

«Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика
А. П. Авцына» Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика
Б. В. Петровского»

На правах рукописи

**КОНЮКОВА
АЛЕКСАНДРА КОНСТАНТИНОВНА**

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ОСЛОЖНЕННОГО
ТЕЧЕНИЯ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ ТОЛСТОЙ КИШКИ**

3.3.2. – Патологическая анатомия

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Михалева Людмила Михайловна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Факторы риска дивертикулярной болезни толстой кишки	15
1.2. Патоморфологические особенности дивертикулярной болезни толстой кишки	18
1.3. Патогенез развития осложнений при дивертикулярной болезни толстой кишки	19
1.4. Патоморфологические особенности стенки кишки при осложненном течении дивертикулярной болезни толстой кишки.....	20
1.5. Заключение	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	24
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	28
3.1. Общая характеристика исследуемой выборки.....	28
3.2. Характеристика I группы (пациенты с неосложненным течением дивертикулярной болезни толстой кишки)	29
3.3. Характеристика II группы (пациенты с осложненным течением дивертикулярной болезни толстой кишки)	31
3.4. Характеристика III группы (группа сравнения).....	35
3.5. Патоморфологическое, морфометрическое и электронно-микроскопическое исследование мышечной ткани стенки толстой кишки	37
3.6. Патоморфологическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследования нервных ганглиев стенки толстой кишки	49
3.7. Сравнительная оценка состава иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке толстой кишки	65
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	90

4.1. Сравнительная патоморфологическая и ультраструктурная характеристика мышечной пластинки слизистой оболочки и мышечной оболочки толстой кишки	90
4.2. Патоморфологические изменения нервных подслизистых и межмышечных нервных ганглиев толстой кишки	91
4.3. Сравнительная оценка иммунокомпетентных клеток слизистой оболочки толстой кишки	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	95
ВЫВОДЫ	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Дивертикулез толстой кишки является актуальной проблемой современного здравоохранения ввиду разнообразия клинической картины и вариантов течения данной патологии, однако, точная оценка частоты его встречаемости в популяции вызывает затруднения [13]. В настоящее время показатель заболеваемости дивертикулезом толстой кишки с каждым годом увеличивается. По современным данным зарубежной и отечественной литературы максимальная заболеваемость отмечается у пациентов старше 70 лет и варьирует в разных странах от 40,2% до 57,9% [2; 90; 93]. Чаще всего дивертикулез толстой кишки протекает бессимптомно и выявляется лечащими врачами случайно при клиническом обследовании пациентов по поводу других нозологий. Приблизительно у 25% пациентов с диагностированным дивертикулезом толстой кишки развивается дивертикулярная болезнь, имеющая две клинические формы: хроническое длительное приступообразное неосложненное и острое осложненное течения. Дивертикулярная болезнь толстой кишки (ДБТК) представляет собой широко распространенное заболевание, особенно в России, странах Европы и Северной Америки. Примерно 10% населения в возрасте 40 лет страдает от этой болезни, а среди людей в возрасте старше 70 лет показатель достигает 70% [3; 41; 78]. У 20% пациентов с клинической манифестацией дивертикулярной болезни заболевание будет иметь рецидивирующий характер с повторными приступами клинической картины дивертикулита. Приблизительно у 12% пациентов с дивертикулитом развиваются осложнения, такие как перфорация, абсцесс или фистула [13; 34]. Согласно зарубежным исследованиям, осложнения возникают примерно у одной из двадцати женщин и одного из тридцати мужчин в популяции [62]. Осложненное течение ДБТК значительно снижает качество жизни больных, а также может приводить к летальному исходу. Важно отметить, что не менее 20% пациентов подвергаются экстренному хирургическому вмешательству из-за первого в жизни эпизода

проявлений ДБТК [61]. Смертность при экстренном хирургическом вмешательстве при осложненном течении ДБТК достигает 9,8–10,7% [5; 53; 69; 79]. Не менее важным является и экономический аспект лечения болезни и ее осложнений. Согласно данным национальной статистики о расходах стационарных больниц США за период с 1997 по 2015 год, средние затраты на стационарное лечение ДБТК увеличились более чем на 100% за этот период и продолжают расти [46]. Каждый год заболеваемость осложненной формой ДБТК стабильно увеличивается в развитых странах Запада. Это негативно сказывается на качестве жизни пациентов с данной нозологией и вызывает серьезные проблемы в диагностике, маршрутизации и лечении таких больных [1; 76].

Таким образом, важным междисциплинарным вопросом в настоящее время является создание комплекса предикторов высокого риска развития гнойных осложнений ДБТК, что позволит профилактировать осложнения или выполнять плановые хирургические вмешательства с целью снижения количества экстренных хирургических операций с худшим прогнозом для пациентов как в плане их здоровья, так и качества жизни.

Степень разработанности темы исследования. Крайне важной проблемой хирургии и патоморфологии является выявление пациентов с осложненным течением дивертикулярной болезни толстой кишки до непосредственного развития гнойных осложнений с целью их профилактики. Известны способы ранней диагностики дивертикулярной болезни толстой кишки на основании лабораторных данных и патоморфологического исследования слизистой оболочки толстой кишки без разделения пациентов по группам течения заболевания [8; 9]. Данные изобретения основаны на оценке состояния и изменения как местного, так и общего иммунитета пациента. Многие исследователи при изучении ДБТК выявили различные изменения в состоянии местного иммунитета слизистой оболочки кишки [92; 103]. Необходим комплексный подход к оценке патоморфологических изменений стенки толстой кишки у пациентов с осложненным и неосложненным течением дивертикулярной болезни толстой кишки.

Цель исследования: улучшение прижизненной клинико-морфологической диагностики осложненного течения дивертикулярной болезни толстой кишки путем выявления особенностей строения стенки кишки и состава иммунокомпетентных клеток слизистой оболочки.

Для достижения заявленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Проанализировать половые и возрастные особенности пациентов с осложненным и неосложненным течением дивертикулярной болезни толстой кишки.

2. Представить сравнительную характеристику изменений мышечной ткани стенки толстой кишки у пациентов с осложненным и неосложненным течением дивертикулярной болезни.

3. Представить сравнительную характеристику патоморфологических и иммуногистохимических особенностей нервных ганглиев стенки толстой кишки у пациентов с осложненным и неосложненным течением дивертикулярной болезни.

4. Установить в сравнительном аспекте с помощью иммуногистохимической диагностики клеточный состав иммунокомпетентных клеток слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с осложненным и неосложненным течением дивертикулярной болезни.

5. Разработать алгоритм диагностики для пациентов с осложненным и неосложненным течением дивертикулярной болезни толстой кишки на основе выявленных клинико-морфологических различий пациентов с осложненным и неосложненным течением дивертикулярной болезни толстой кишки.

Научная новизна:

- На основании проведенного комплексного клинико-морфологического исследования проанализированы половые и возрастные различия у пациентов с осложненным и неосложненным течением дивертикулярной болезни толстой кишки.

- Проанализированы в сравнительном аспекте патоморфологические особенности изменений мышечной ткани стенки толстой кишки у пациентов с осложненным и неосложненным течением дивертикулярной болезни.

- Проанализированы в сравнительном аспекте патоморфологические и иммуногистохимические особенности нервных ганглиев стенки толстой кишки у пациентов с осложненным и неосложненным течением дивертикулярной болезни.

- Дана иммуногистохимическая оценка клеточного состава иммунокомпетентных клеток слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с осложненным и неосложненным течением дивертикулярной болезни.

- Впервые разработан алгоритм дифференциальной диагностики для пациентов с осложненным и неосложненным течением дивертикулярной болезни на основе патоморфологических в сочетании с иммуногистохимическими изменениями в стенке толстой кишки.

Теоретическая и практическая значимость:

- Результаты проведенного комплексного клинико-морфологического, морфометрического и иммуногистохимического исследования способствуют расширению представлений о патогенезе дивертикулярной болезни толстой кишки и различных вариантов ее течения.

- Установлена диагностическая значимость пола, возраста и их сочетания для осложненного течения дивертикулярной болезни.

- Разработан алгоритм дифференциальной диагностики для пациентов с осложненным и неосложненным течением дивертикулярной болезни на основе патоморфологических и иммуногистохимических изменений в стенке толстой кишки.

Методология и методы исследования. На основании клинических данных был отобран операционный материал, полученный от 87 пациентов, проходивших лечение в ГБУЗ «ГКБ №31 им. академика Г. М. Савельевой ДЗМ» в период с 2019 по 2021 год и перенесших левостороннюю гемиколэктомию по поводу дивертикулярной болезни толстой кишки и в связи с раком сигмовидной кишки в стадии pT2-3N0M0 (группа сравнения). В исследование не включались пациенты с воспалительными болезнями кишечника, аутоиммунными заболеваниями, системными заболеваниями соединительной и мышечной ткани. Все отобранные наблюдения были разделены на три группы: неосложненное течение

дивертикулярной болезни толстой кишки (I группа, 19 пациентов), осложненное течение дивертикулярной болезни толстой кишки (II группа, 50 пациентов) и группа сравнения (III группа, 18 пациентов) (Рисунок 1).

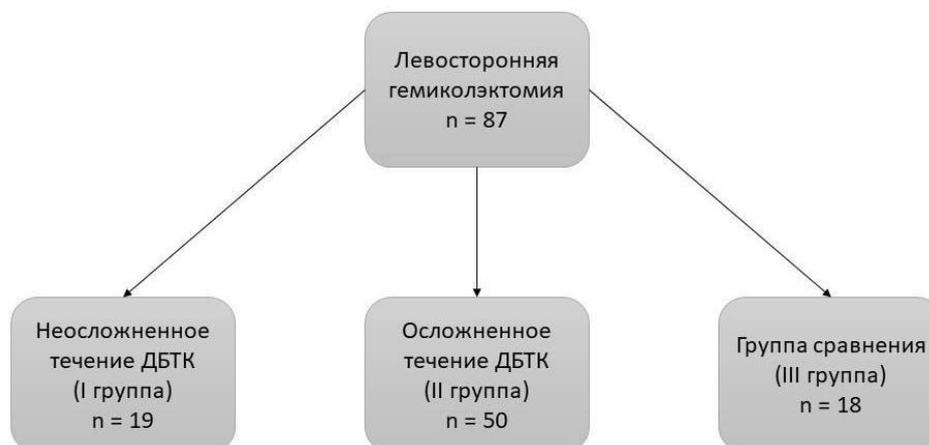


Рисунок 1 – Схема материала исследования

В сформированных подгруппах оценивался пол и возраст пациентов.

В полученных микропрепаратах проводилось морфометрическое исследование мышечной пластинки слизистой оболочки и мышечной оболочки толстой кишки, морфометрическое исследование подслизистых и межмышечных нервных ганглиев стенки кишки, а также оценка клеточного состава местного иммунитета слизистой оболочки толстой кишки.

В ходе выполнения диссертационной работы были использованы следующие **методы исследования:**

1. Клинический метод: изучение медицинских карт стационарных больных, оценка пола, возраста пациентов и их анамнестических данных.
2. Гистологический метод: окраска срезов операционного материала гематоксилином и эозином для подтверждения клинического диагноза и выбора оптимальных срезов для дальнейшего анализа при дополнительных окрасках.
3. Гистохимический метод: окраска гистологических срезов трихромом по Маллори для идентификации мышечной и соединительной ткани.
4. Иммуногистохимический метод: использование антител к S100 и β 3-tubulin для идентификации глиальных клеток и эффекторных нейронов в

нервных ганглиях стенки толстой кишки. Использование антител к CD4, CD8, CD20, CD56, CD68, CD138 для выявления иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке толстой кишки.

5. Морфометрический метод: количественная оценка иммуногистохимических реакций с маркерами к S100 и β -tubulin, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD20, CELL MARQUE CD56, anti-CD68, CELL MARQUE CD138/syndecan-1.

6. Метод трансмиссионной электронной микроскопии: использование трансмиссионного электронного микроскопа для выявления ультраструктурных особенностей тканей стенки толстой кишки у пациентов с различным течением дивертикулярной болезни.

7. Статистический метод: обработка статистических данных проводилась с учетом типов данных (качественные – номинальные и количественные – дискретные) и характера их распределения. Для проверки нормальности распределения применялись критерии Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. При описании непрерывных величин с нормальным распределением использовались среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). В случае распределения, отклоняющегося от нормального, характеристики выражались через медиану (Me) и первый (нижний, Q1) и третий (верхний, Q3) квартили, представленные в формате Me (L; U). В зависимости от результатов тестов нормальности применялись непараметрический коэффициент корреляции Спирмена (r) и непараметрический критерий Манна—Уитни (U). Для оценки значимости различий между несколькими независимыми выборками использовался H-критерий Краскела—Уоллиса, а также выполнялись пост-хок множественные попарные сравнения с помощью метода Двасса—Стила—Кричлоу—Флигнера. Статистический анализ был произведен с использованием программ Microsoft Office Excel 2016 (США), IBM SPSS Statistics 23.0 (США), Jamovi 2.3.21 (свободно распространяемое программное обеспечение с открытым исходным кодом (open source)). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Внедрение результатов в практику. Результаты исследования внедрены в работу патолого-анатомического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №31 имени академика Г. М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы».

Положения, выносимые на защиту:

1. Осложненное течение дивертикулярной болезни толстой кишки характеризуется следующими клинико-морфологическими параметрами: более поздний возраст проявления заболевания у женщин ($p < 0,001$), повышенная площадь коллагеновых волокон в мышечной пластинке слизистой оболочки ($p < 0,001$) и мышечной оболочке ($p < 0,001$) стенки кишки по сравнению с группой неосложненного течения дивертикулярной болезни, а также повышенный глиальный индекс в подслизистых ($p < 0,001$) и межмышечных ($p < 0,001$) нервных ганглиях по сравнению с группой без дивертикулов толстой кишки.

2. Осложненное течение дивертикулярной болезни толстой кишки характеризуется достоверным увеличением количества иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке по сравнению с наблюдениями без дивертикулов (увеличение количества CD4+ клеток в 2,86 раза, CD8+ клеток в 2,15 раза, CD56+ клеток в 2,3 раза, CD68+ клеток в 1,4 раз и CD138+ клеток в 5 раз). Дополнительно, осложненное течение дивертикулярной болезни отличается снижением количества иммунных клеток в слизистой оболочке при сравнении с неосложненным течением (уменьшение количества CD4+ клеток на 17%, CD8+ клеток на 19%, CD68+ клеток на 7,7% и CD138+ клеток на 13%).

3. В качестве прогностического критерия высокого риска осложненного течения дивертикулярной болезни толстой кишки целесообразно проводить оценку клеточного состава иммунокомпетентных клеток слизистой оболочки толстой кишки с помощью иммуногистохимической реакции с антителами к CD4, CD8, CD68 и CD138. Снижение числа клеток ниже установленных значений свидетельствует о высоком риске развития осложненного течения

дивертикулярной болезни толстой кишки ($CD4^+ \leq 22$, $CD8^+ \leq 32$, $CD68^+ \leq 28$, $CD138^+ \leq 30$).

Степень достоверности работы. Достоверность результатов обеспечивалась достаточным количеством наблюдений в общей группе исследования и ее подгруппах, выбором современных и целесообразных методов исследования, которые соответствовали цели работы и поставленным задачам, применением статистического метода и соответствующих статистических критериев, критической оценкой полученных результатов при сравнении их с литературными данными.

Апробация результатов работы. Материалы и основные положения диссертации были доложены и обсуждались на следующих конференциях: 34rd European Congress of Pathology (Виртуальный конгресс (онлайн), сентябрь 2022 г.), 35rd European Congress of Pathology (Виртуальный конгресс (онлайн), сентябрь 2023 г.), XVI Международная научная конференция SCIENCE4HEALTH 2025 (15 мая 2025 г., г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, 8, 10 к. 2), Юбилейная научно-практическая конференция «Николай Константинович Пермяков. 100 лет со дня рождения» («НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына» ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского», 25 февраля 2025 г., Москва, ул. Цюрупы, д. 3), 8th International Congress on Controversies in Rheumatology & Autoimmunity (06 марта 2025 г.), «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (Россия, г. Москва, ноябрь 2023 г.), межлабораторная конференция «НИИ морфологии человека им А. П. Авцына» ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского» (г. Москва, 2 сентября 2025 г.).

Личный вклад автора заключался в сборе, анализе и обобщении литературных данных по проблеме дивертикулярной болезни толстой кишки. Автором лично был отобран материал исследования, собраны клинические и морфологические данные. В ходе выполнения диссертационной работы автором проведено морфометрическое исследование для оценки иммуногистохимических реакций, а также осуществлена статистическая обработка полученных данных. Результаты были обобщены и проанализированы. На основе полученных данных

сформулирован алгоритм дифференциальной диагностики для пациентов с осложненным и неосложненным течением дивертикулярной болезни. Подготовка научных публикаций проводилась с соавторами, при этом вклад автора был основным.

Публикации по теме работы. Результаты исследования изложены в 4 научных публикациях в журналах Scopus, входящих в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, где должны быть размещены основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Зарегистрирована заявка на один патент «Способ диагностики осложненного течения дивертикулярной болезни толстой кишки».

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав материалы и методы, результатов собственного исследования, обсуждения результатов исследования, заключения, практических рекомендаций, выводов, списка сокращений и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 68 рисунками и 19 таблицами. Список литературы включает 108 источников, из них 15 российских и 93 зарубежных.

Диссертация соответствует паспорту специальности:

3.3.2 – Патологическая анатомия в пп. 1, 3, 4.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Дивертикулез толстой кишки характеризуется формированием одиночных или множественных мешковидных выпячиваний стенки кишки на всем ее протяжении или в определенном сегменте. Проявлением дивертикулеза, как известно, являются псевдодивертикулы, то есть выпячивания только слизистого и подслизистого слоев в компрометированных участках стенки кишки, в то время как при истинных дивертикулах образуются выпячивания всех слоев стенки полого органа, включая мышечную [12; 37]. Как правило, поражается толстая кишка ввиду ее анатомических особенностей, а именно отсутствия полноценного наружного продольного мышечного слоя (имеется только полноценный внутренний циркулярный мышечный слой, а наружный слой мышечных волокон представлен в виде трех лент, называемых *teniae coli*). На уровне прямой кишки мышечные волокна формируют уже полноценный наружный мышечный слой, который препятствует образованию дивертикулов. Сосуды толстой кишки, кровоснабжающие слизистую и подслизистую оболочку стенки кишки, берут начало в брыжейке, затем разделяются и проникают сквозь циркулярный мышечный слой стенки кишки. Именно эти условия формируют слабое место в плане сопротивления внутрикишечному давлению в данной области и создают условия для формирования выпячиваний слизистого и подслизистого слоев стенки кишки через циркулярный мышечный слой [6; 37; 68].

Дивертикулярная болезнь толстой кишки (ДБТК) является распространенным заболеванием во всем мире, особенно в западных странах (Россия, страны Европы, страны северной Америки). Распространенность данного заболевания составляет 10% населения в возрастной группе 40 лет и возрастает до 70% у пациентов в возрасте 80 лет [41; 78]. В 30% случаев ДБТК имеет осложненное течение в виде: острого дивертикулита, острого паракишечного инфильтрата, абсцесса, перфорации дивертикула с развитием перитонита [13; 34]. По данным зарубежных исследователей осложнения возникают у каждой 20-й

женщины и каждого 30-го мужчины в популяции [62]. Необходимо отметить, что 15–40% из группы экстренно оперированных пациентов, воспалительный процесс возникает у лиц в возрасте моложе 50 лет. При этом не менее 20% пациентов экстренно оперируется на фоне первого в жизни эпизода проявлений ДБТК [61]. Смертность при осложненном течении ДБТК, которое привело к экстренному хирургическому вмешательству, достигает 10–20% [5; 53; 69]. При этом, если в плановой хирургии ДБТК летальность составляет менее 2%, то в случае выполнения экстренного хирургического вмешательства достигает по различным данным 10–45% [27; 91].

Социальный аспект проблемы также определяется необходимостью завершения экстренной операции формированием колостомы у подавляющего числа больных. Гнойно–септические осложнения ДБТК занимают 3-е место среди показаний для формирования кишечных стом в ургентной хирургии [33; 53]. Следует отметить, что среди экстренно оперированных пациентов не менее 46% больных остаются с невосстановленной непрерывностью толстой кишки. Это связано с тем, что около 30% больных отказываются от повторной операции в связи с нежеланием подвергаться риску от оперативного вмешательства, а 70% – по причине отягощенного соматического статуса [51].

Немаловажными являются экономические затраты на лечение болезни и ее осложнений. Ретроспективный анализ, проведенный министерством здравоохранения США, показал, что расходы на лечение ДБТК в течение одного финансового года составляют 5,3% от общего годового бюджета на все хирургические вмешательства [102]. По данным национальной статистики о расходах стационарных больниц США в период с 1997 по 2015 год средний расход на стационарное лечение ДБТК увеличились более чем на 100% с 1997 по 2015 год и неуклонно продолжает расти [46].

С каждым годом заболеваемость осложненным течением ДБТК неуклонно растет в развитых странах западного мира, что снижает качество жизни пациентов с этой нозологией, создавая актуальную проблему диагностики, маршрутизации и лечения пациентов с ДБТК [1; 76].

1.1. Факторы риска дивертикулярной болезни толстой кишки

В проспективных когортных исследованиях показано, что ожирение, так называемая западная диета (в том числе с низким содержанием пищевых волокон и высоким потреблением красного мяса), недостаточная физическая активность и курение повышают риск развития ДБТК [19; 24; 29; 65; 107]. Неконтролируемый прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) повышает риск осложненного течения дивертикулеза [106], а длительная иммуносупрессия является фактором риска дивертикулита и его прогрессирования [82].

Возраст. Одним из первых факторов риска был установлен возраст пациентов: отмечено, что осложненное течение дивертикулярной болезни чаще встречается у пожилых пациентов [81; 94].

Ожирение. На проблему ожирения и его влияния как фактора осложненного течения дивертикулита обращают внимание уже долгое время во многих исследованиях. Жировая ткань, как известно, способна секретировать цитокины, которые, в свою очередь, в избыточном количестве способствуют воспалению дивертикулов, а также нарушению микробиоты толстой кишки [50; 88].

Курение. Курение как фактор риска имеет множество механизмов воздействия на организм, которые как в частности, так и в совокупности значительно увеличивают риск развития дивертикулита [54; 85]. При курении развивается дисбаланс антиоксидантов и прооксидантов в тканях, в том числе увеличивается количество свободных радикалов, и нарушаются защитные механизмы от оксидативного стресса. Курение снижает регенеративные способности слизистой оболочки толстой кишки, что приводит к защитной и барьерной дисфункции эпителиальной выстилки [85; 86]. В дополнение к этому у курящих повышается секреция вазоинтестинального пептида, который усиливает перистальтику толстой кишки и способствует повышению внутрикишечного давления, что может привести к повреждению ее слизистой оболочки. Никотин ухудшает кровоснабжение всех слоев стенки толстой кишки. С другой стороны,

ишемизации кишечной стенки дополнительно способствует серотонин-опосредованная эндотелиальная вазоконстрикция, которую также провоцирует курение [85]. Проведенные крупные когортные исследования показали, что у курящих значительно больше шансов на тяжелое течение осложненного течения дивертикулярной болезни по сравнению с никогда не курившими того же возраста [86].

Прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). НПВС являются ингибиторами циклооксигеназ, которые участвуют в образовании лейкотриенов, простагландинов и тромбоксанов. Нарушение синтеза простагландинов приводит к сбою барьерной функции слизистой оболочки кишки и способствует распространению бактерий и их токсинов. Неконтролируемый прием НПВС связан как с осложненным, так и с неосложненным дивертикулитом [60; 106].

Физическая активность. Польза физической активности при дивертикулите и дивертикулярном кровотечении продемонстрирована в экспериментах, где пациенты выполняли ежедневные 30-минутные упражнения. Одно исследование показало, что мужчины с самым высоким показателем физической активности характеризовались сниженным риском развития осложнений на 25–46% по сравнению с мужчинами с самым низким показателем [88].

