 48:516–24.
16. *Shah S.K., Aroom K.R., Walker P.A. et al.* Effects of nonocclusive mesenteric hypertension on intestinal function: implications for gastroschisis-related intestinal dysfunction. *Pediatr. Res.* 2012. 71 (6):668–74.
17. *Moore-Olufemi S.D., Olsen A.B., Hook-Dufresne et al.* Transforming growth factor-beta 3 alters intestinal smooth muscle function: implications for gastroschisis-related intestinal dysfunction. *Dig. Dis. Sci.* 2015. 60:1206–14.
18. *Midrio P., Vannucchi M.G., Pieri L. et al.* Delayed development of interstitial cells of Cajal in the ileum of a human case of gastroschisis. *J. Cell.Mol. Med.* 2008. 12 (2):471–8.
19. *Zani-Ruttenstock E., Zani A., Paul A. et al.* Interstitial cells of Cajal are decreased in patients with gastroschisis associated intestinal dysmotility. *J. Pediatr. Surg.* 2015. 50:750–4.

Авторы

БАБУЧ Станислав Иванович	Доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории «Хирургическая инфекция у детей» кафедры детской хирургии, ортопедии и анестезиологии Государственного университета медицины и фармации им. Николая Тестемицану; mail: babuci@newmail.ru
ТИКА Константин	Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии Университета «Овидиус», г. Констанца, Румыния; e-mail: tica.constantin@yahoo.com
ПЕТРОВИЧ Виржил	Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий отделением патологической анатомии. г. Кишинев, Республика Молдова, МД2072. E-mail: petrovicivergil@yahoo.com
СИНИЦЫНА Лилия	Кандидат медицинских наук, доцент, зав. научного отдела морфопатологии. г. Кишинев, Республика Молдова, МД2072; e-mail: lily10feb@rambler.ru
ЖАЛБЭ Александр	Кандидат медицинских наук, доцент, кафедра детской хирургии, ортопедии и анестезиологии Государственного университета медицины и фармации им. Николая Тестемицану, г. Кишинев, Республика Молдова; e-mail: sandujalba@gmail.com
НЕГРУ Ион	Заведующий отделением гнойной хирургии, аспирант кафедры детской хирургии, ортопедии и анестезиологии Государственного университета медицины и фармации им. Николая Тестемицану. г. Кишинев, Республика Молдова; e-mail: ionnegru@yahoo.com