Изменения микробиоты толстой кишки. Микробиота толстой кишки существует в симбиозе с человеком, влияя на функциональное состояние ее эпителия и поддерживая защитную и барьерную функцию слизистой оболочки. Кроме того, бактерии ферментируют неперевариваемые пищевые волокна в короткоцепочечные жирные кислоты, которые обладают противовоспалительными свойствами, увеличивают выработку слизи и антимикробных пептидов, поддерживают оптимальный уровень клеточной пролиферации в слизистом слое толстой кишки. Таким образом, можно предположить, что нарушение баланса микробиоты кишки может привести к различным заболеваниям желудочно-кишечного тракта, включая осложненное течение дивертикулярной болезни [16; 50; 83; 97]. Изучение состава фекальной микробиоты толстой кишки у пациентов с

осложненным течением дивертикулярной болезни по сравнению с контрольной группой выявило, что в первой группе значительно увеличивалось количество *Akkermansia muciniphila* и представителей типа *Proteobacteria*, а также рода *Bifidobacterium* и семейства *Enterobacteriaceae*. Бактерии рода *Akkermansia* являются представителями нормальной микрофлоры кишки, которые в процессе своей жизнедеятельности разлагают муцин, продуцируемый бокаловидными клетками слизистой оболочки толстой кишки. Соответственно, при повышении их активности снижается количество муцина, выступающего в роли барьера слизистой оболочки толстой кишки, что может спровоцировать воспалительные процессы. Кишечная палочка при неконтролируемом росте способна вызывать воспаление слизистой оболочки толстой кишки, а патогенные штаммы – эшерихиозы [18; 23; 29; 32; 49; 56; 58]. С другой стороны, было выявлено, что повышенный риск осложненного течения дивертикулярной болезни связан со значительным снижением количества представителей *Clostridium*, *Lactobacilli* и *Bacteroides*, так как данные бактерии и их жизнедеятельность, как правило, оказывают противовоспалительное влияние на слизистую оболочку толстой кишки [39]. В дополнение к сказанному выше прогноз течения дивертикулярной болезни может отличаться у пациентов с цитомегаловирусной инфекцией и без нее [17]. Можно сделать вывод, что состав и сбалансированность микробиоты толстой кишки пациента играют важную роль в определении течения дивертикулеза и, соответственно, могут рассматриваться как критерий для более пристального контроля пациентов в плане осложненного течения данного заболевания [39; 43].

1.2. Патоморфологические особенности дивертикулярной болезни толстой кишки

При сравнении патоморфологических исследований тканевых фрагментов стенки толстой кишки с ДБТК и без патологических процессов выявлен ряд изменений. Одна из наиболее распространенных патоморфологических характеристик ДБТК – утолщение обоих слоев мышечной оболочки. Утолщенный мышечный слой характеризуется пониженной способностью к сокращению из-за сниженного количества тяжелых цепей миозина – одного из основных белков, отвечающих за сократительную функцию мышечного волокна, а также полями разрастания соединительной ткани, приводящими к ухудшению сократительной функции всего мышечного слоя и, как следствие, нарушению моторики толстой кишки [21]. В литературе имеются сведения о том, что в стенке кишки, пораженной дивертикулами, стабильный коллаген I типа заменяется менее эластичным коллагеном III типа, а также меняются спектр и соотношение ферментов, участвующих в метаболизме и ремоделировании соединительной ткани. Кроме этого, было показано увеличение содержания эластических волокон, в частности в продольном мышечном слое [21; 63]. Описанные изменения патоморфологической характеристики стенки толстой кишки объясняют снижение гибкости и упругости ее стенки, а эти слабые места кишки становятся еще более уязвимыми в отношении образования дивертикулов. Детальное изучение нервной системы толстой кишки показало, что при ДБТК уменьшается число нервных ганглиев в ее стенке в отличие от группы сравнения [38]. В ганглиях исследованных образцов выявлено сниженное количество нейронов по отношению к глиальным клеткам, а также уменьшение количества кишечных пейсмейкеров – клеток-водителей ритма спонтанной моторики желудочно-кишечного тракта (клетки Кахаля) [38; 57]. Причиной этого, возможно, является сниженное количество нейротрофических факторов (например, нейротрофического фактора глиальной клеточной линии – *glial cell line-derived neurotrophic factor*, GDNF) у больных по сравнению с

контрольной группой. GDNF участвует в дифференцировке нервной ткани и формировании кишечной нервной системы, поэтому его дефицит может привести к нарушению иннервации и моторики кишки [48; 84; 96]. Экспериментальные исследования выявили патологическую спонтанную сократимость, снижение способности к расслаблению и усиленный ответ на стимулирующие импульсы у образцов с дивертикулами толстой кишки [63; 99].

1.3. Патогенез развития осложнений при дивертикулярной болезни толстой кишки

Дивертикулярная болезнь толстой кишки, а именно ее осложненное течение, является полиэтиологическим заболеванием с такими осложнениями, как дивертикулит, абсцесс и кровотечение, что необходимо принимать во внимание при изучении его патогенеза. В последние годы выделяют два не исключаящих друг друга механизма развития дивертикулита с последующими его осложнениями: травматический и ишемический [108]. Первый механизм подразумевает повреждение слизистой оболочки дивертикула уплотненными каловыми массами при повышенном внутрикишечном давлении. Такой механизм имеет место при крупных размерах дивертикула у пациентов более старшего возраста. Однако у молодых пациентов, как правило, дивертикулы небольшие, что препятствует проникновению уплотненного содержимого кишечника в их полость. В этом случае задействован ишемический механизм. Он реализуется за счет сдавления сосудов в области шейки дивертикула, приводя к очаговой ишемии стенки самого дивертикула. Сдавление сосудов чаще происходит из-за патологической перистальтики – длительных или часто повторяющихся сокращений мышечного слоя толстой кишки. Оба механизма могут встречаться как по отдельности, так и в комбинации в каждом конкретном случае дивертикулита [108].

Самое пристальное внимание обращает на себя нарушение перистальтики толстой кишки. У пациентов с дивертикулярной болезнью она, скорее всего, нарушена по многим причинам [72]. У мышечных волокон при этой патологии заметно снижается способность к расслаблению после сокращения, а также увеличена сократительная активность [100; 106]. Ряд нарушений обнаружен в энтеральной нервной системе. Выявлено, что количество клеток Кахаля заметно снижается у пациентов с данной нозологией [59]. Описано, что количество мРНК и экспрессия рецепторов к гидрокситриптамину 4 (5HT-4R), как составляющие серотонинергической системы, изменялись у данных пациентов. Экспрессия мРНК 5HT-4R снижалась в мышечных слоях толстой кишки [95]. В дополнение к этому были выявлены структурные изменения в ганглиях энтеральной нервной системы, которые характеризовались олигонейрональным гипоганглиозом в подслизистом и мышечном слоях толстой кишки, именно они могут быть причиной аномалий перистальтики у обследованных пациентов [64; 67; 71; 77; 101; 104]. Считается, что важную роль в развитии дивертикулита играет нарушение микробиоты толстой кишки. Различные факторы влияют на развитие дисбиоза: нарушение соотношения бактерий разных таксономических групп может привести к их патогенному действию на слизистую оболочку кишки. Такие изменения в последующем способны создать условия развития для микро- и макроперфорации и осложнений в виде абсцедирования и перитонита [47].

1.4. Патоморфологические особенности стенки кишки при осложненном течении дивертикулярной болезни толстой кишки

При патоморфологическом исследовании тканевых образцов толстой кишки пациентов с осложненным течением ДБТК отмечены устойчивые изменения в ее стенке, которые можно зафиксировать на светооптическом уровне при рутинном

исследовании гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, и особенности при проведении иммуногистохимической реакции.

В стенке дивертикулов у пациентов с осложненным течением (дивертикулит, абсцедирование, кровотечение) была выявлена умеренная или обильная лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Такое явление указывает на то, что воспаление в дивертикулах носит хронический характер даже в случаях острой клинической симптоматики [22; 45; 49]. Исследователями было показано увеличение количества плазмоцитов в слизистой оболочке толстой кишки [106]. В других исследованиях рассматривали роль Т-лимфоцитов и их субпопуляций в слизистой оболочке толстой кишки как при дивертикулярной болезни, так и при других заболеваниях толстой кишки [31]. Современные исследователи также изучают роль НК-клеток и макрофагов различных субпопуляций в развитии дивертикулярной болезни в различных вариантах ее течения, уделяя особое внимание изменениям состава микробиоты слизистой оболочки толстой кишки [26; 30]. О хроническом течении воспаления в осложненных случаях ДБТК говорят повышенный уровень матриксных металлопротеаз (ММП) и гистамина, а также снижение количества ингибиторов металлопротеаз (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP), которые были выявлены при проведении иммуногистохимической реакции в тканевых образцах толстой кишки. Особое внимание обращают на себя ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-13 и TIMP-1, TIMP-2 [20; 35; 36]. Повышенный уровень матриксных металлопротеаз и сниженный уровень их ингибиторов приводит к активной перестройке архитектуры соединительной ткани в стенке пораженной кишки [70]. Показано при трансмиссионной электронной микроскопии, что у пациентов с дивертикулярной болезнью коллагеновые фибриллы в подслизистой оболочке толстой кишки становятся тоньше и более плотно прилегают друг к другу, снижая ее эластичность [14; 89]. В исследованиях было продемонстрировано увеличение толщины мышечной оболочки толстой кишки и увеличение количества соединительной ткани между пучками гладких мышечных клеток у пациентов с дивертикулярной болезнью различных вариантов течения [3; 75].

В дополнение к этому рассматривается роль поражения энтеральной нервной системы: у пациентов с осложненным течением дивертикулярной болезни выявлен дисбаланс нейротрофических факторов и нейромедиаторов, таких как серотонин и ацетилхолин [55]. Исследователями была отмечена особенность энтеральной нервной системы в виде «гипонейронального гипоганглиноза» т. е. уменьшение общего количества нервных ганглиев в стенке кишки при синхронном уменьшении количества эффекторных нейронов [38]. При изучении ультраструктурного строения подслизистых и межмышечных нервных ганглиев было отмечено, что у пациентов с осложненным течением дивертикулярной болезни клетки Кахаля и нейроны ганглиев имеют выраженные дистрофические изменения и липофусцинподобные включения в отличие от таковых в стенке кишки без дивертикулов, что демонстрирует ультраструктурные различия со стороны энтеральной нервной системы толстой кишки в сравниваемых группах [105].

1.5. Заключение

Патогенез дивертикулярной болезни до конца не изучен. Понятна и доказана роль множества факторов риска, таких как возраст, ожирение, недостаточная двигательная активность, курение, прием нестероидных противовоспалительных средств. Определены некоторые механизмы патогенеза, но первичная причина возникновения осложнений и последовательности изменений остается не установлена.

Исследователями отмечены многие патоморфологические особенности стенки толстой кишки при осложненном течении ДБТК: патология мышечной ткани стенки толстой кишки, нарушения энтеральной нервной системы, изменения в составе местного иммунитета слизистой оболочки кишки. Однако необходимо уточнить и систематизировать данные об патоморфологических изменениях в стенке кишки у пациентов с НДБТК и ОДБТК для дальнейшего использования их

в целях разработки диагностических критериев раннего выявления пациентов с ОДБТК.

Одним из эффективных путей улучшения результатов лечения ДБТК в целом, представляется увеличение числа плановых вмешательств у больных с высоким риском развития осложнений. Это позволит увести ряд пациентов от опасных экстренных вмешательств, перенеся их на плановый этап. Показания к плановым операциям должны быть основаны на объективных клиническо-инструментальных и патоморфологических данных. На сегодняшний день нет единого алгоритма для выявления пациентов с предрасположенностью к осложненному течению ДБТК, что затрудняет маршрутизацию больных хирургического профиля и оставляет высокий риск инвалидизации и смертности пациентов из-за экстренных хирургических вмешательств при данной патологии. По этим причинам вопрос о поиске предикторов осложненного течения ДБТК остается актуальным и требует дальнейшего изучения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективное исследование были включены 87 пациентов (37 мужчин и 50 женщин), перенесшие левостороннюю гемиколэктомию в возрасте от 27 до 94 лет (медиана (Me) – 63).

Пациенты были разделены на три группы. В первую группу (I) вошло 19 пациентов с неосложненным течением дивертикулярной болезни толстой кишки. Во вторую группу (II) – 50 пациентов с осложненным течением дивертикулярной болезни толстой кишки (из них с острым дивертикулитом – 9, с перфорацией стенки дивертикула – 19, с абсцедированием – 22). В третью группу – группу сравнения (III) – 18 пациентов, перенесших левостороннюю гемиколэктомию в связи с раком сигмовидной кишки в стадии pT2-3N0M0. Для исследования III группы были выбраны фрагменты операционного материала, соответствующие проксимальному краю резекции (не менее 20 см от опухоли сигмовидной кишки) для исключения местных изменений, вызванных онкологическим заболеванием.

В каждом клиническом случае была проанализирована медицинская документация (история болезни пациентов).

Операционный материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном растворе формалина и после гистологической проводки в автоматическом гистопроцессоре Leica ASP 300 (Leica Microsystems, Германия) заливали в парафин на станции Leica EG 1150 (Германия). Гистологические срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином в автоматической станции Leica ST 5010 (Leica Microsystems, Германия). Микроскопическое исследование осуществляли на тринокулярном микроскопе Leica DMLB (Leica Microsystems, Германия, окуляры ×10) с использованием цифровой камеры Leica DFC 420 (Германия). В полученных микропрепаратах проводили патоморфологическую оценку.

Гистологические срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Маллори в автоматической станции Leica ST 5010 (Leica Microsystems, Германия). С помощью программного обеспечения Leica Application

Suite X (version 3.7.0.; Leica Microsystems) на микрофотографиях препаратов в интерактивном режиме измерялся процент занимаемой площади среза соединительной тканью в стеклопрепаратах, окрашенных по Маллори, в 20 полях зрения на увеличении $\times 200$ с последующим вычислением среднего арифметического (M) для каждого случая.

Для постановки иммуногистохимической реакции гистологические срезы депарафинировали, гидратировали и обрабатывали 3% раствором перекиси водорода для блокировки эндогенной пероксидазы. Затем срезы помещали в раствор Ultra V Block фирмы Thermo Fisher Scientific (США), для демаскировки антигенов предварительно проводили кипячение в цитратном буфере (pH 6,0). Были проведены иммуногистохимические реакции с первичными антителами: к S100 Thermo Fisher Scientific (разведение 1:1200) и β III-тубулин Abcam (разведение 1:1500). Срезы инкубировали с антителами в течение 60 минут при комнатной температуре. В качестве системы детекции применяли набор UltraVision Quanto Detection System фирмы Thermo Fisher Scientific (США).

Для оценки межмышечных и субмукозных нервных сплетений был использован глиальный индекс (отношение количества глиальных клеток к количеству эффекторных нейронов).

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполняли, используя иммуностейнеры Leica Bond-maX (Германия), Roche Ventana BenchMark Ultra (США) при помощи антител: Roche/Ventana CONFIRM™ anti-CD4 (SP35) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (Ready-To-Use), Roche/Ventana CONFIRM™ anti-CD8 (SP57) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (Ready-To-Use), Roche/Ventana CONFIRM™ anti-CD20 (L26) Primary Antibody (Ready-To-Use), CELL MARQUE CD56 (MRQ-42) Rabbit Monoclonal Antibody (Ready-To-Use), Roche/Ventana CONFIRM™ anti-CD68 (KP-1) Primary Antibody (Ready-To-Use), CELL MARQUE CD138/syndecan-1 (B-A38) Mouse Monoclonal Antibody (Ready-To-Use). Были выявлены Т-хелперы (CD4⁺ лимфоциты), Т-киллеры (CD8⁺ лимфоциты), В-лимфоциты (CD20⁺ клетки), НК-клетки (CD56⁺ клетки), макрофаги (CD68⁺ клетки), плазмоциты (CD138⁺ клетки).

Подсчет иммунопозитивных клеток проводили в 10 полях зрения слизистой оболочки толстой кишки вне дивертикулов при увеличении $\times 400$ с последующим определением среднего арифметического (M) для каждого случая. Из подсчета были исключены поля зрения вблизи лимфоидных фолликулов подслизистой оболочки толстой кишки и вблизи дивертикулов с выраженным гнойным воспалением.

Для трансмиссионной электронной микроскопии был забран операционный материал от пациентов с неосложненным и осложненным течением дивертикулярной болезни. В течение 30 минут после проведенной хирургической операции были получены образцы размером 2 мм³ – стенка дивертикула (n=3), слизистая оболочка (n=3), подслизистая основа (n=3) и мышечная оболочка (n=3) стенки толстой кишки вне дивертикула фиксировали 2,5% раствором глутарового альдегида на фосфатном буфере (pH 7,4), дофиксировали в 1% растворе четырехоксида осмия (OsO₄), обезвоживали в этаноле по общепринятой схеме. В процессе обезвоживания контрастировали образцы 1% уранилацетатом на 70% этаноле. Проводили заливку в смесь эпон-аралдит по стандартной методике [71]. Для выбора оптимальных участков, полутонкие срезы (1 мкм толщиной) окрашивали 25% раствором толуидинового синего (Sigma, США). Ультратонкие срезы толщиной 60–90 нм получали на ультратоме LKB-III (LKB Produkter, Швеция), окрашивали цитратом свинца по Рейнольдсу [80] и исследовали в просвечивающем электронном микроскопе JEM-100CX (JEOL, Япония).

Статистическую обработку данных осуществляли методами параметрического и непараметрического анализа с использованием пакетов программ Microsoft Office Excel 2016 (США), Jamovi 2.3.21 (свободно распространяемое программное обеспечение с открытым исходным кодом (open source)). Определение нормальности распределения осуществляли на основе расчета критериев Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. Для описания тенденций величин с распределением, отличным от нормального, использовались медиана, 1-й (нижний) и 3-й (верхний) квартили (Me (L; U)). В соответствии с проведенной проверкой на нормальность распределения применялся

непараметрический U-критерий Манна—Уитни. Значимость различий между несколькими независимыми выборками оценивалась с помощью H-критерия Краскела—Уоллиса с проведением апостериорных множественных попарных сравнений методом Двасса—Стила—Кричлоу—Флигнера. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Для моделирования вероятности наступления исследуемого события (осложненное течение дивертикулярной болезни толстой кишки) без временной структуры применялась модель логистической регрессии [52]. В основе такой модели происходит оценивание коэффициентов $b_0, b_1, b_2, \dots, b_m$ линейной формы:

$$Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_mX_m,$$

в логит-функции:

$$f(Y) = 1/(1-\exp(-Y)),$$

которая показывает вероятность наступления данного события при наборе факторов X_1, X_2, \dots, X_m . Для этих коэффициентов определялась их статистическая значимость (вычисление p-значений для проверки гипотез $H_{j0}: b_j = 0, j = 0, 1, 2, \dots, m$), которая показывала значимость влияния соответствующих факторов на вероятность события.

При этом $\exp\{b_j\}$ определяла отношение шансов (Odds ratio) наступления события при изменении параметра $X_j, j = 1, 2, \dots, m$. К отношениям шансов рассчитывались их 95%-е доверительные интервалы. Отношение шансов для изменения некоторого параметра являлось статистически значимым, если такой доверительный интервал не содержал внутри себя значение равное 1. b – нестандартизированный коэффициент регрессии (вес), SE – стандартная ошибка.

Качество выбранного набора параметров и самой модели оценивалось при помощи ROC-анализа. Эффективность модели классифицировалась в соответствии со значением AUC (площадь под кривой): $AUC \leq 0,5$ – модель не работает; $0,5 < AUC < 0,6$ – модель работает удовлетворительно; $0,6 \leq AUC < 0,8$ – модель работает хорошо; $0,8 \leq AUC \leq 1,0$ – модель работает превосходно.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика исследуемой выборки

Медиана возраста пациентов общей выборки – 63 (54; 75). Медиана возраста женщин в группе – 67,5 (59; 79,8) лет, мужчин – 56 (46; 64) лет (Рисунок 2).

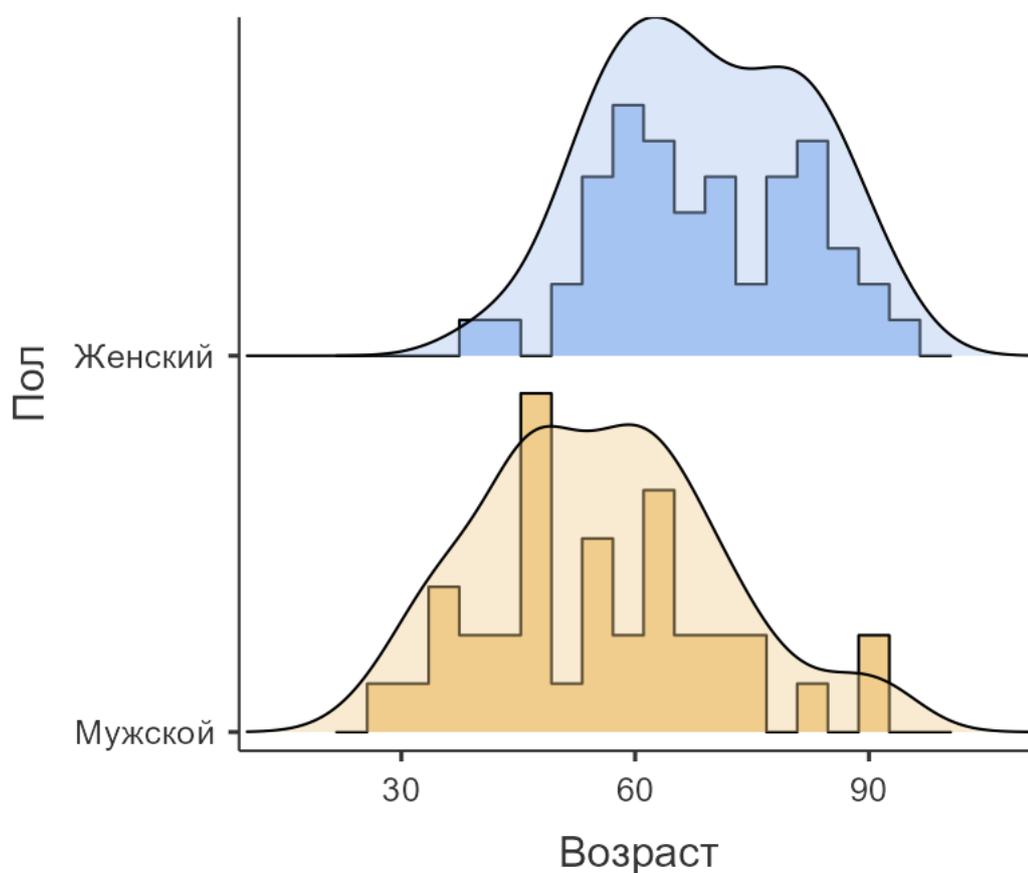


Рисунок 2 – Распределение возраста пациентов по полу (гистограмма)

Распределение пациентов, включенных в исследование, в группах по возрасту представлено в Таблице 1 и на Рисунке 3.

Таблица 1 – Распределение групп по возрасту (в годах)

Группа	Число наблюдений (n)	Ме возраста (L 25%; U 75%)
I (НДБТК)	19	54 (53,5; 62)
II (ОДБТК)	50	63,5 (52,8; 78,5)
III (группа сравнения)	18	71,5 (62,5; 79,8)

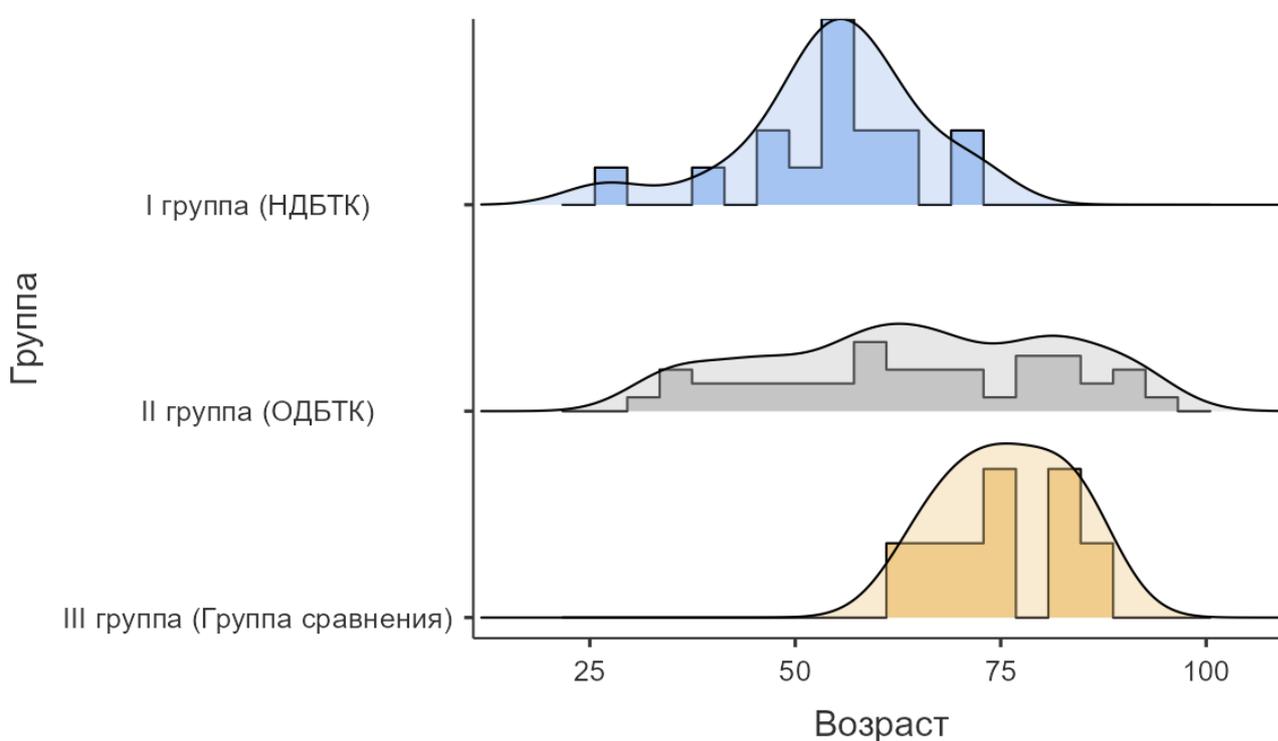


Рисунок 3 – Распределение возраста пациентов в группах (гистограмма)

3.2. Характеристика I группы (пациенты с неосложненным течением дивертикулярной болезни толстой кишки)

I подгруппу (НДБТК) составили женщины (n = 11) и мужчины (n = 8) в возрасте от 27 до 72 лет (Ме – 54 (53,5; 62)). Медиана возраста женщин – 54 (54; 63,5) года, мужчин – 55 (48,5; 60,5) лет (Рисунок 4).

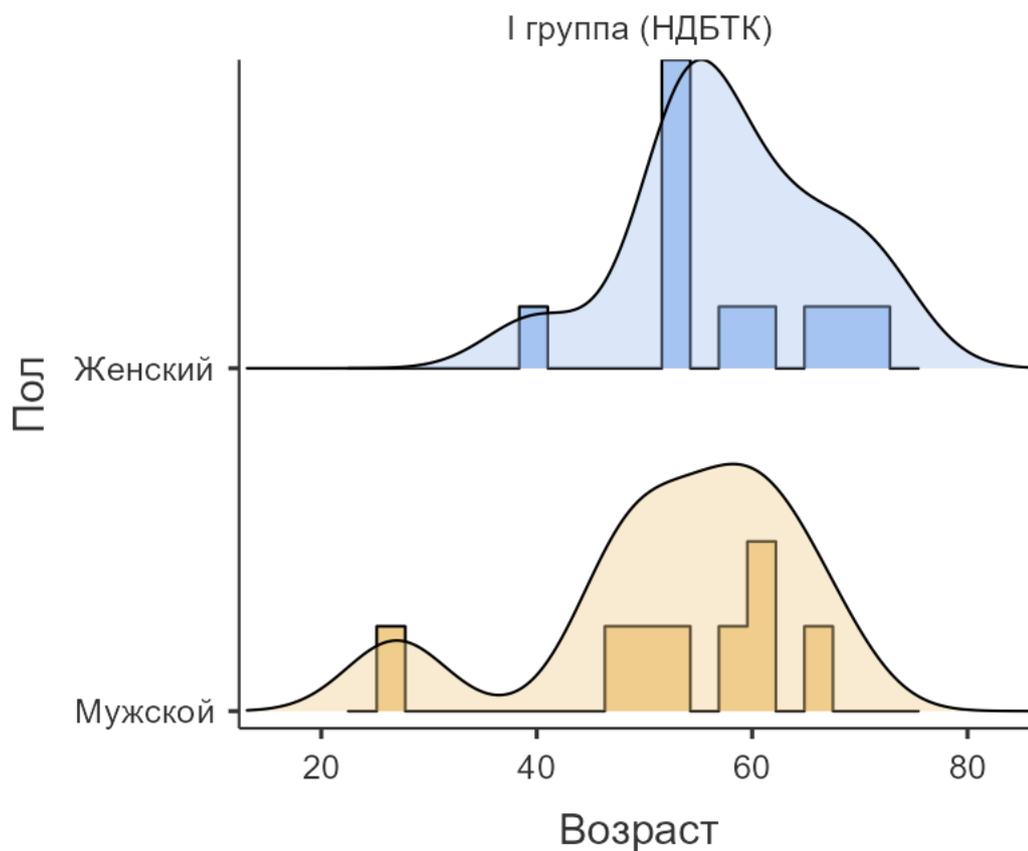


Рисунок 4 – Распределение возраста по полу пациентов в I группе (гистограмма)

Анамнестически у всех пациентов данной группы в течение жизни наблюдались множественные эпизоды дивертикулита, в связи с которыми была проведена консервативная терапия, а позднее, в «холодном» периоде заболевания, была выполнена левосторонняя гемиколэктомия.

При макроскопическом исследовании операционный материал представлял собой резецированный участок толстой кишки длиной от 25 см до 33 см, диаметром от 2 см до 3,5 см. Серозная оболочка кишки гладкая, блестящая, сероватого цвета. Толщина стенки кишки варьировала от 0,2 см до 0,4 см. Слизистая оболочка кишки розовая, влажная, поперечно складчатая. В стенке кишки определялись множественные мешковидные выпячивания (дивертикулы) по брыжеечному и противобрыжеечному краю диаметром от 0,5 см до 1,2 см, толщина стенки дивертикулов варьировала от 0,1 см до 0,3 см.

При сравнении возраста мужчин и женщин с неосложненным течением дивертикулярной болезни с помощью непараметрического U-критерия Манна—Уитни статистически значимые различия не выявлены ($U = 32,5$; $p = 0,359$; Рисунок 5).

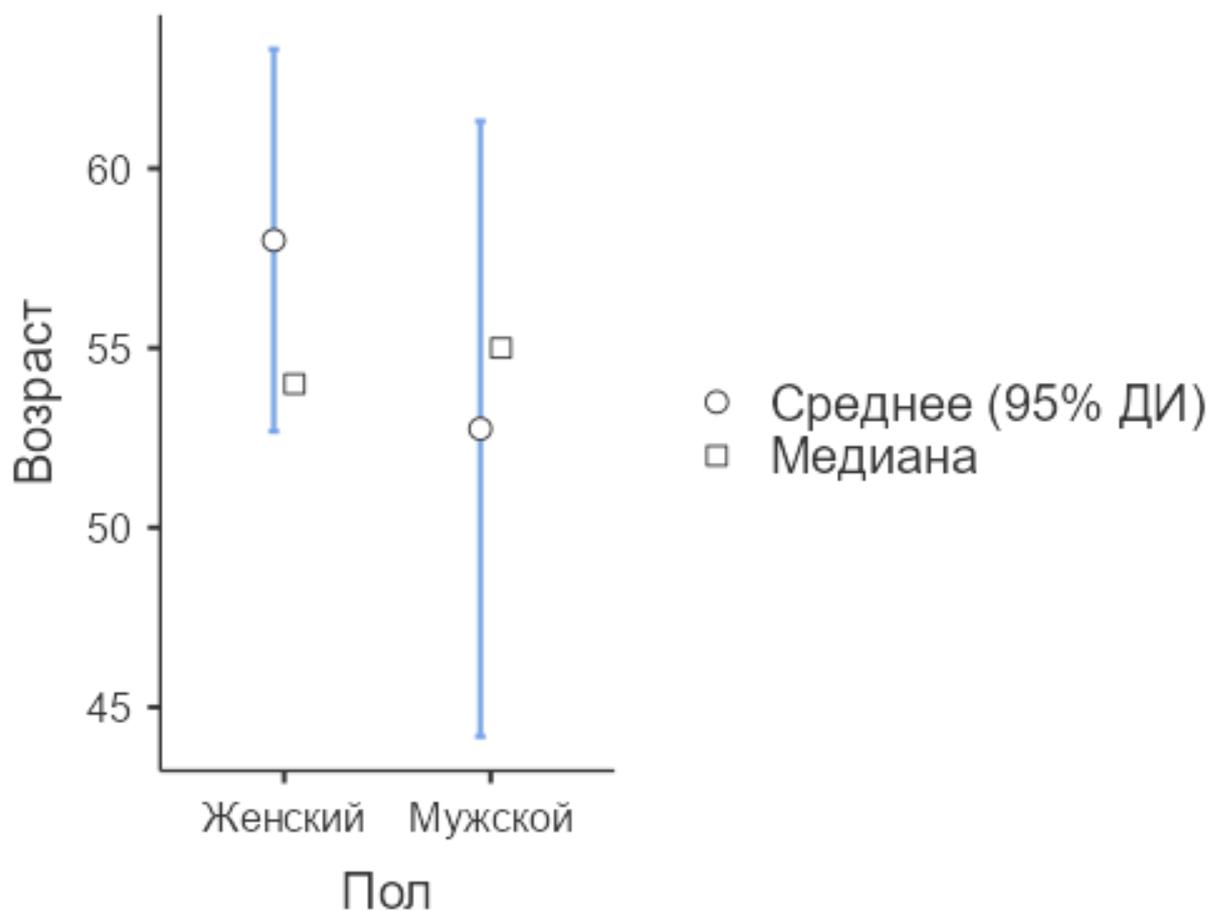


Рисунок 5 – Распределение возраста по полу пациентов в I группе

3.3. Характеристика II группы (пациенты с осложненным течением дивертикулярной болезни толстой кишки)

II подгруппу (ОДБТК) составили женщины ($n = 31$) и мужчины ($n = 19$) в возрасте от 33 до 94 лет (Me – 63,5 (52,8; 78,5)). Медиана возраста женщин – 70 (60; 82) года, мужчин – 47 (39,5; 61) лет (Рисунок 6).

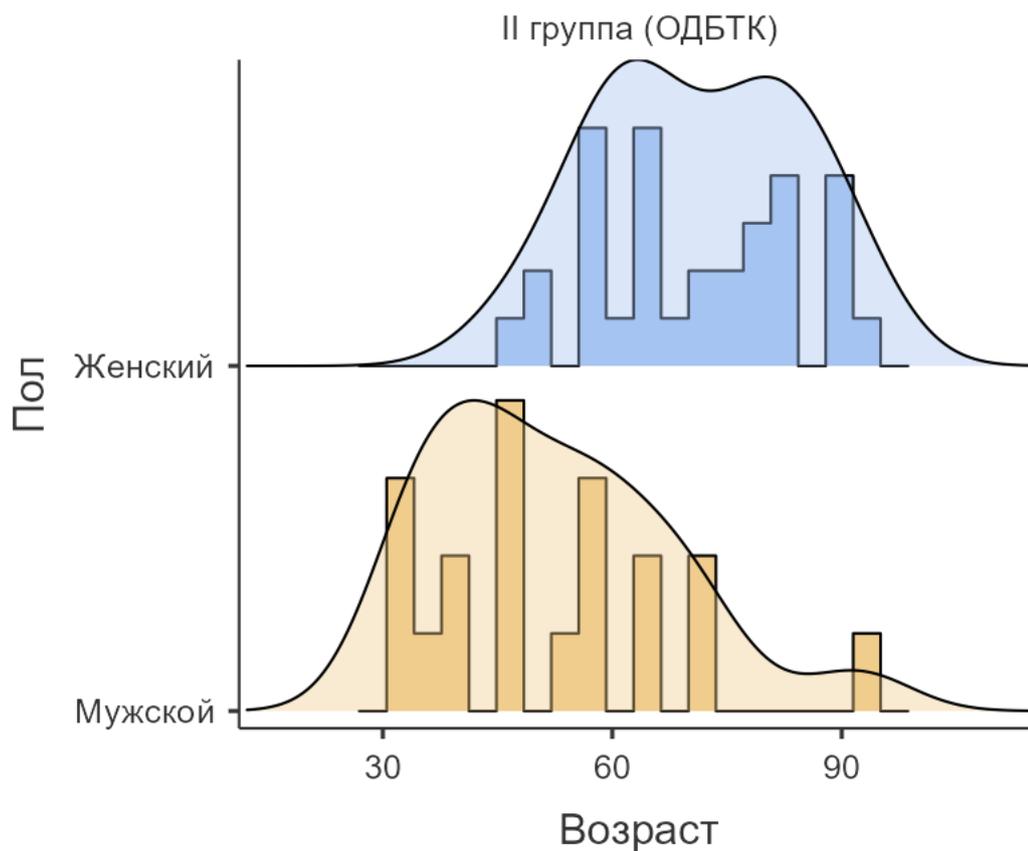


Рисунок 6 – Распределение возраста по полу пациентов во II группе (гистограмма)

Все пациенты группы перенесли левостороннюю гемиколэктомию по поводу первого в жизни эпизода дивертикулярной болезни с развитием осложненного течения (из них с острым дивертикулитом и развитием местного перитонита 9 пациентов, с перфорацией стенки дивертикула – 19, с абсцедированием – 22).

При макроскопическом исследовании операционный материал представлял собой резецированный участок толстой кишки длиной от 23 см до 34 см, диаметром от 2 см до 5,5 см. Серозная оболочка тусклая, с очаговыми темно-красными кровоизлияниями и наложениями желтовато-серых пленок фибрина. Толщина стенки кишки варьировала от 0,2 см до 0,4 см. Слизистая оболочка кишки розовая влажная поперечно складчатая, на единичных участках с очаговыми кровоизлияниями. В стенке кишки определялись множественные мешковидные выпячивания (дивертикулы) по брыжеечному и противобрыжеечному краю диаметром от 0,5 см до 1,2 см, толщина стенки дивертикулов варьировала от 0,1 см

до 0,3 см. В данной группе дивертикулы с развившимися осложнениями в виде абсцедирования, перфорации и перитонита всегда располагались на брыжеечном крае кишки с вовлечением в воспалительный процесс параколической жировой клетчатки.

При сравнении возраста мужчин и женщин с осложненным течением дивертикулярной болезни с помощью непараметрического U-критерия Манна—Уитни были выявлены статистически значимые различия: у женщин осложненное течение дивертикулярной болезни встречается в более позднем возрасте, чем у мужчин ($U = 103$; $p < 0,001$; Рисунок 7).

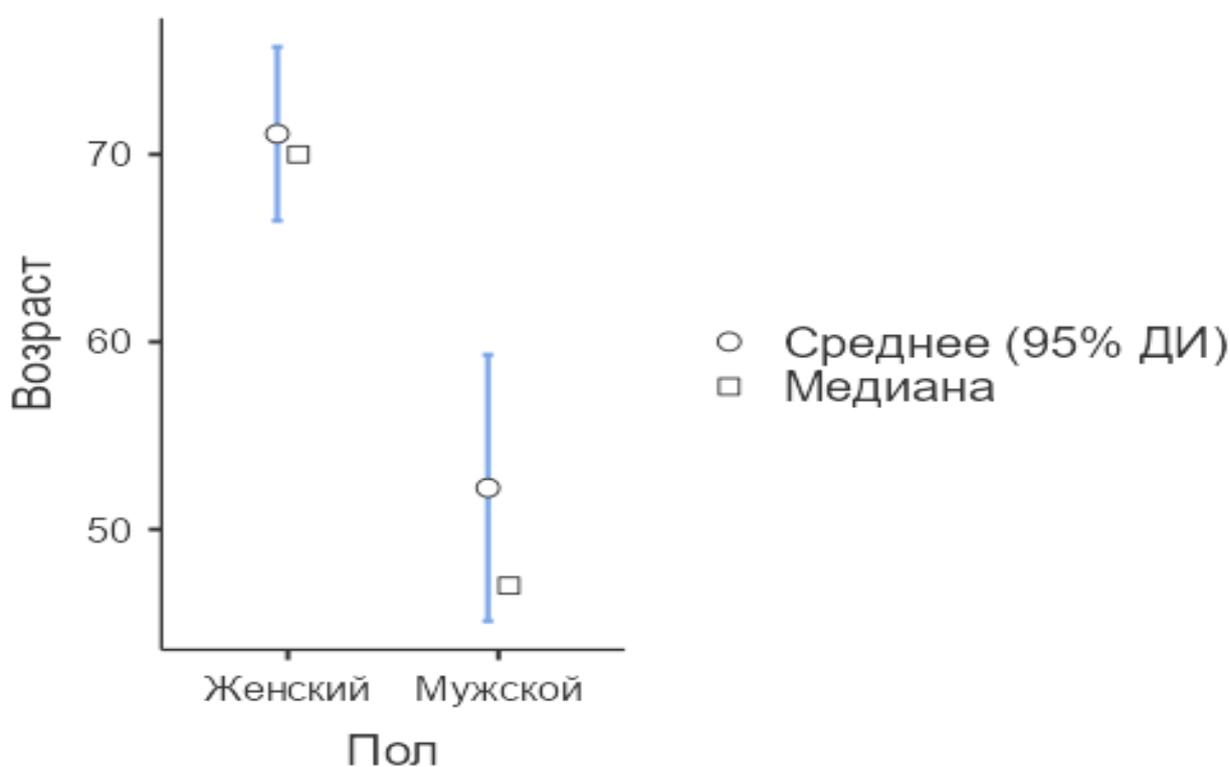


Рисунок 7 – Распределение возраста по полу пациентов во II группе

При сравнении возраста мужчин и женщин между I и II группой с помощью непараметрического U-критерия Манна—Уитни были выявлены статистически значимые различия (Рисунок 8): женщины в группе осложненного течения дивертикулярной болезни (II группа) значительно старше женщин в группе неосложненного течения заболевания (I группа; $U = 52,0$; $p = 0,012$; Рисунок 9).

Различий в возрасте мужчин в сравниваемых группах выявлено не было ($U = 53,0$; $p = 0,867$; Рисунок 10).

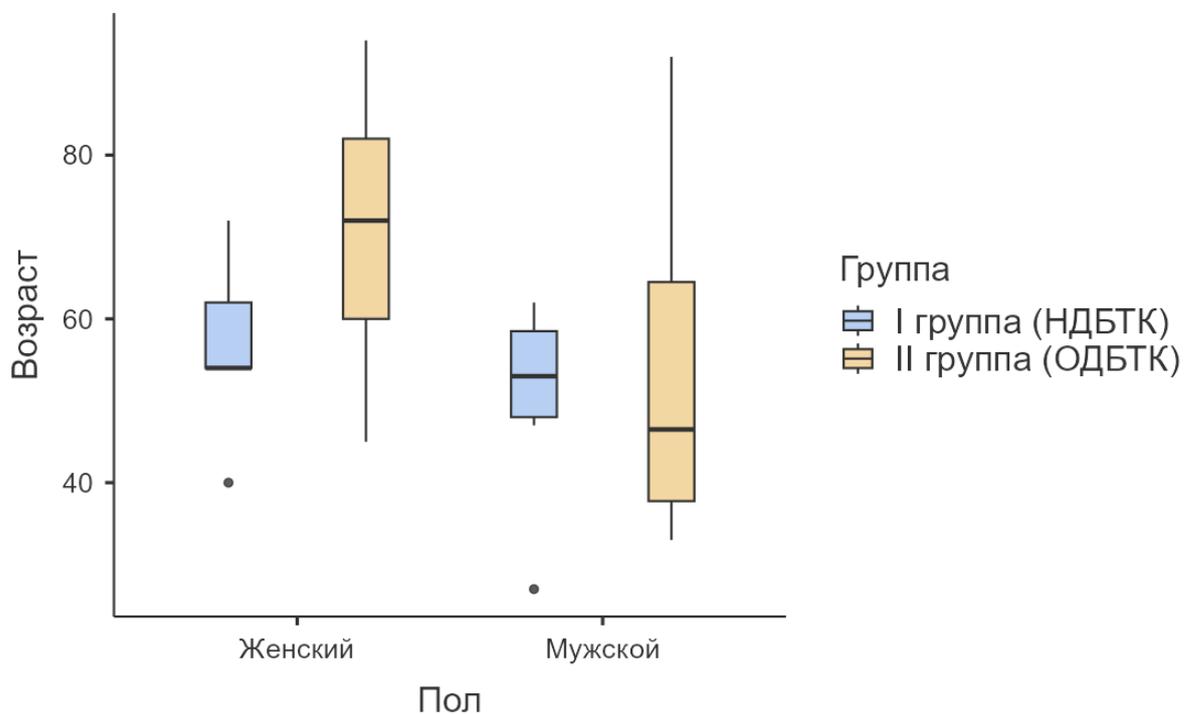


Рисунок 8 – Распределение возраста по полу в I и II группах (коробчатый график)

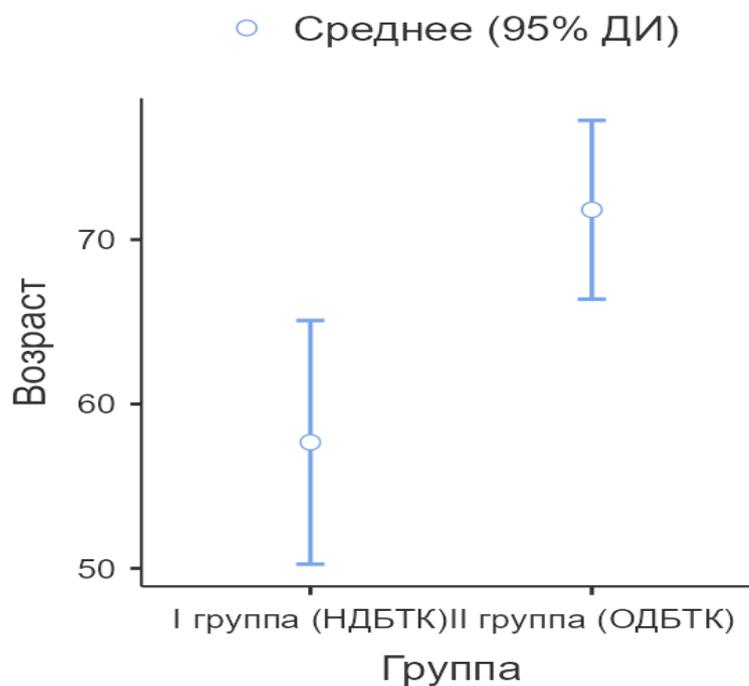


Рисунок 9 – Распределение возраста женщин в I (НДБТК) и II (ОДБТК) группах

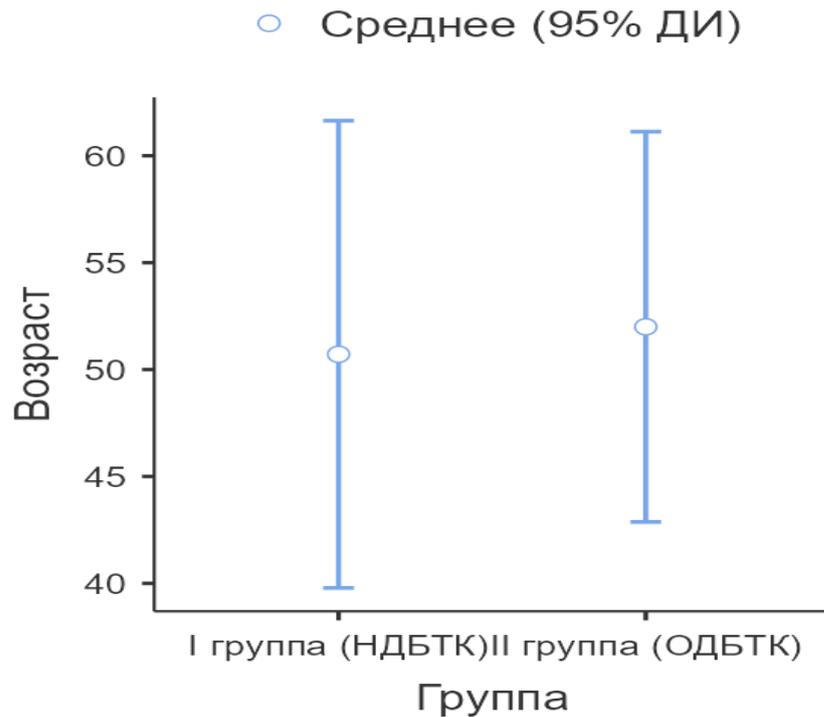


Рисунок 10 – Распределение возраста мужчин в I (НДБТК) и II (ОДБТК) группах

3.4. Характеристика III группы (группа сравнения)

III группу (группу сравнения) составили женщины ($n = 8$) и мужчины ($n = 10$) в возрасте от 45 до 89 лет (Me – 71,5 (62,5; 79,8)). Медиана возраста женщин – 75,5 (71; 82,5) года, мужчин – 63 (52,3; 74) лет (Рисунок 11).

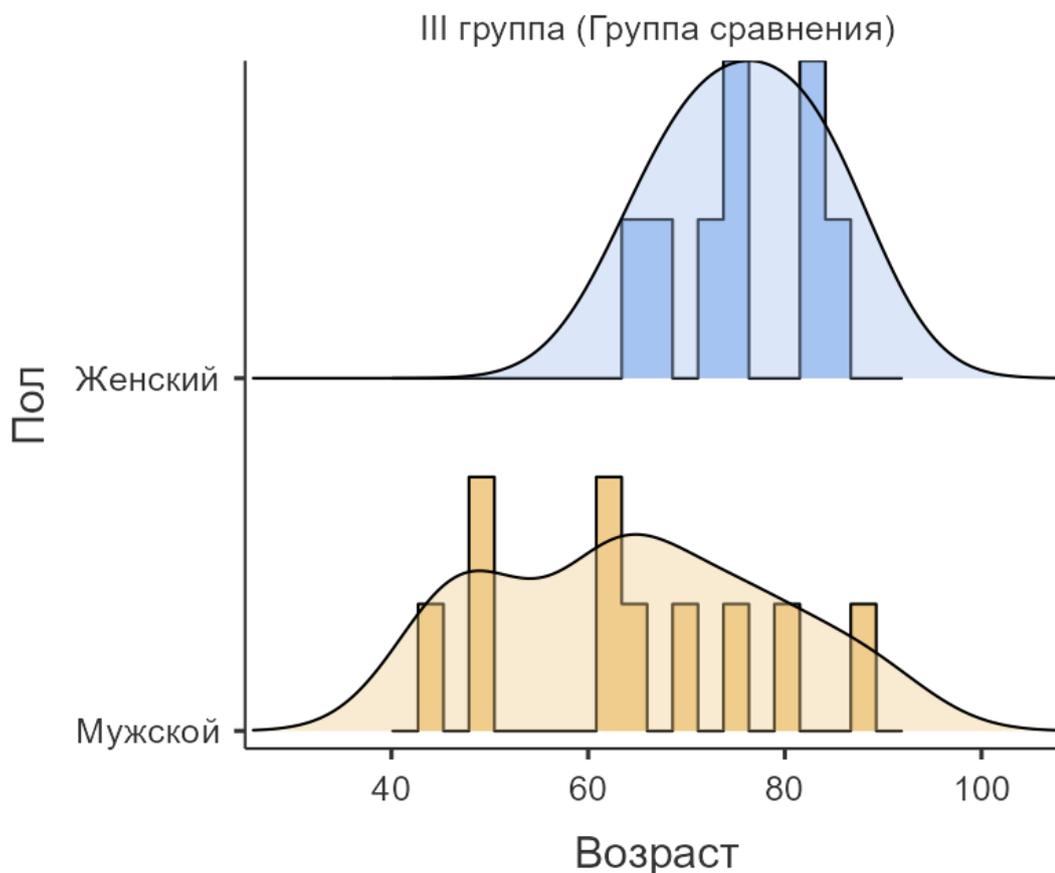


Рисунок 11 – Распределение возраста по полу пациентов в III группе (гистограмма)

Все пациенты III группы перенесли левостороннюю гемиколэктомию в связи с раком сигмовидной кишки pT2-3N0M0.

При макроскопическом исследовании операционный материал представлял собой резецированный участок толстой кишки длиной от 29 см до 42 см, диаметром от 2 см до 3 см. Серозная оболочка кишки гладкая блестящая, сероватого цвета. Толщина стенки кишки варьировала от 0,1 см до 0,2 см. Слизистая оболочка кишки розовая, влажная, поперечно складчатая. На расстоянии от 25 см до 42 см от проксимального края резекции в слизистой оболочке определялось полиповидное образование с бугристой сероватой поверхностью. На разрезе опухоль располагается в пределах мышечной оболочки сигмовидной кишки и не прорастает всю стенку кишки.

При сравнении возраста мужчин и женщин с неосложненным течением дивертикулярной болезни с помощью непараметрического U-критерия Манна—Уитни статистически значимые различия не выявлены ($U = 18,5$; $p = 0,062$; Рисунок 12).

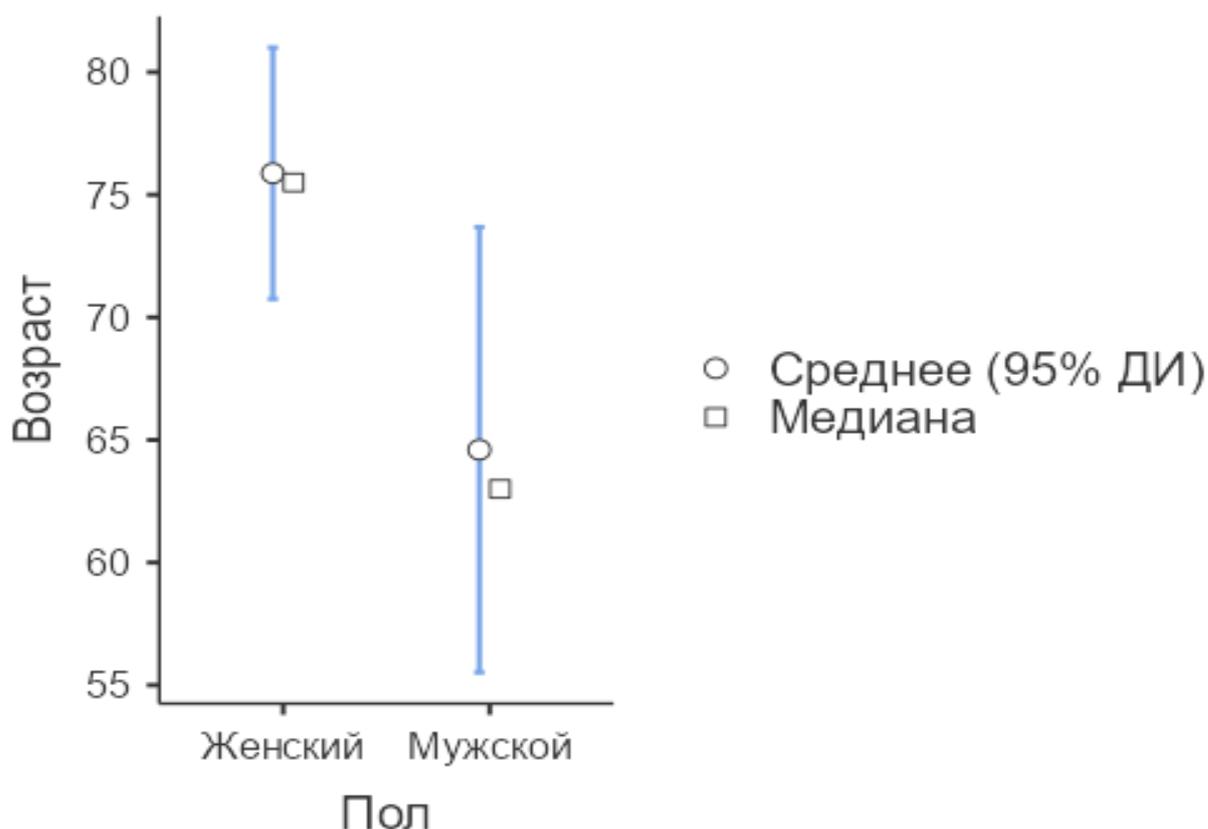


Рисунок 12 – Распределение возраста по полу пациентов в III группе (группа сравнения)

3.5. Патоморфологическое, морфометрическое и электронно-микроскопическое исследование мышечной ткани стенки толстой кишки

При патоморфологическом исследовании мышечной пластинки слизистой оболочки толстой кишки при окраске гематоксилином и эозином было выявлено, что для НДБТ и ОДБТК характерно разрастание плотной волокнистой соединительной ткани между пучками гладкомышечных клеток в меньшей степени для НДБТК (Рисунок 13, А), в большей степени для ОДБТК (Рисунок 14, А). В

группе сравнения мышечная пластинка слизистой оболочки была представлена пучками гладкомышечных клеток с наличием минимального количества плотной волокнистой соединительной ткани (Рисунок 15, А).

При морфометрическом анализе мышечной пластинки слизистой оболочки толстой кишки была подсчитана площадь, занимаемая соединительной тканью и выражена в процентах [10].

В I группе (неосложненное течение) процент площади, занимаемой волокнами соединительной ткани в мышечной пластинке слизистой оболочки толстой кишки, варьировал от 17% до 27,1% (Рисунок 13, Б; Рисунок 16; Рисунок 17), в среднем – $21,4\% \pm 4,16\%$, медиана – $20,8\%$ ($17,9\%$; $24,4\%$), мода – $17,0\%$.

У II группы (осложненное течение дивертикулярной болезни) этот показатель составил от 61,2% до 80,1% (Рисунок 14, Б; Рисунок 16; Рисунок 17), в среднем – $70,6\% \pm 7,38\%$, медиана – $70,4\%$ ($64,4\%$; $76,7\%$), мода – $61,2\%$.

В III группе (группа сравнения) значения процента площади, занимаемой волокнами соединительной ткани, находились в пределах от 2,89% до 4,68% (Рисунок 15, Б; Рисунок 16; Рисунок 17), в среднем – $3,52\% \pm 0,66\%$, медиана – $3,33\%$ ($3,0\%$; $3,85\%$), мода – $2,89\%$.

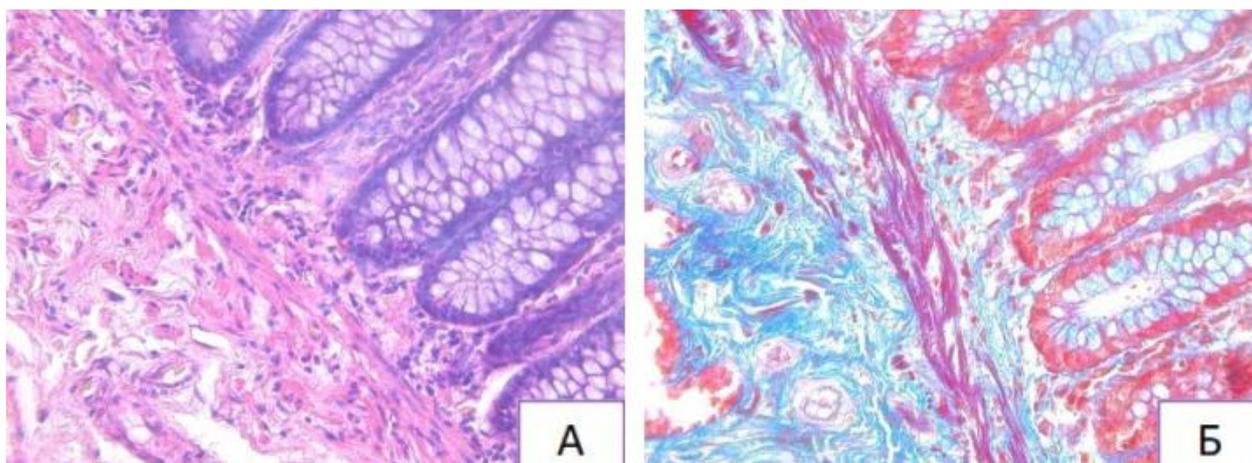


Рисунок 13 – Умеренное разрастание волокон соединительной ткани в мышечной пластинке слизистой оболочки толстой кишки в I группе: А – окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$; Б – окраска по Маллори, увеличение $\times 400$

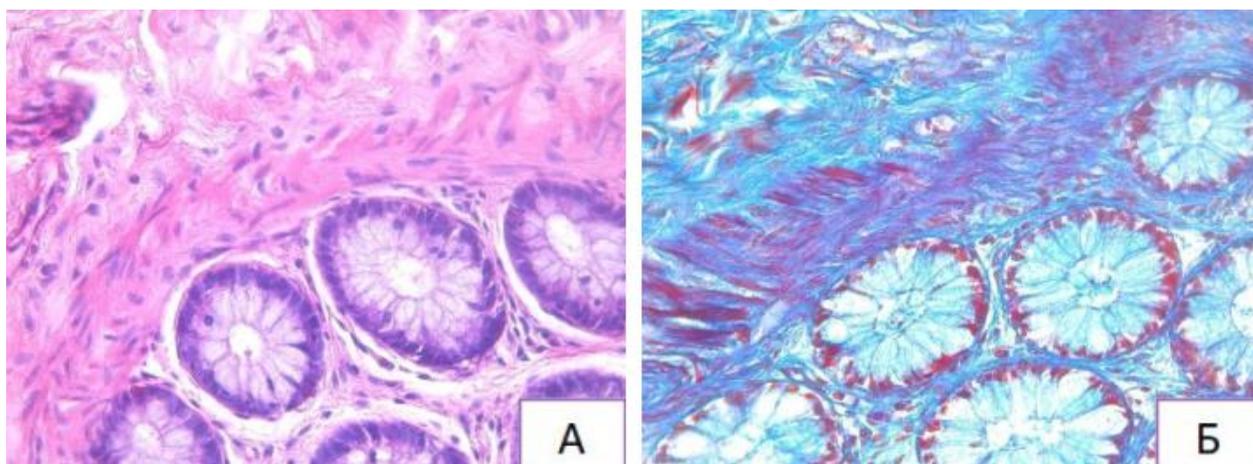


Рисунок 14 – Выраженное разрастание волокон соединительной ткани в мышечной пластинке слизистой оболочки толстой кишки во II группе: А – окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$; Б – окраска по Маллори, увеличение $\times 400$

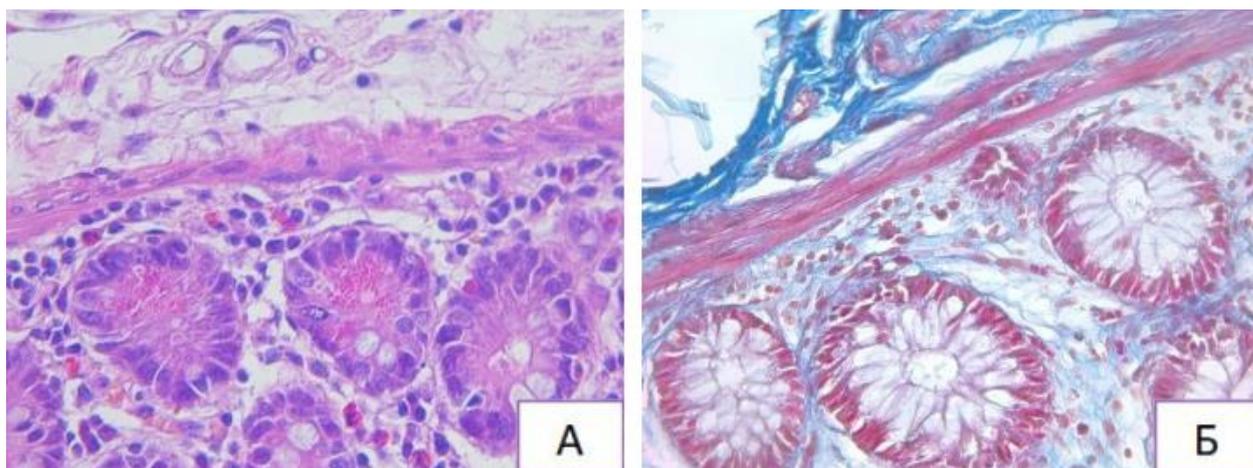


Рисунок 15 – Минимальное количество волокон соединительной ткани в мышечной пластинке слизистой оболочки толстой кишки в III группе: А – окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$; Б – окраска по Маллори, увеличение $\times 400$

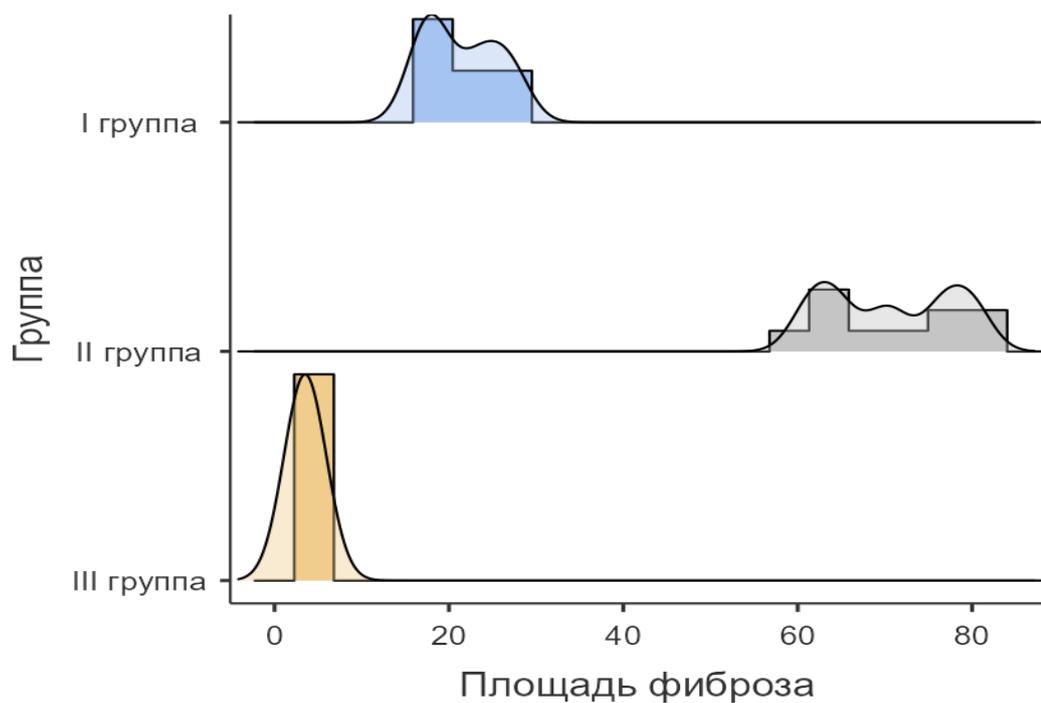


Рисунок 16 – Процент площади, занимаемый соединительной тканью в мышечной пластинке слизистой оболочки толстой кишки, в сравниваемых группах (гистограмма)

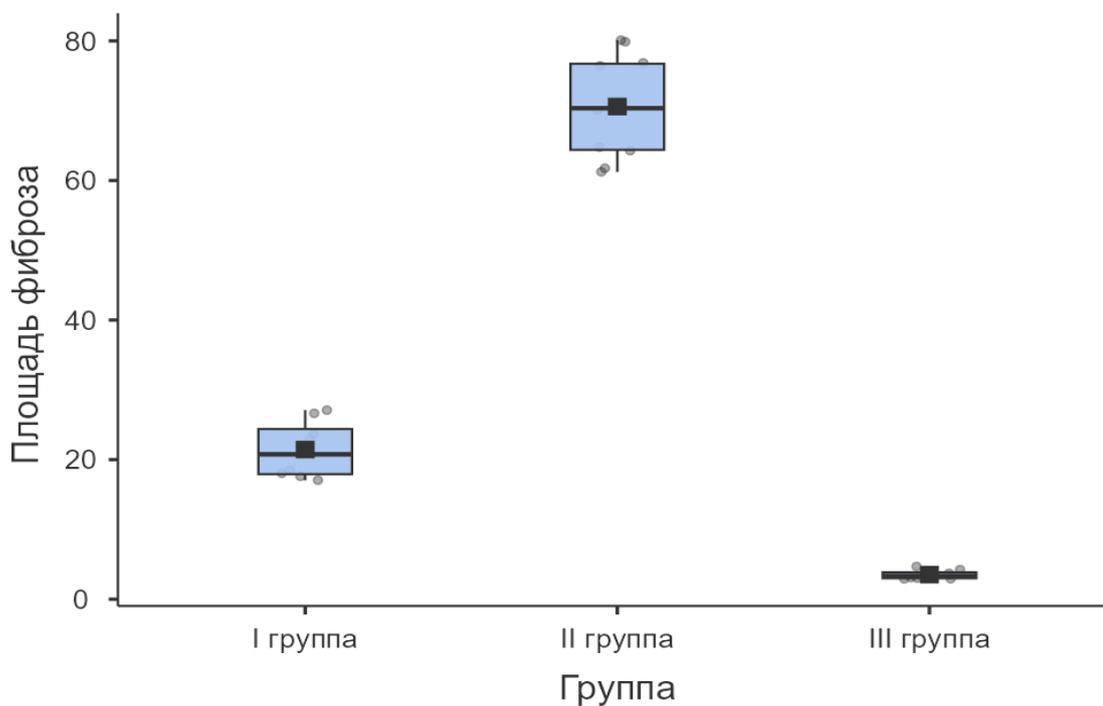


Рисунок 17 – Процент площади, занимаемый соединительной тканью в мышечной пластинке слизистой оболочки толстой кишки, в сравниваемых группах (коробчатая диаграмма)

При патоморфологическом исследовании мышечной оболочки толстой кишки при окраске гематоксилином и эозином была сохранена тенденция к увеличению количества соединительной ткани в ряду «III группа – I группа – II группа». В III группе было выявлено наименьшее количество волокон соединительной ткани между пучками гладкомышечных клеток (Рисунок 20, А). В I группе было отмечено умеренное разрастание волокон соединительной ткани между пучками гладкомышечных клеток (Рисунок 18, А), во II группе – выраженное разрастание (Рисунок 19, А).

При морфометрическом анализе мышечной оболочке толстой кишки была подсчитана площадь, занимаемая соединительной тканью и выражена в процентах от площади поля зрения.

В I группе (НДБТК) процент площади, занимаемой волокнами соединительной ткани в мышечной оболочке толстой кишки, составлял от 1,50% до 11,20% (Рисунок 18, А; Рисунок 21; Рисунок 22), в среднем – $5,10\% \pm 3,44\%$, медиана – 3,57% (2,68%; 6,60%), мода – 1,50%.

У II группы (ОДБТК) данный показатель составлял от 5,99% до 25,50% (Рисунок 19, А; Рисунок 21; Рисунок 22), в среднем – $14,10\% \pm 5,03\%$, медиана – 15,20% (10,40%; 16,50%), мода – 7,84%.

В III группе (группа сравнения) значения процента площади, занимаемой волокнами соединительной ткани, варьировали от 0,20% до 0,52% (Рисунок 20, А; Рисунок 21; Рисунок 22), в среднем – $0,36\% \pm 0,10\%$, медиана – 0,38% (0,29%; 0,43%), мода – 2,00%.

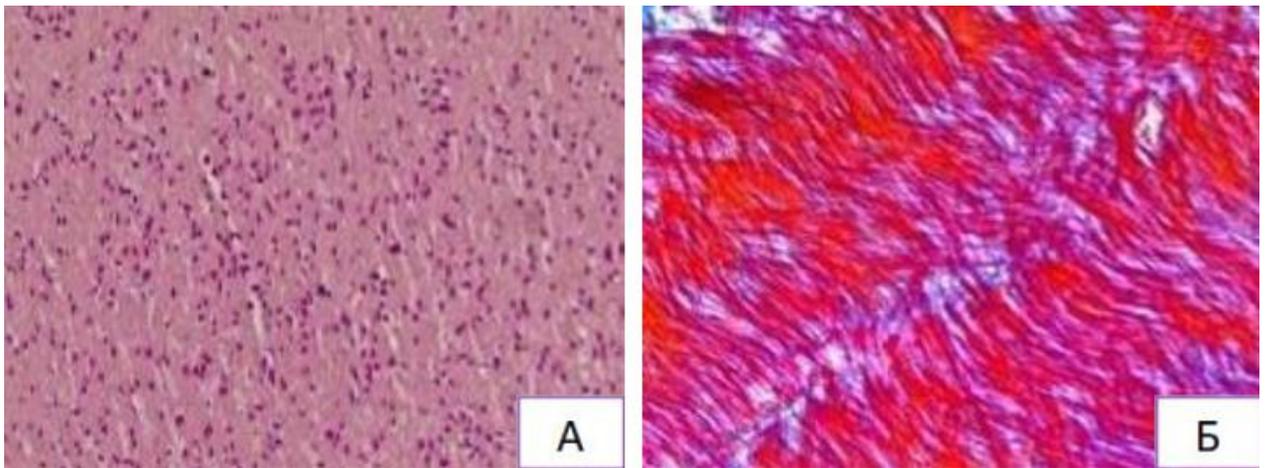


Рисунок 18 – Умеренное разрастание волокон соединительной ткани в мышечной оболочке толстой кишки в I группе: А – окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$; Б – окраска по Маллори, увеличение $\times 400$

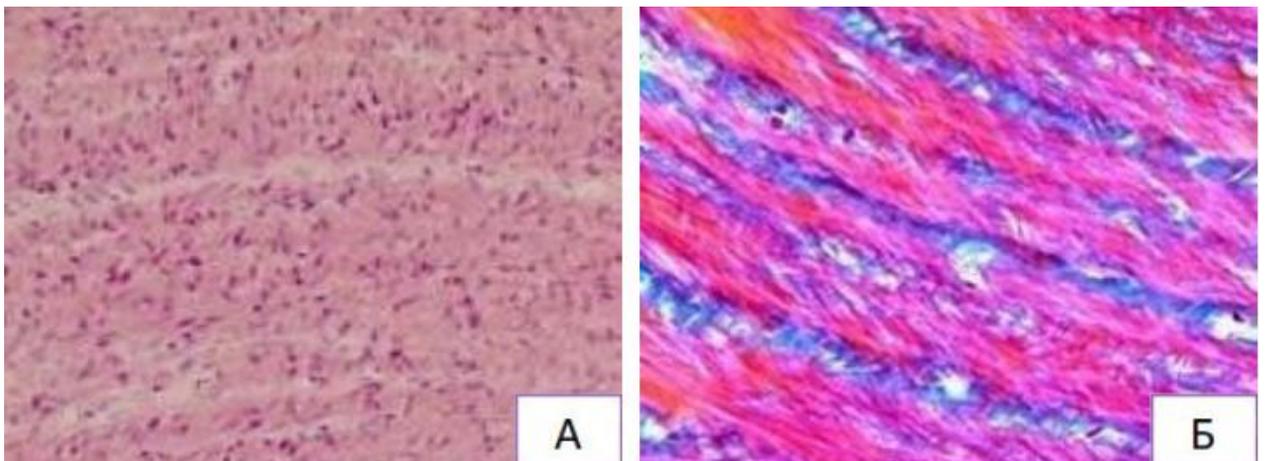


Рисунок 19 – Выраженное разрастание волокон соединительной ткани в мышечной оболочке толстой кишки во II группе: А – окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$; Б – окраска по Маллори, увеличение $\times 400$

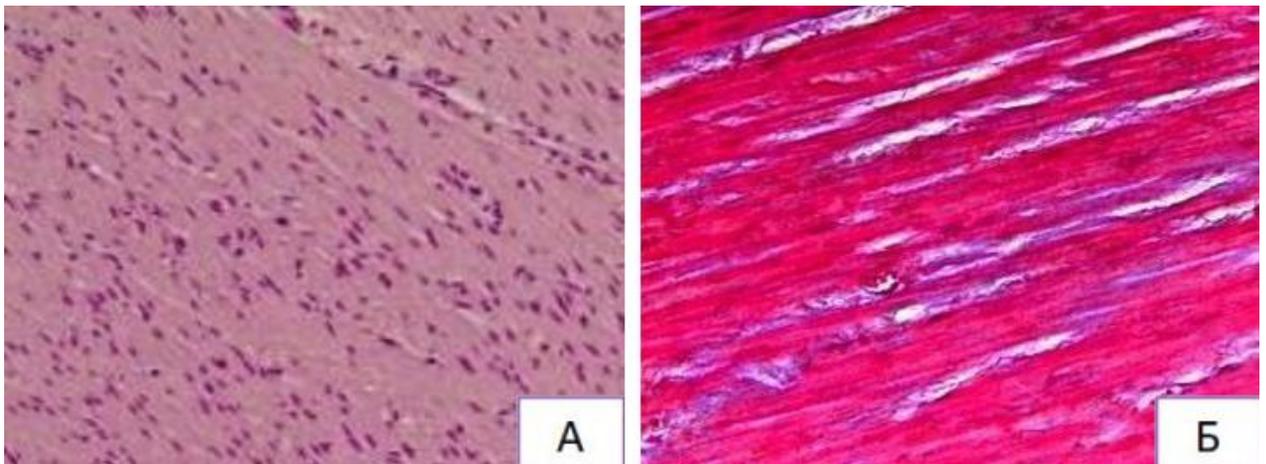


Рисунок 20 – Минимальное количество волокон соединительной ткани в мышечной оболочке толстой кишки в III группе: А – окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$; Б – окраска по Маллори, увеличение $\times 400$

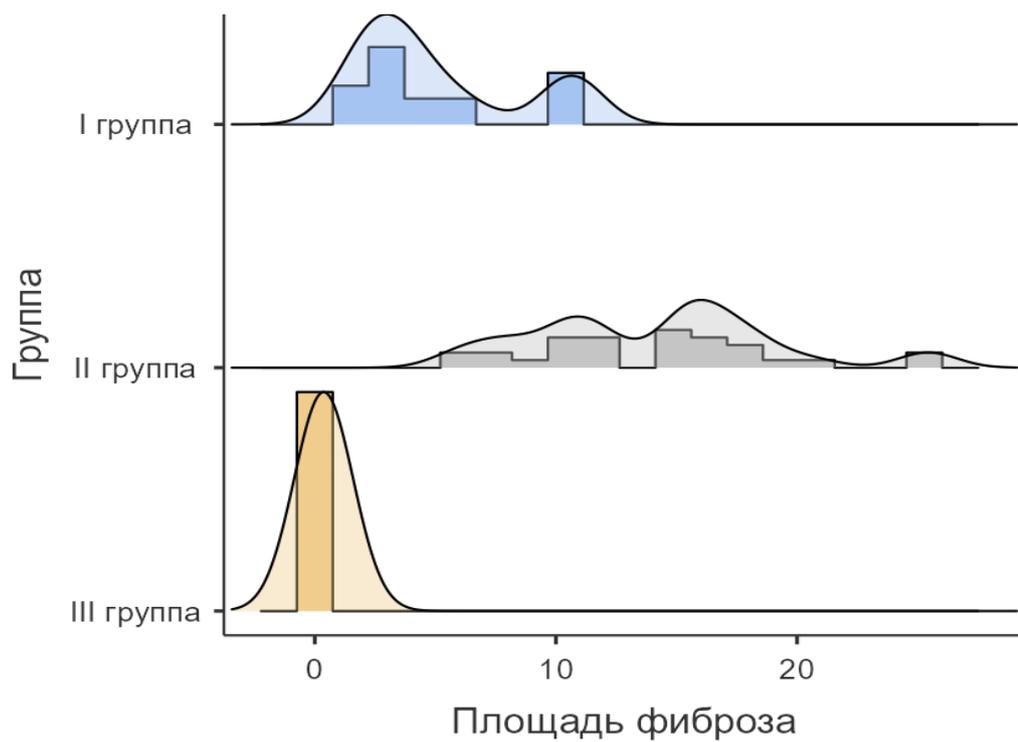


Рисунок 21 – Процент площади, занимаемый соединительной тканью в мышечной оболочке толстой кишки, в сравниваемых группах (гистограмма)

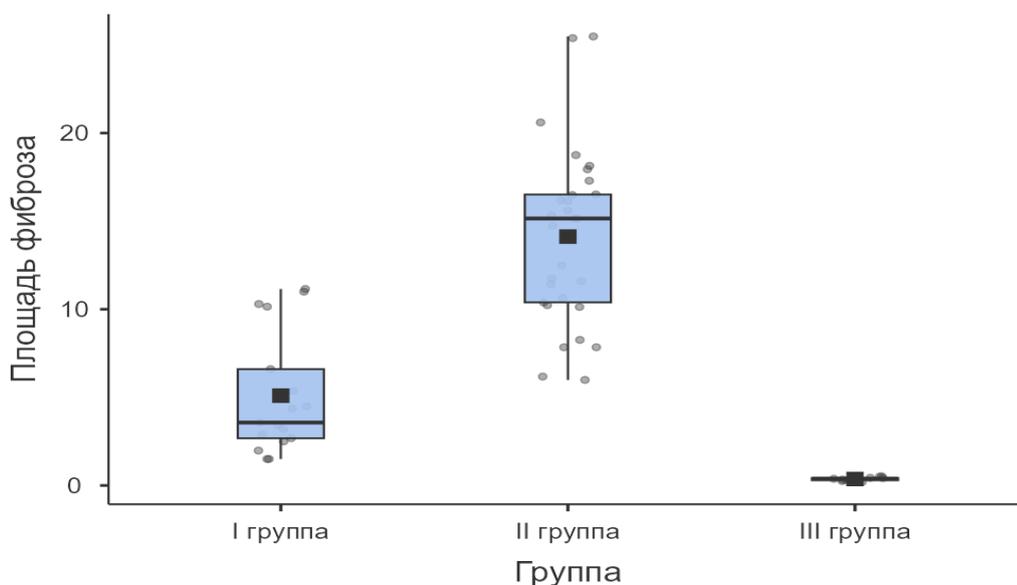


Рисунок 22 – Процент площади, занимаемый соединительной тканью в мышечной оболочке толстой кишки, в сравниваемых группах (коробчатая диаграмма)

Для определения значимости различий процента площади, занимаемой волокнами соединительной ткани в исследуемых группах, был использован Н-критерий Краскела—Уоллиса и было продемонстрировано значимое различие между сравниваемыми группами для мышечной пластинки слизистой оболочки ($\chi^2 = 22,2$; $\varepsilon^2 = 0,886$; $p < 0,001$) и для мышечной оболочки толстой кишки ($\chi^2 = 41,6$; $\varepsilon^2 = 0,743$; $p < 0,001$).

Далее были проведены апостериорные попарные сравнения методом (тестом) Двасса—Стила—Кричлоу—Флигнера (DSCF) для мышечной пластинки слизистой оболочки толстой кишки, при которых были выявлены статистически значимые различия между I и II группами ($Me_I = 20,8\%$; $Me_{II} = 70,4\%$; $W = 5,03$; $p = 0,001$), между I и III группами ($Me_I = 20,8\%$; $Me_{III} = 3,33\%$; $W = -4,75$; $p = 0,002$), между II и III группами ($Me_{II} = 70,4\%$; $Me_{III} = 3,33\%$; $W = -5,03$; $p = 0,001$). Для мышечной оболочки толстой кишки: между I и II группами ($Me_I = 3,57\%$; $Me_{II} = 15,20\%$; $W = 6,87$; $p < 0,001$), между I и III группами ($Me_I = 3,57\%$; $Me_{III} = 0,38\%$; $W = -6,22$; $p < 0,001$), между II и III группами ($Me_{II} = 15,20\%$; $Me_{III} = 0,38\%$; $W = -6,83$; $p < 0,001$).

Статистически значимые различия между всеми сравниваемыми группами представлены в Таблице 2 и Таблице 3.

Таблица 2 – Попарные сравнения процента площади занимаемой соединительной тканью в мышечной пластинке слизистой оболочки толстой кишки

Попарное сравнение групп	W-критерий Вилкоксона	р-уровень значимости
I и II	5,03	0,001
I и III	-4,75	0,002
II и III	-5,03	0,001

Таблица 3 – Попарные сравнения процента площади занимаемой соединительной тканью в мышечной оболочке толстой кишки

Попарное сравнение групп	W-критерий Вилкоксона	р-уровень значимости
I и II	6,87	<0,001
I и III	-6,22	<0,001
II и III	-6,83	<0,001

Дополнительно, кроме патоморфологических и морфометрических различий между исследуемыми группами, были выявлены различия в ультраструктурных характеристиках мышечной ткани в I и II группах.

При анализе полученных данных трансмиссионной электронной микроскопии выявлено, что в I группе (НДБТК) в мышечной оболочке толстой кишки гладкомышечные клетки (ГМК) как продольного (Рисунок 23, А), так и поперечного слоя (Рисунок 23, Б) при сохранении нормальных размеров (толщина около 8 мкм) имели извитую поверхность, наблюдалось нарушение их продольной и взаимной ориентации.

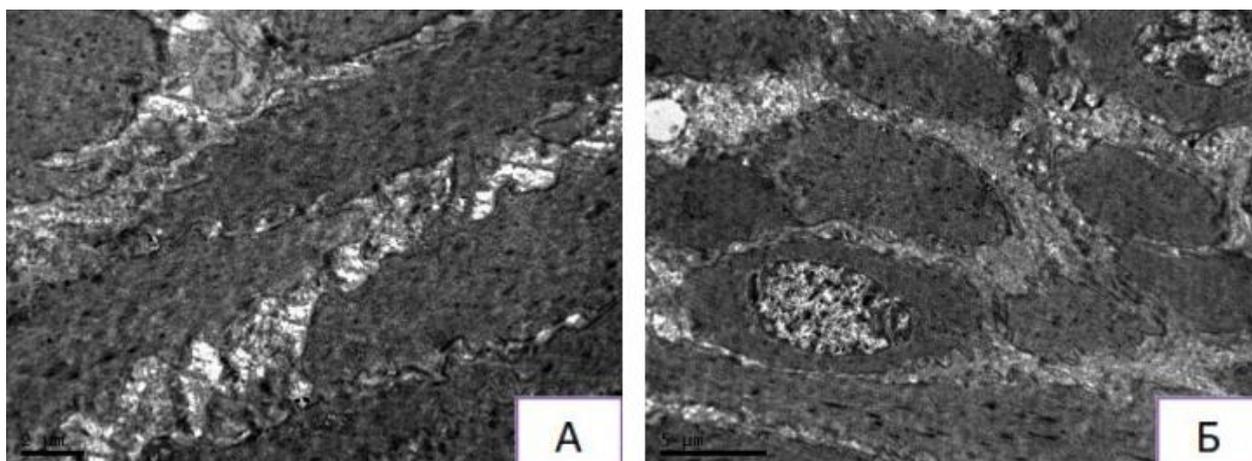


Рисунок 23 – Извитая поверхность и нарушение взаимной ориентации гладких мышечных клеток мышечной оболочки толстой кишки в I группе.

Трансмиссионная электронная микроскопия; А – увеличение $\times 10\,000$; Б – увеличение $\times 8000$

В ряде случаев наблюдалось частичное либо полное разрушение щелевидных контактов. В отдельных ГМК отмечались глыбчатая конденсация маргинально расположенного ядерного хроматина, деформация и фрагментация ядер, изменение структуры митохондрий, проявляющееся в виде их набухания, просветления матрикса и частичной дезорганизации крист (Рисунок 24).

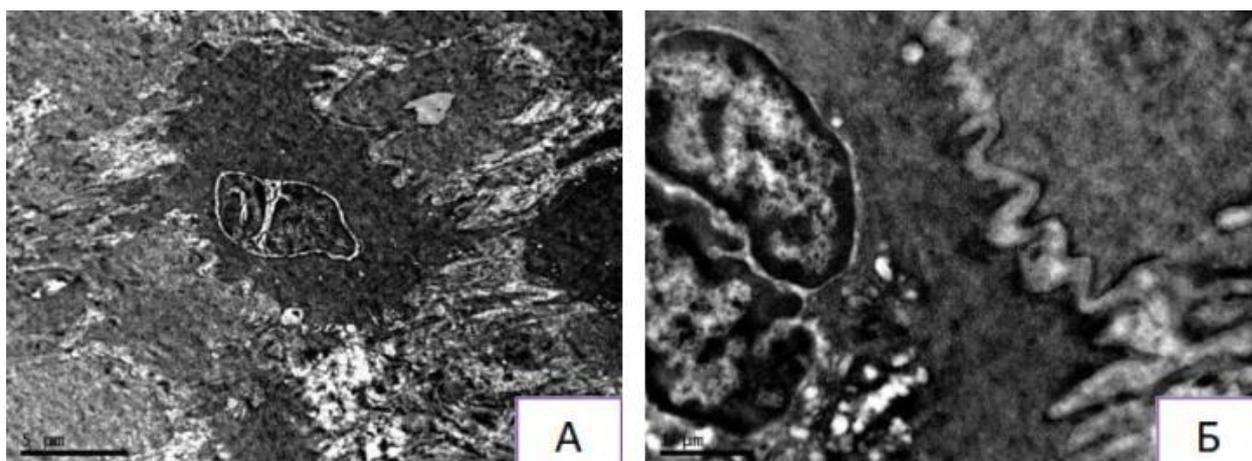


Рисунок 24 – Нарушение щелевидных контактов гладких мышечных клеток мышечной оболочки толстой кишки в I группе. Трансмиссионная электронная микроскопия; А – увеличение $\times 8000$; Б – увеличение $\times 14\,000$

Наблюдался значительный отек перимизия и эндомизия, при этом в обеих упомянутых соединительнотканых оболочках отмечено разрастание эластических волокон (гиперэластоз) (Рисунок 25).

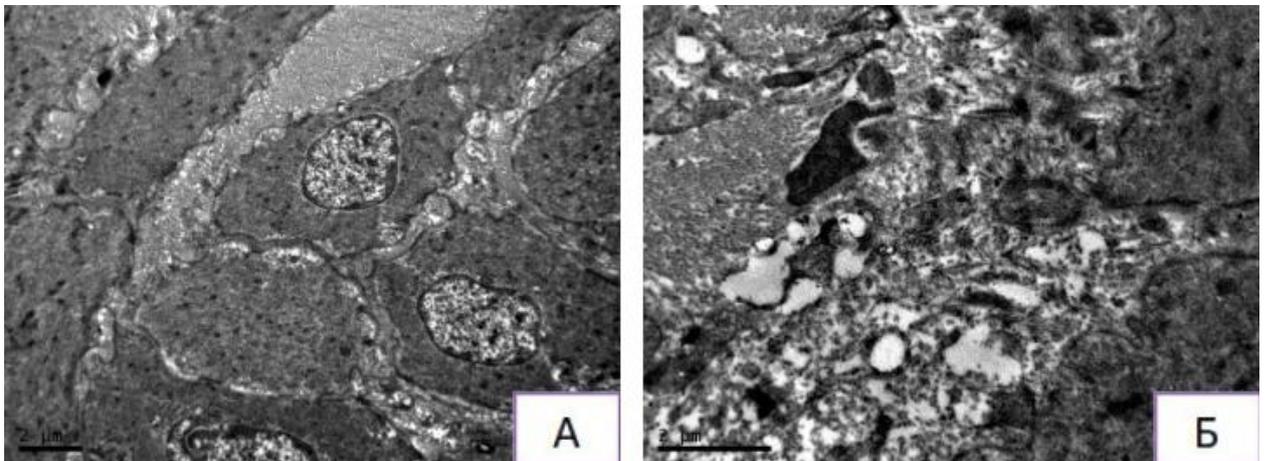


Рисунок 25 – Перимеллюлярный отек и гиперэластоз мышечной оболочки толстой кишки с неосложненным течением дивертикулярной болезни толстой кишки.

Трансмиссионная электронная микроскопия; А – увеличение $\times 10\,000$, Б – увеличение $\times 14\,000$

В ряде участков образцов выявлены выраженная некротическая деконструкция миофибрилл ГМК, обширный периваскулярный отек, присутствие лимфоцитарного инфильтрата, единичных активных фибробластов. В сосудах отмечалось умеренное увеличение толщины эндотелиоцитов (Рисунок 26).

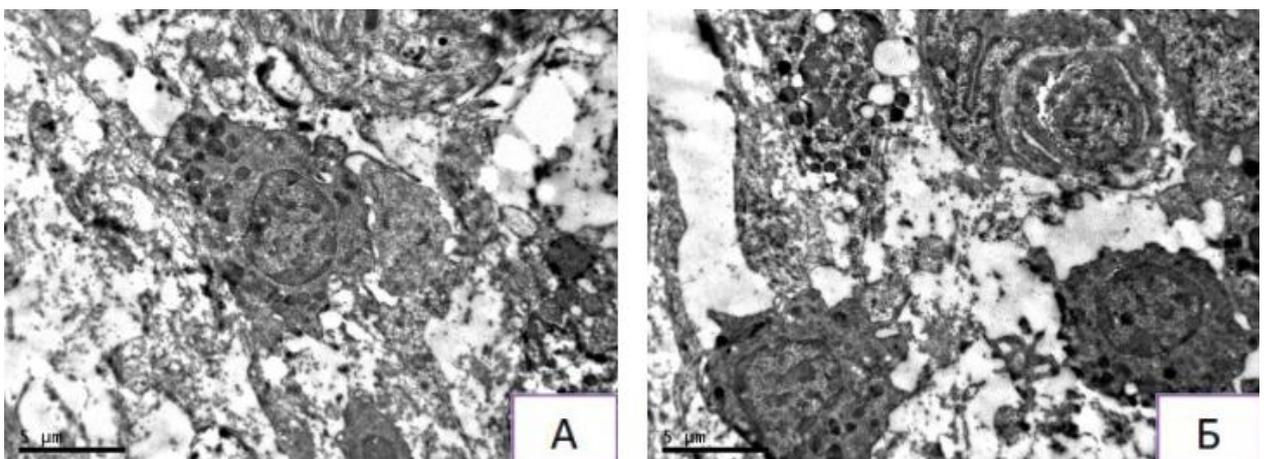


Рисунок 26 – Некротические изменения в участке мышечной оболочки толстой кишки с неосложненным течением дивертикулярной болезни толстой кишки.

Трансмиссионная электронная микроскопия; А, Б – увеличение $\times 10\,000$

Во II группе (ОДБТК) в образцах мышечной оболочки толстой кишки пациентов морфологическая картина несколько отличалась. При сохраненной структуре и ориентации ГМК, неизменном строении ядер, отсутствии признаков отека наблюдалось разрастание соединительной ткани в перимизии и эндомизии (Рисунок 27).

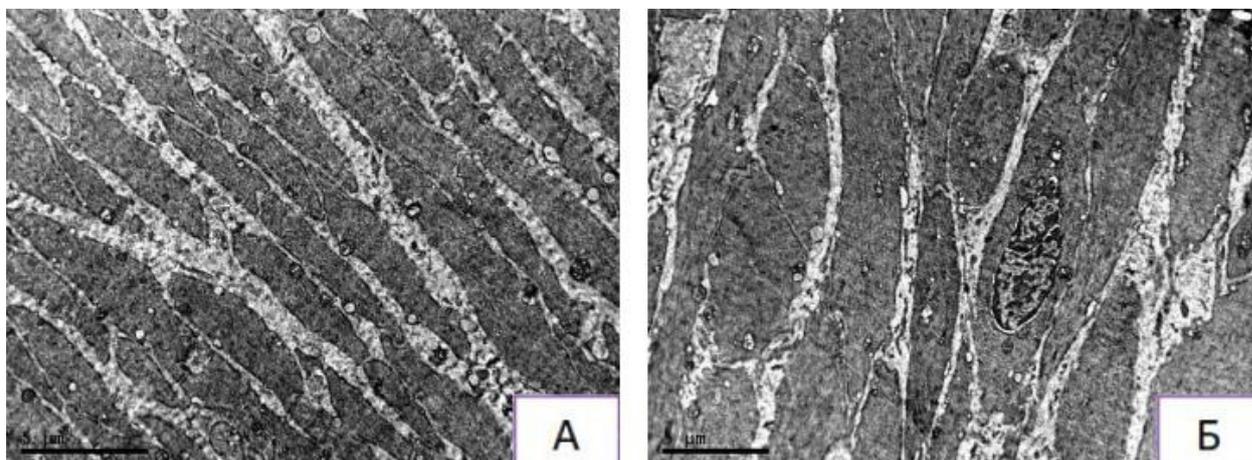


Рисунок 27 – Разрастание соединительной ткани между гладкими мышечными клетками мышечной оболочки толстой кишки при сохраненных миоцитах во II группе. Трансмиссионная электронная микроскопия; А – увеличение $\times 8000$; Б – увеличение $\times 6700$

Также отмечалось значительное количество активных фибробластов в полях зрения (Рисунок 28).

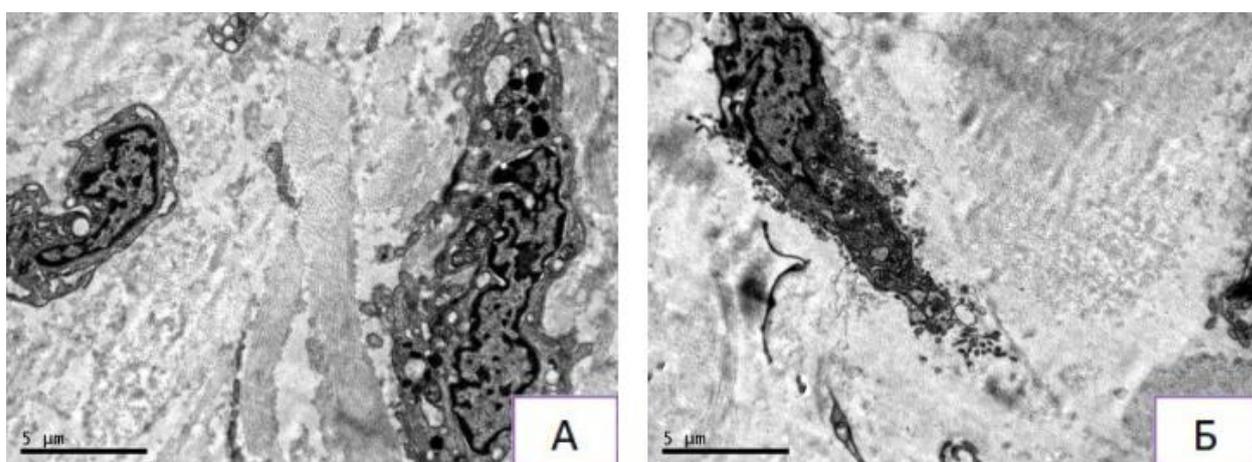


Рисунок 28 – Активные фибробласты в мышечной оболочке толстой кишки во II группе. Трансмиссионная электронная микроскопия; А, Б – увеличение $\times 8000$

В отличие от I группы (НДБТК), где преобладали эластические волокна, во II группе (ОДБТК) наблюдалось образование грубых разнонаправленных пучков коллагеновых волокон (Рисунок 29).

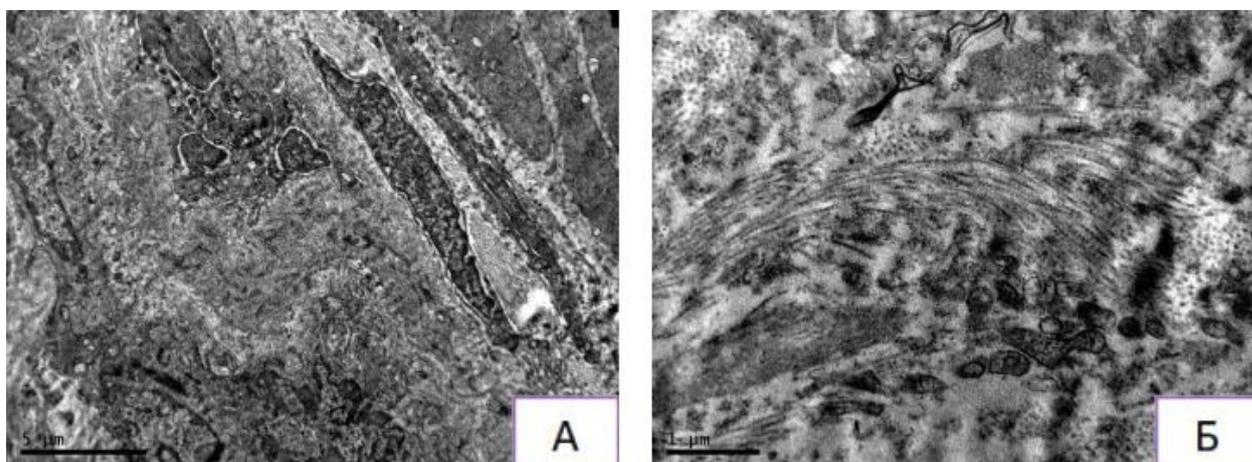


Рисунок 29 – Разрастание пучков коллагеновых волокон в перимизии и эндомизии мышечной оболочки толстой кишки с осложненным течением дивертикулярной болезни толстой кишки. Трансмиссионная электронная микроскопия; А – увеличение $\times 8000$; Б – увеличение $\times 20\ 000$

3.6. Патоморфологическое, иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое исследования нервных ганглиев стенки толстой кишки

При патоморфологическом исследовании с окраской гематоксилином и эозином были выявлены подслизистые и межмышечные нервные ганглии стенки толстой кишки. Для I (НДБТК) и II группы (ОДБТК) было характерно уменьшение количества эффекторных нейронов при наличии их дистрофических изменений в виде вакуолизации цитоплазмы (Рисунок 30, А; Рисунок 31, А; Рисунок 36, А; Рисунок 37, А). Подслизистые и межмышечные нервные ганглии III группы имели обычное гистологическое строение без дистрофических изменений эффекторных нейронов (Рисунок 32, А; Рисунок 38, А).

Для оценки подслизистых и межмышечных нервных сплетений использован глиальный индекс (отношение количества клеток глии к количеству эффекторных нейронов) [11].

В I группе число клеток глии в подслизистых нервных ганглиях варьировал от 4 до 12, медиана – 8 (5; 9). Количество эффекторных нейронов в нервных ганглиях этой группы равнялся от 1 до 3, медиана – 2 (1; 2). Глиальный индекс составлял от 3,5 до 5,0, медиана – 4,0 (4,0; 4,4) (Рисунок 30, Б, В; Рисунок 33; Рисунок 34; Рисунок 35). Число клеток глии в межмышечных нервных ганглиях насчитывало от 8 до 22, медиана – 16 (10; 17). Количество эффекторных нейронов в нервных ганглиях равнялся от 1 до 3, медиана – 2 (1; 2). Глиальный индекс в этой группе составлял от 7,3 до 9,0, медиана – 8,1 (7,6; 8,1) (Рисунок 36, Б, В; Рисунок 39; Рисунок 40; Рисунок 41).

У II группы число клеток глии в подслизистых нервных ганглиях варьировал от 4 до 13, медиана – 8 (5; 9). Количество эффекторных нейронов в нервных ганглиях этой группы равнялся от 1 до 3, медиана – 2 (1; 2). Глиальный индекс составлял от 3,5 до 5,0, медиана – 4,0 (3,75; 4,45) (Рисунок 31, Б, В; Рисунок 33; Рисунок 34; Рисунок 35). Число клеток глии в межмышечных нервных ганглиях насчитывало от 7 до 23, медиана – 15 (10; 18). Количество эффекторных нейронов в нервных ганглиях равнялся от 1 до 3, медиана – 2 (1; 2). Глиальный индекс в этой группе составлял от 7,0 до 9,0, медиана – 7,6 (7,5; 8,5) (Рисунок 37, Б, В; Рисунок 39; Рисунок 40; Рисунок 41).

В III группе число клеток глии в подслизистых нервных ганглиях варьировал от 2 до 8, медиана – 5 (4; 6). Количество эффекторных нейронов в нервных ганглиях этой группы равнялся от 1 до 3, медиана – 2 (1; 2). Глиальный индекс составлял от 2,0 до 3,25, медиана – 2,5 (2,25; 3,0) (Рисунок 32, Б, В; Рисунок 33; Рисунок 34; Рисунок 35). Число клеток глии в межмышечных нервных ганглиях насчитывало от 6 до 17, медиана – 12 (7; 14). Количество эффекторных нейронов в нервных ганглиях равнялся от 1 до 3, медиана – 2 (1; 2). Глиальный индекс в этой группе составлял от 5,6 до 7,0, медиана – 6,4 (6,0; 6,75) (Рисунок 38, Б, В; Рисунок 39; Рисунок 40; Рисунок 41).

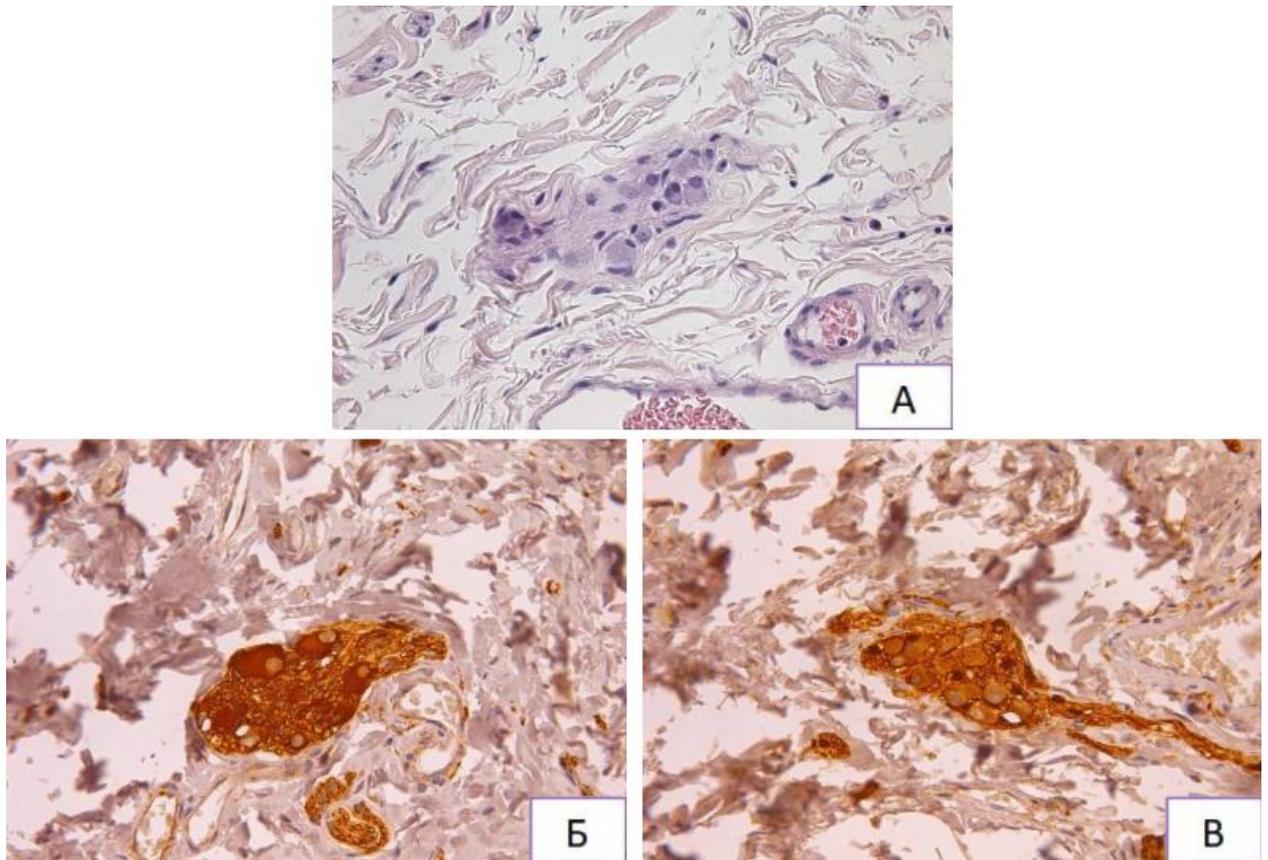


Рисунок 30 – Дистрофические изменения и уменьшение количества эффекторных нейронов в подслизистых нервных ганглиях в I группе: А – окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$; Б – иммуногистохимическая реакция с антителом к β -3 тубулином, увеличение $\times 400$; В – иммуногистохимическая реакция с антителом к S100, увеличение $\times 400$

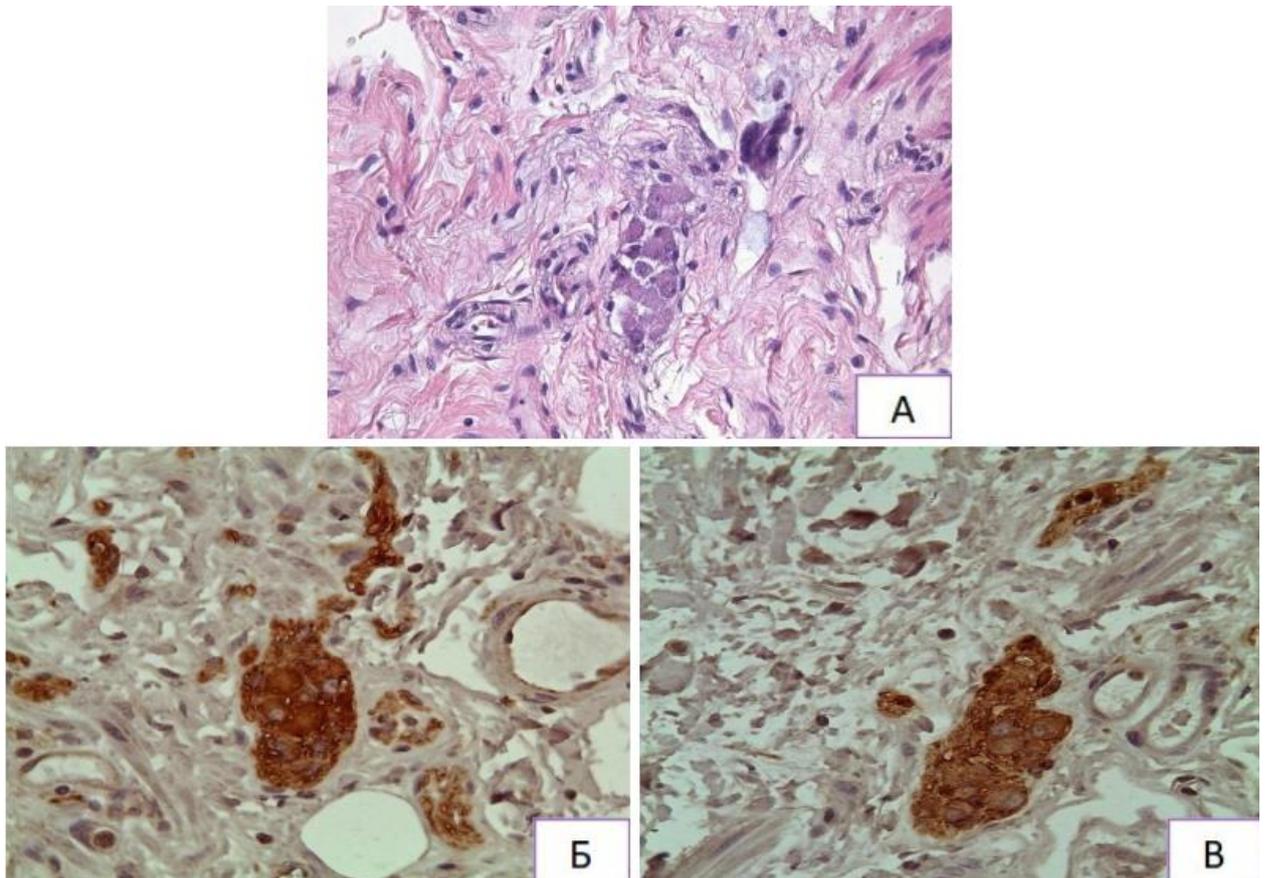


Рисунок 31 – Дистрофические изменения и уменьшение количества эффекторных нейронов в подслизистых нервных ганглиях во II группе: А – окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$; Б – иммуногистохимическая реакция с антителом к β -3 тубулином, увеличение $\times 400$; В – иммуногистохимическая реакция с антителом к S100, увеличение $\times 400$

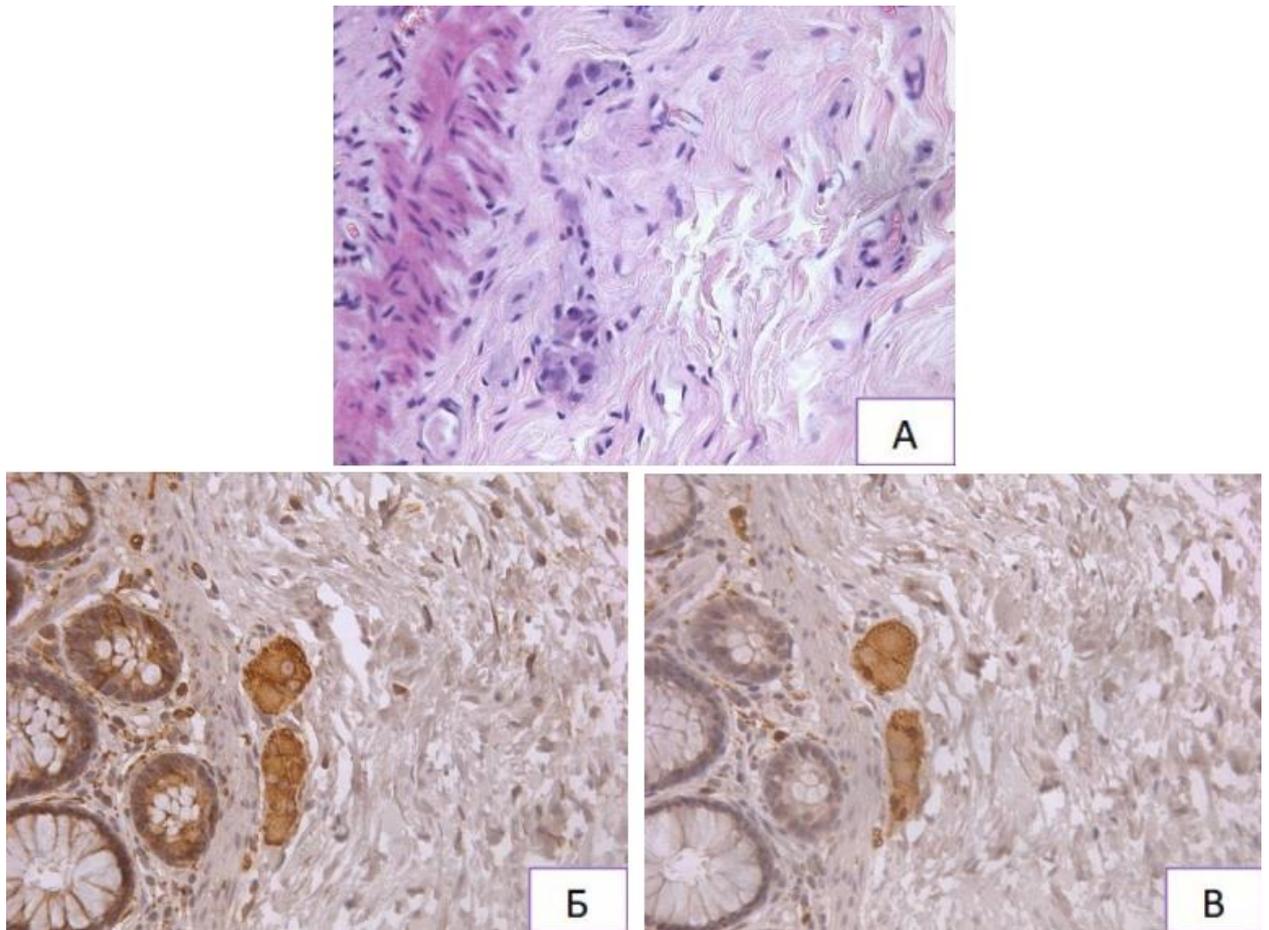


Рисунок 32 – Строение подслизистых нервных ганглиев в III группе: А – окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$; Б – иммуногистохимическая реакция с антителом к β -3 тубулином, увеличение $\times 400$; В – иммуногистохимическая реакция с антителом к S100, увеличение $\times 400$

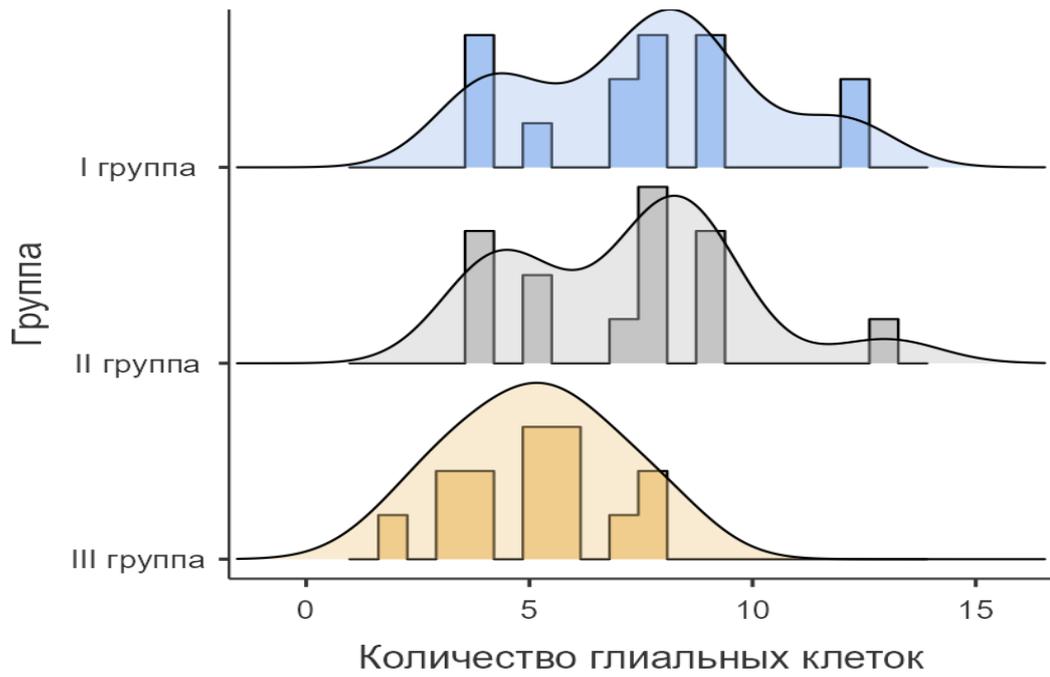


Рисунок 33 – Количество глиальных клеток в подслизистых нервных ганглиях в I-III группах

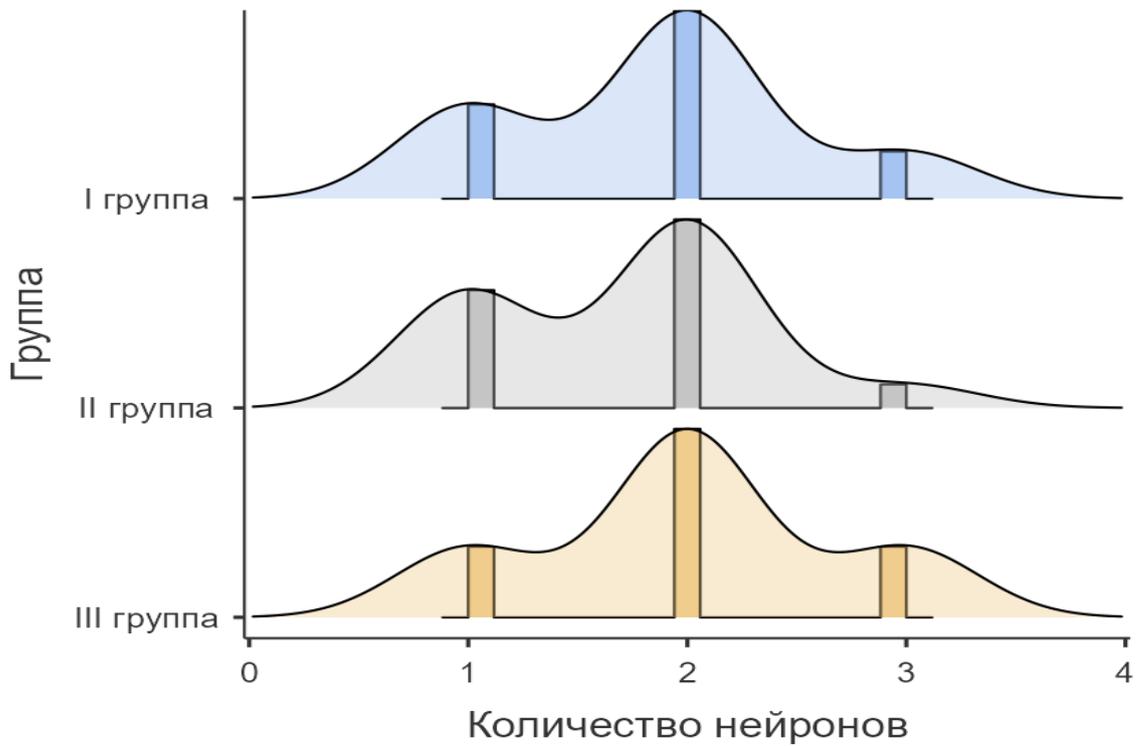


Рисунок 34 – Количество эффекторных нейронов в подслизистых нервных ганглиях в I-III группах

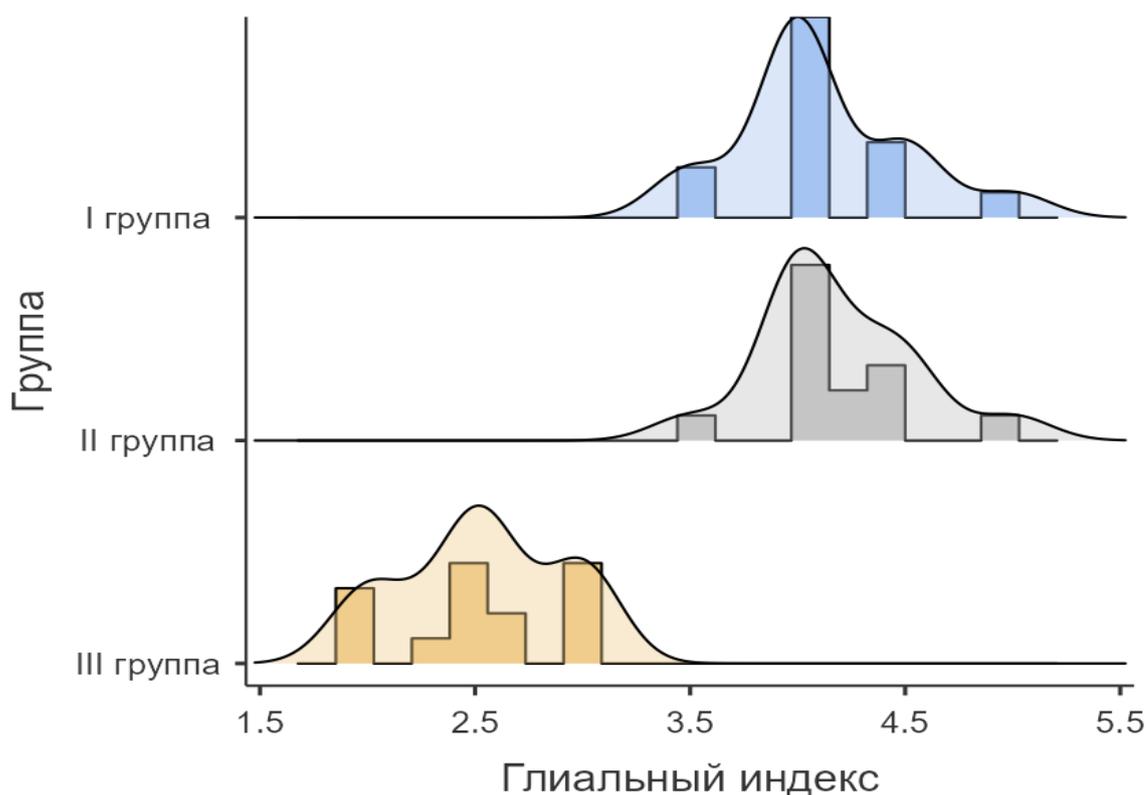


Рисунок 35 – Значение глиального индекса подслизистых нервных ганглиев в I–III группах

Для определения значимости различий в количестве глиальных клеток, эффекторных нейронов и значения глиального индекса в подслизистых нервных ганглиях в исследуемых группах был использован H-критерий Краскела—Уоллиса и было продемонстрировано значимое различие между сравниваемыми группами в количестве глиальных клеток ($\chi^2 = 7,22$; $\varepsilon^2 = 0,1762$; $p = 0,027$) и значении глиального индекса ($\chi^2 = 28,98$; $\varepsilon^2 = 0,7068$; $p < 0,001$). Между количеством эффекторных нейронов в подслизистых ганглиях стенки кишки в сравниваемых группах статистически достоверных различий выявлено не было ($\chi^2 = 1,31$; $\varepsilon^2 = 0,032$; $p = 0,519$).

Далее были проведены апостериорные попарные сравнения методом (тестом) Двасса—Стила—Кричлоу—Флигнера (DSCF) для количества глиальных клеток в подслизистых нервных ганглиях, при которых было выявлено статистически значимое различие между I и III группами ($Me_I = 8$; $Me_{III} = 5$;

$W = -3,442$; $p = 0,04$). Между I и II группами ($Me_I = 8$; $Me_{II} = 8$; $W = -0,397$; $p = 0,958$) и II и III группами ($Me_{II} = 8$; $Me_{III} = 5$; $W = -3,057$; $p = 0,078$) статистически значимых различий выявлено не было.

Для количества эффекторных нейронов статистически значимых различий в сравниваемых группах выявлено не было: между I и II группами ($Me_I = 2$; $Me_{II} = 2$; $W = -0,809$; $p = 0,835$), I и III группами ($Me_I = 2$; $Me_{III} = 2$; $W = 0,803$; $p = 0,837$), II и III группами ($Me_{II} = 2$; $Me_{III} = 2$; $W = 1,610$; $p = 0,491$).

Для значений глиального индекса подслизистых нервных ганглиев были выявлены статистически значимые различия между I и III группами ($Me_I = 4,0$; $Me_{III} = 2,5$; $W = -6,470$; $p < 0,001$), II и III группами ($Me_{II} = 4,0$; $Me_{III} = 2,5$; $W = -6,443$; $p < 0,001$). Между I и II группами статистически значимых различий выявлено не было ($Me_I = 4,0$; $Me_{II} = 4,0$; $W = 0,924$; $p = 0,835$).

Статистические различия между всеми сравниваемыми группами представлены в Таблицах 4–6.

Таблица 4 – Попарные сравнения количества глиальных клеток в подслизистых нервных ганглиях стенки толстой кишки

Попарное сравнение групп	W-критерий Вилкоксона	p-уровень значимости
I и II	-0,397	0,958
I и III	-3,442	0,040
II и III	-3,057	0,078

Таблица 5 – Попарные сравнения количества эффекторных нейронов в подслизистых нервных ганглиях стенки толстой кишки

Попарное сравнение групп	W-критерий Вилкоксона	p-уровень значимости
I и II	-0,809	0,835
I и III	0,803	0,837
II и III	1,610	0,491

Таблица 6 – Попарные сравнения значений глиального индекса подслизистых нервных ганглиев стенки толстой кишки

Попарное сравнение групп	W-критерий Вилкоксона	p-уровень значимости
I и II	0,924	0,791
I и III	-6,470	<0,001
II и III	-6,443	<0,001

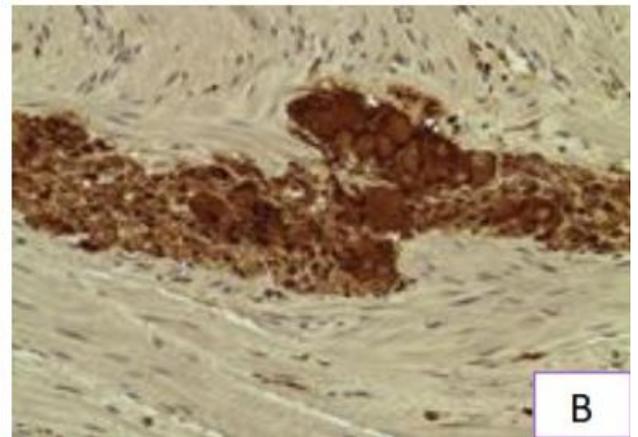
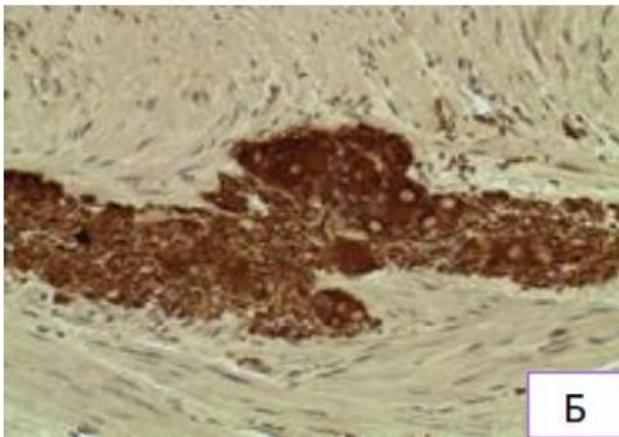
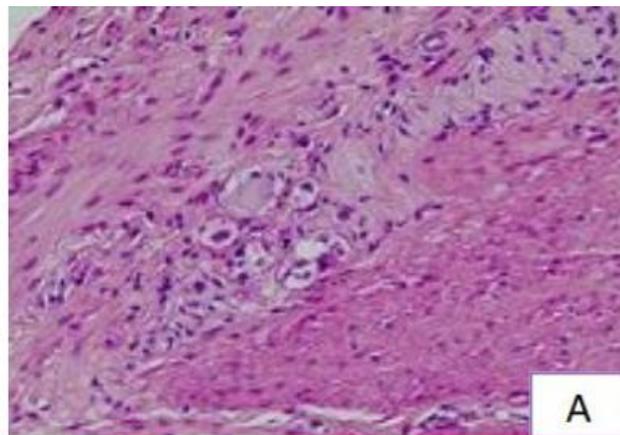


Рисунок 36 – Дистрофические изменения и уменьшение количества эффекторных нейронов в межмышечных нервных ганглиях в I группе: А – окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$; Б – иммуногистохимическая реакция с антителом к β -3 тубулином, увеличение $\times 400$; В – иммуногистохимическая реакция с антителом к S100, увеличение $\times 400$

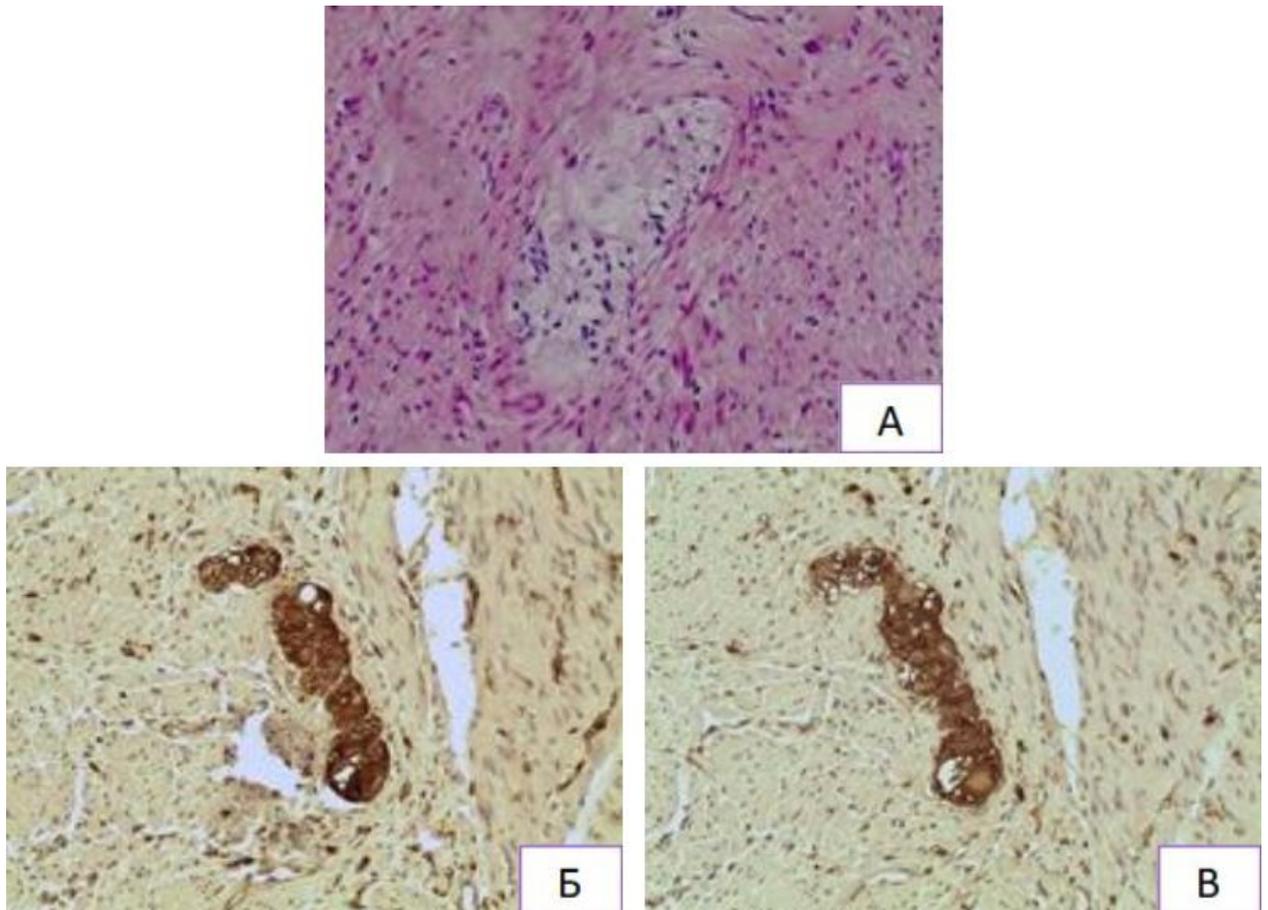


Рисунок 37 – Дистрофические изменения и уменьшение количества эффекторных нейронов в межмышечных нервных ганглиях во II группе: А – окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$; Б – иммуногистохимическая реакция с антителом к β -3 тубулином, увеличение $\times 400$; В – иммуногистохимическая реакция с антителом к S100, увеличение $\times 400$

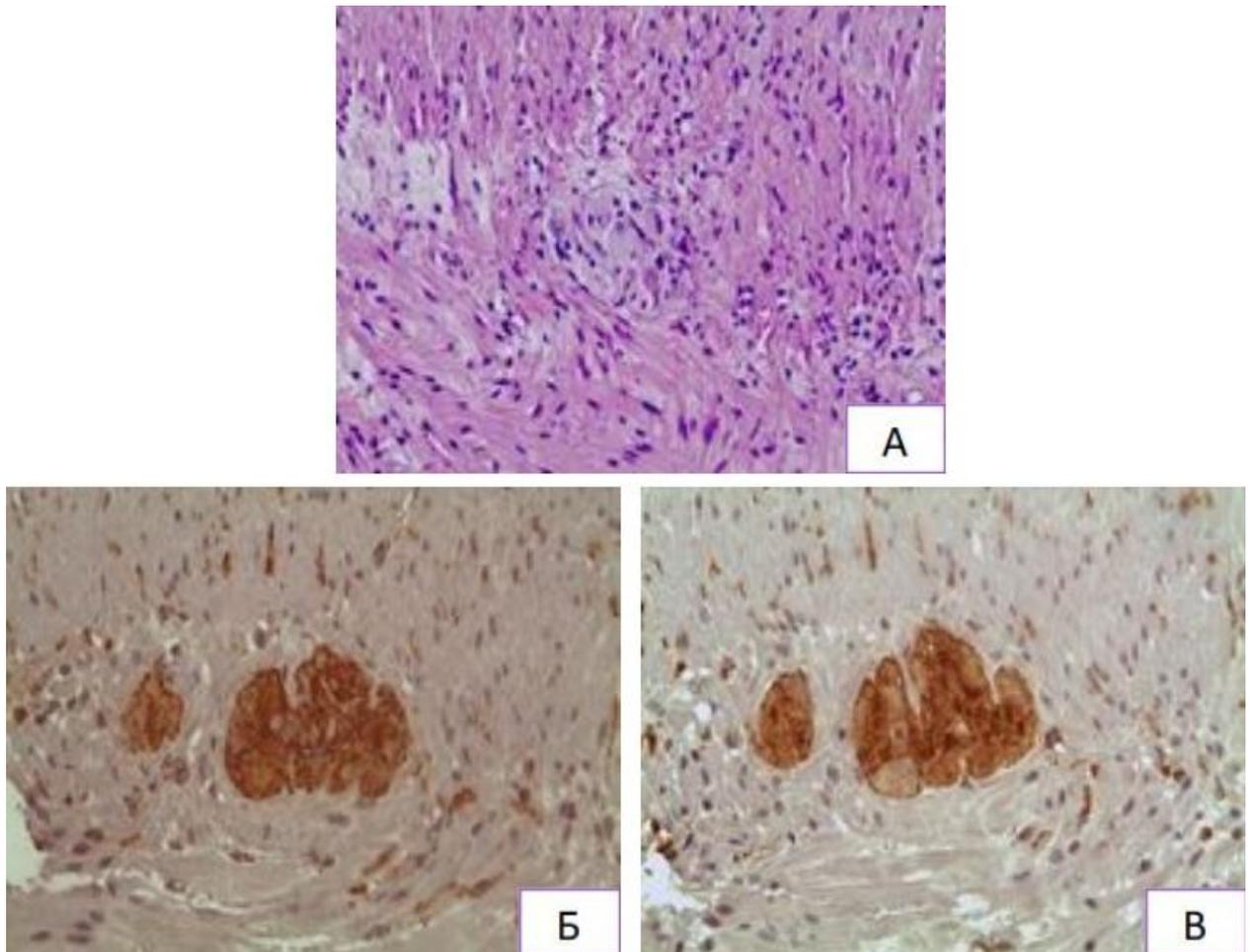


Рисунок 38 – Строение подслизистых нервных ганглиев в III группе: А – окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$; Б – иммуногистохимическая реакция с антителом к β -3 тубулином, увеличение $\times 400$; В – иммуногистохимическая реакция с антителом к S100, увеличение $\times 400$

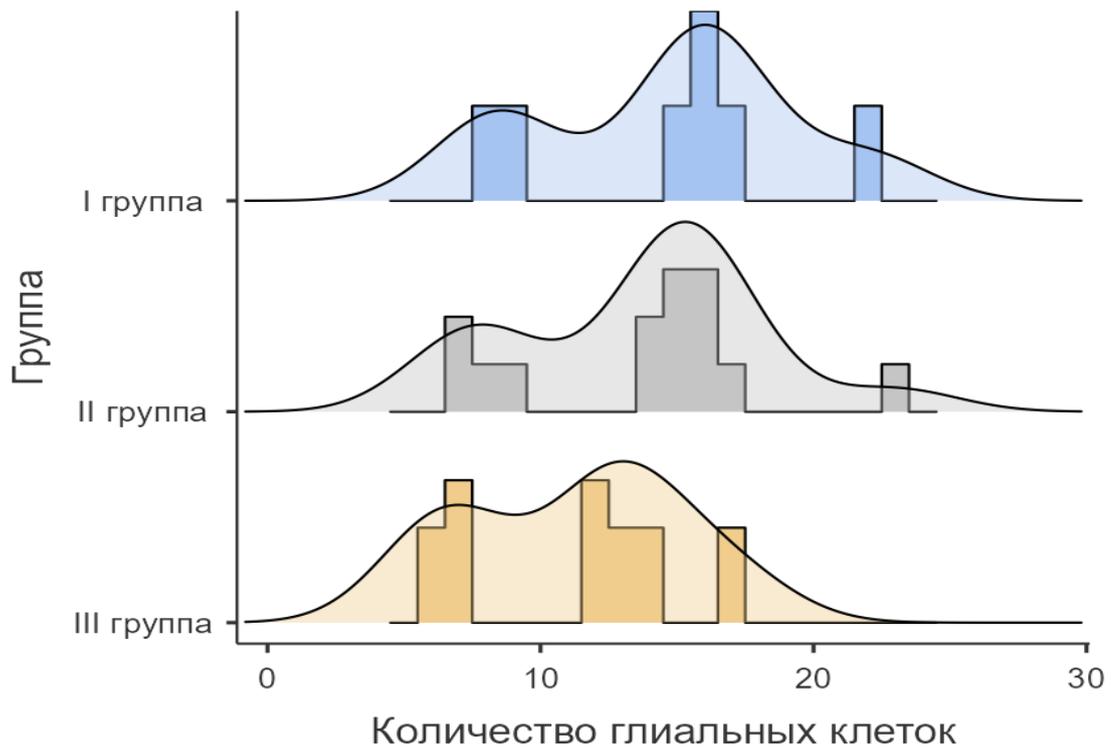


Рисунок 39 – Количество глиальных клеток в межмышечных нервных ганглиях в I-III группах

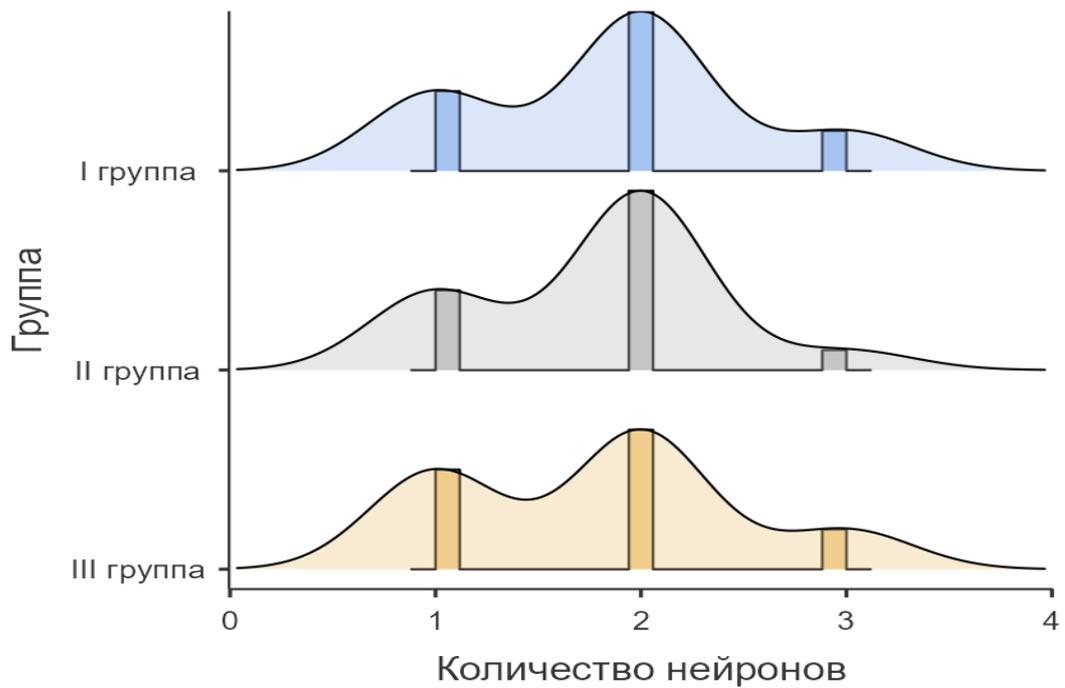


Рисунок 40 – Количество эффекторных нейронов в межмышечных нервных ганглиях в I-III группах

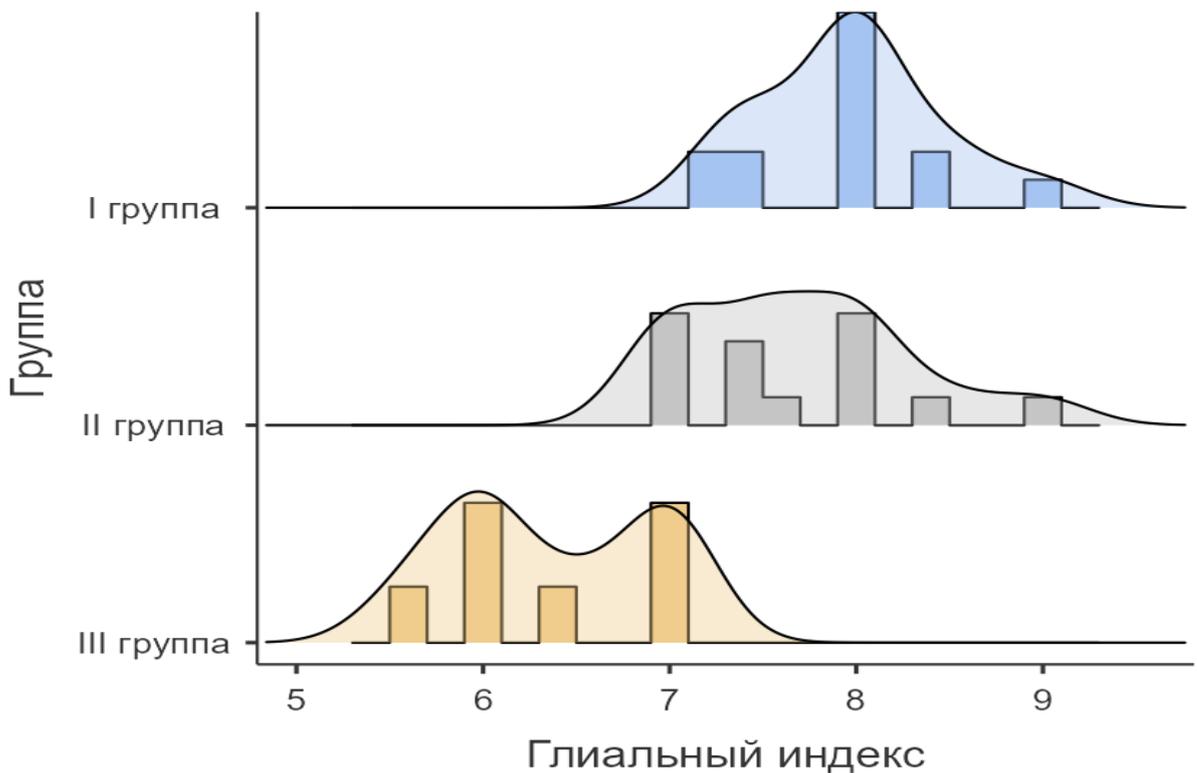


Рисунок 41 – Значение глиального индекса межмышечных нервных ганглиев в I-III группах

Для определения значимости различий в количестве глиальных клеток, эффекторных нейронов и значения глиального индекса в межмышечных нервных ганглиях в исследуемых группах был использован H-критерий Краскела—Уоллиса и было продемонстрировано значимое различие между сравниваемыми группами в количестве глиальных клеток ($\chi^2 = 6,22$; $\varepsilon^2 = 0,152$; $p = 0,044$) и значении глиального индекса ($\chi^2 = 26,595$; $\varepsilon^2 = 0,649$; $p < 0,001$). Между количеством эффекторных нейронов в межмышечных ганглиях стенки кишки в сравниваемых группах статистически достоверных различий выявлено не было ($\chi^2 = 0,115$; $\varepsilon^2 = 0,0028$; $p < 0,944$).

Далее были проведены апостериорные попарные сравнения методом (тестом) Двасса—Стила—Кричлоу—Флигнера (DSCF) для количества глиальных клеток в межмышечных нервных ганглиях, при которых не было выявлено статистически значимых различий между I и II группами ($Me_I = 16$; $Me_{II} = 16$;

$W = -1,45$; $p = 0,562$), I и III группами ($Me_I = 16$; $Me_{III} = 12$; $W = -3,13$; $p = 0,069$), II и III ($Me_{II} = 15$; $Me_{III} = 12$; $W = -2,62$; $p = 0,154$).

Для количества эффекторных нейронов статистически значимых различий в сравниваемых группах выявлено не было: I и II группами ($Me_I = 2$; $Me_{II} = 2$; $W = -0,375$; $p = 0,962$), I и III группами ($Me_I = 2$; $Me_{III} = 2$; $W = 0,433$; $p = 0,950$), II и III группами ($Me_{II} = 2$; $Me_{III} = 2$; $W = -0,110$; $p = 0,997$).

Для значений глиального индекса межмышечных нервных ганглиев были выявлены статистически значимые различия между I и III группами ($Me_I = 8,1$; $Me_{III} = 6,4$; $W = -6,46$; $p < 0,001$), II и III группами ($Me_{II} = 7,6$; $Me_{III} = 6,4$; $W = -5,84$; $p < 0,001$). Между I и II группами статистически значимых различий выявлено не было ($Me_I = 8,1$; $Me_{II} = 7,6$; $W = 1,99$; $p = 0,338$).

Статистические различия между всеми сравниваемыми группами представлены в Таблицах 7–9.

Таблица 7 – Попарные сравнения количества глиальных клеток в межмышечных нервных ганглиях стенки толстой кишки

Попарное сравнение групп	W-критерий Вилкоксона	р-уровень значимости
I и II	-1,45	0,562
I и III	-3,13	0,069
II и III	-2,62	0,154

Таблица 8 – Попарные сравнения количества эффекторных нейронов в межмышечных нервных ганглиях стенки толстой кишки

Попарное сравнение групп	W-критерий Вилкоксона	р-уровень значимости
I и II	-0,375	0,962
I и III	-0,433	0,950
II и III	-0,110	0,997

Таблица 9 – Попарные сравнения значений глиального индекса межмышечных нервных ганглиев стенки толстой кишки

Попарное сравнение групп	W-критерий Вилкоксона	p-уровень значимости
I и II	-1,99	0,338
I и III	-6,46	<0,001
II и III	-5,84	<0,001

В дополнение к патоморфологической и иммуногистохимической оценке подслизистых нервных ганглиев были проанализированы ультраструктурные характеристики нервных сплетений в сравниваемых группах.

При анализе полученных данных трансмиссионной электронной микроскопии было выявлено, что нейроны межмышечного нервного сплетения в I группе пациентов характеризуются наличием вакуолей значительного размера с мелкозернистым содержимым неравномерной электронной плотности (Рисунок 42).

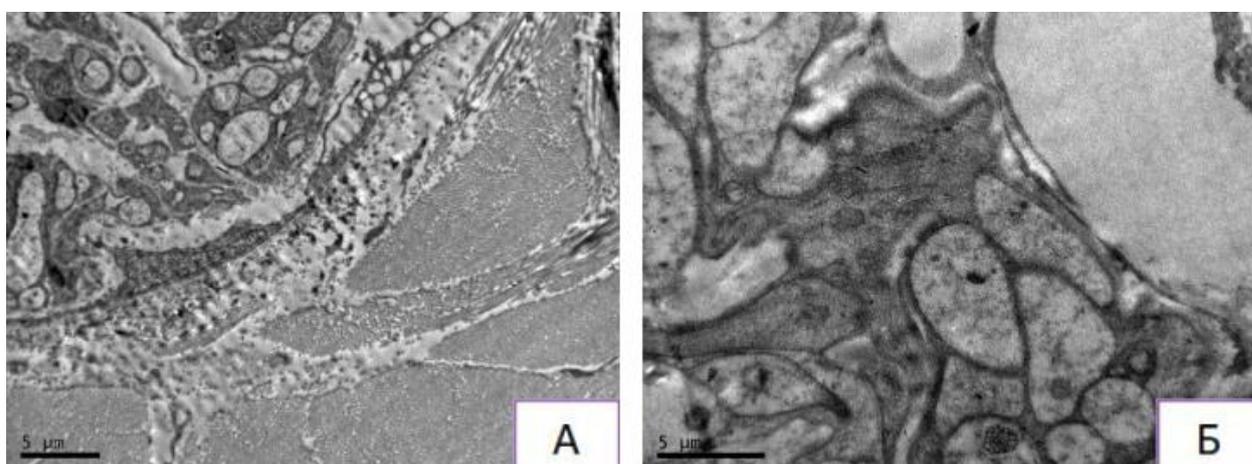


Рисунок 42 – Вакуолизация цитоплазмы нейронов межмышечного нервного сплетения мышечной оболочки толстой кишки в I группе. Трансмиссионная электронная микроскопия; А – увеличение $\times 5000$; Б – увеличение $\times 6700$

Во II группе для ганглиев также необходимо отметить присутствие в нейронах значительного числа вакуолей (Рисунок 43).

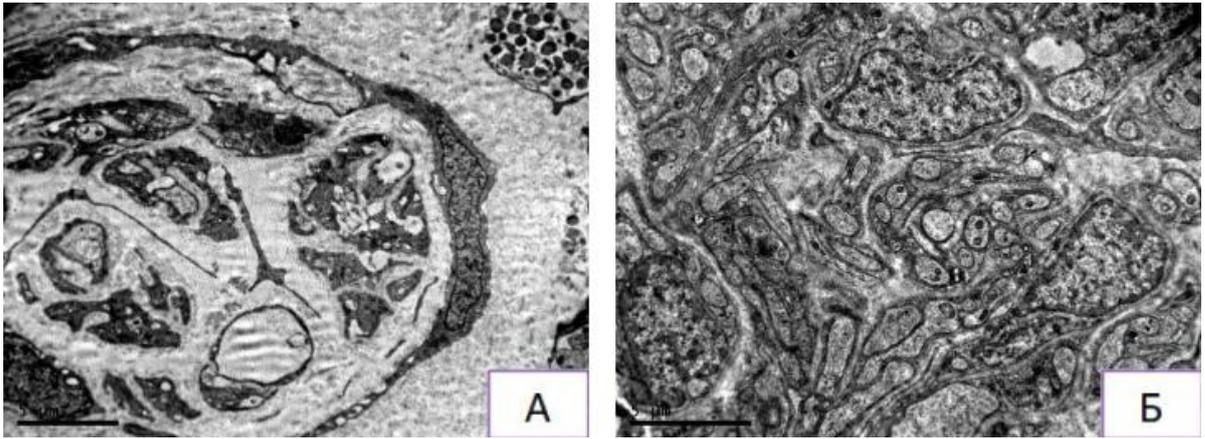


Рисунок 43 – Вакуолизация цитоплазмы нейронов межмышечного нервного сплетения мышечной оболочки толстой кишки во II группе. Трансмиссионная электронная микроскопия; А – увеличение $\times 8000$; Б – увеличение $\times 14\ 000$

Кроме того, в I и II группах было выявлено значительное число зрелых, дегранулированных и «опустошенных» тучных клеток по периферии интрамуральных ганглиев (Рисунок 44).

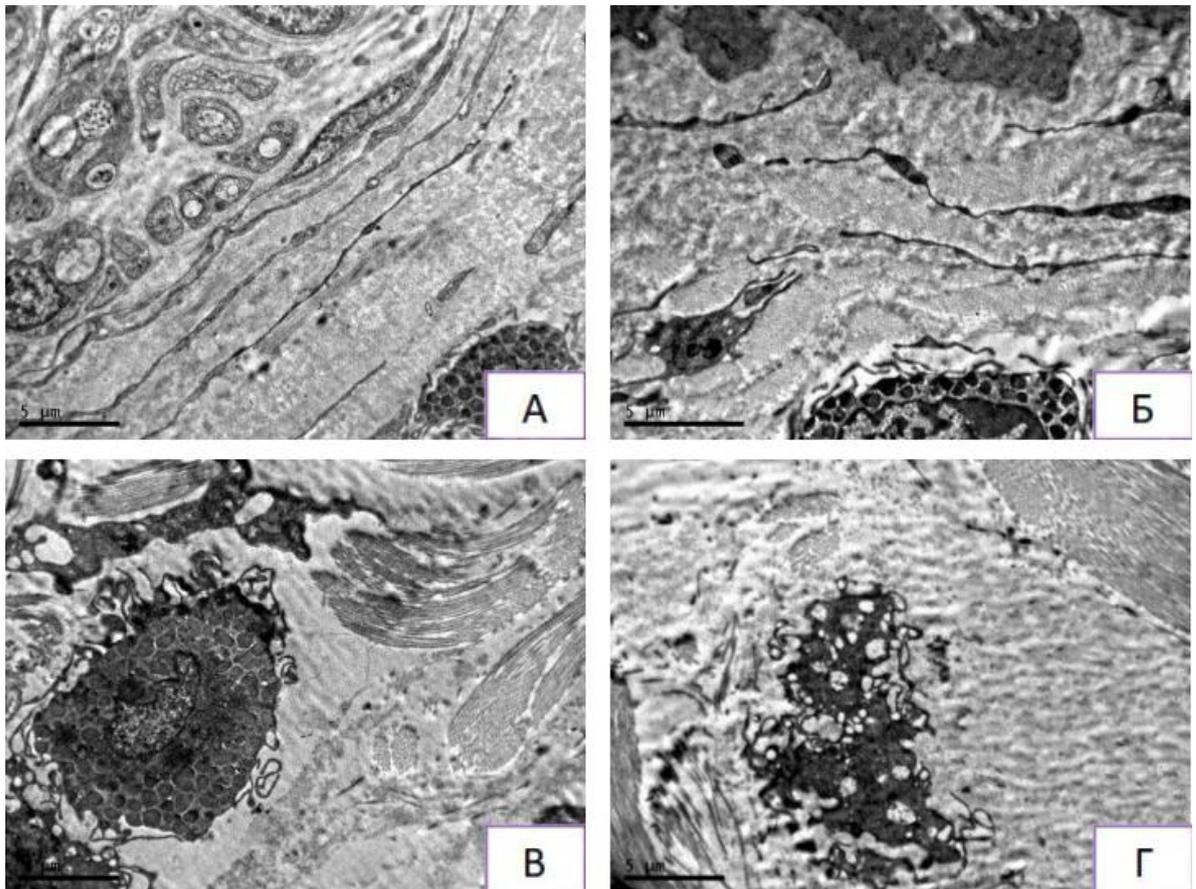


Рисунок 44 – Зрелые и дегранулированные тучные клетки по периферии нервных ганглиев в I и II группах. Трансмиссионная электронная микроскопия; А, Б –

случаи неосложненной ДБТК; В, Г – случаи осложненной ДБТК. А, В – увеличение $\times 6700$; Б – увеличение $\times 8000$; Г – увеличение $\times 6700$

3.7. Сравнительная оценка состава иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке толстой кишки

При патоморфологическом исследовании участков слизистой оболочки толстой кишки при окраске гематоксилином в I (НДБТК) и II (ОДБТК) группах была выявлена хроническая воспалительная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки как в дивертикулах, так и вне их, множественные лимфоидные фолликулы в слизистой и подслизистой оболочках стенки кишки. При оценке участков слизистой оболочки вне дивертикулов и лимфоидных фолликулов воспалительная инфильтрация включала лимфоциты, плазмоциты и макрофаги в большем количестве в I группе, в меньшем количестве во II группе. Для III (группа сравнения) группы была характерна рассеянная инфильтрация слизистой оболочки немногочисленными лимфоцитами и плазмоцитами.

Для оценки состояния местного иммунитета была поставлена иммуногистохимическая реакция с антителами к CD4, CD8, CD20, CD56, CD68 и CD138 с последующим подсчетом количества окрашенных клеток в поле зрения (Таблица 10) [15].

В I группе количество CD4⁺ клеток составило от 20 до 27 в поле зрения, среднее значение – $23,8 \pm 2,32$, Me – 24 (22,5; 25,5), мода – 23 (Рисунок 45, А; Рисунок 46; Рисунок 47).

Во II группе число CD4⁺ клеток варьировало от 15 до 24, в среднем – $20,2 \pm 3,30$, Me – 20 (17; 23), мода – 20 (Рисунок 45, Б; Рисунок 46; Рисунок 47).

В III группе число CD4⁺ клеток составило от 4 до 13, среднее значение – $7,5 \pm 3,5$, Me – 7 (4,5; 9,5), мода – 4 (Рисунок 45, В; Рисунок 46; Рисунок 47).

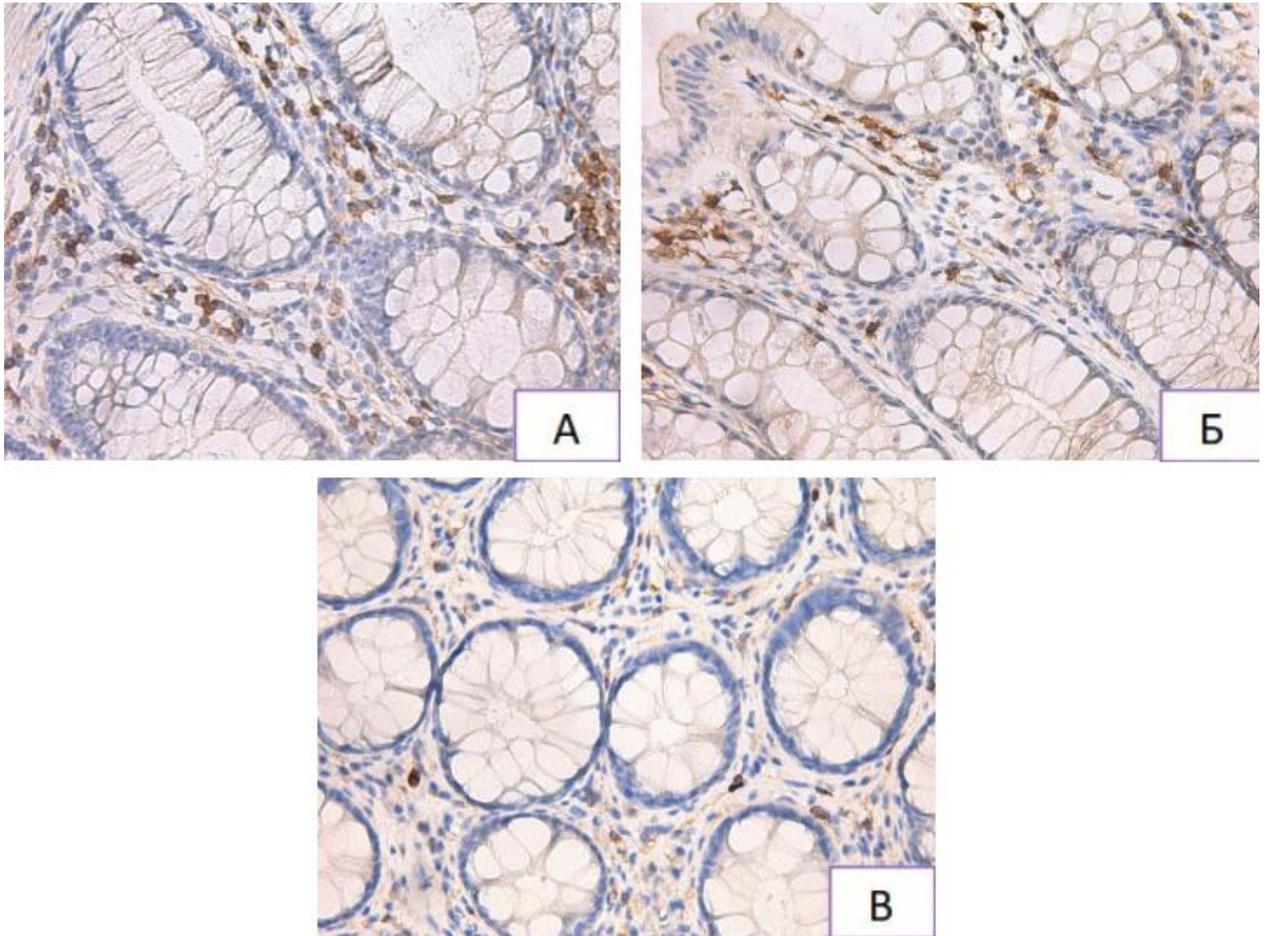


Рисунок 45 – ИГХ: количество CD4+ клеток в I-III группах. А– группа I, увеличение $\times 400$; Б – группа II, увеличение $\times 400$; В – группа III, увеличение $\times 400$

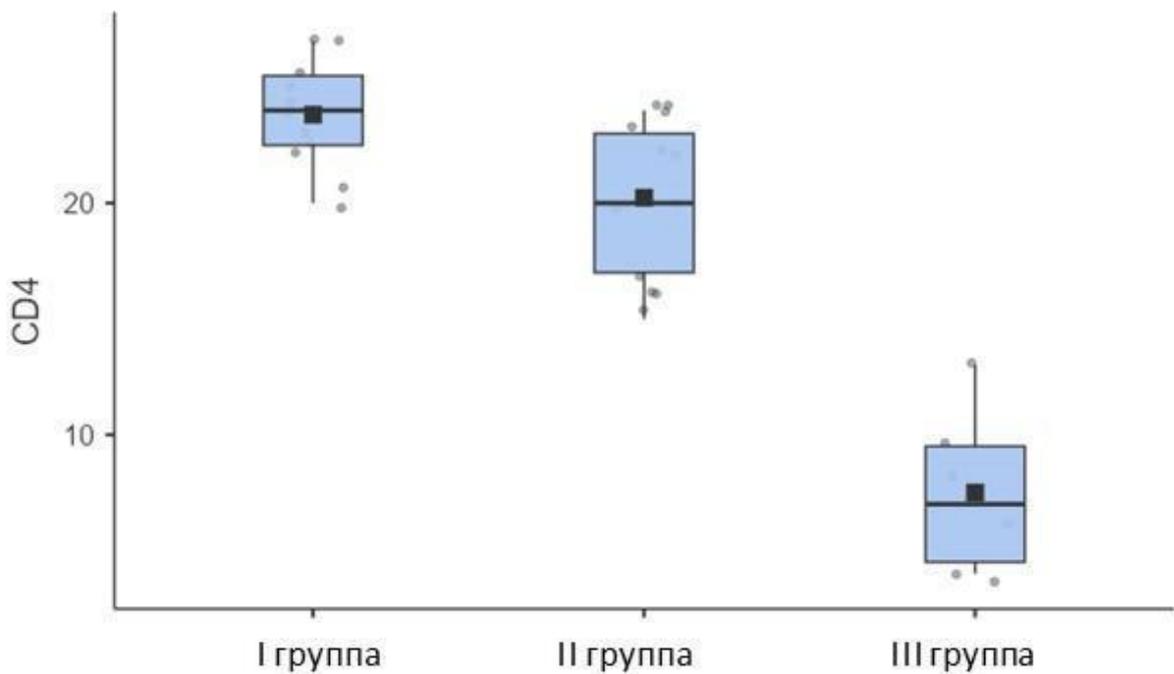


Рисунок 46 – Число CD4+ клеток в I-III группах (коробчатая диаграмма)

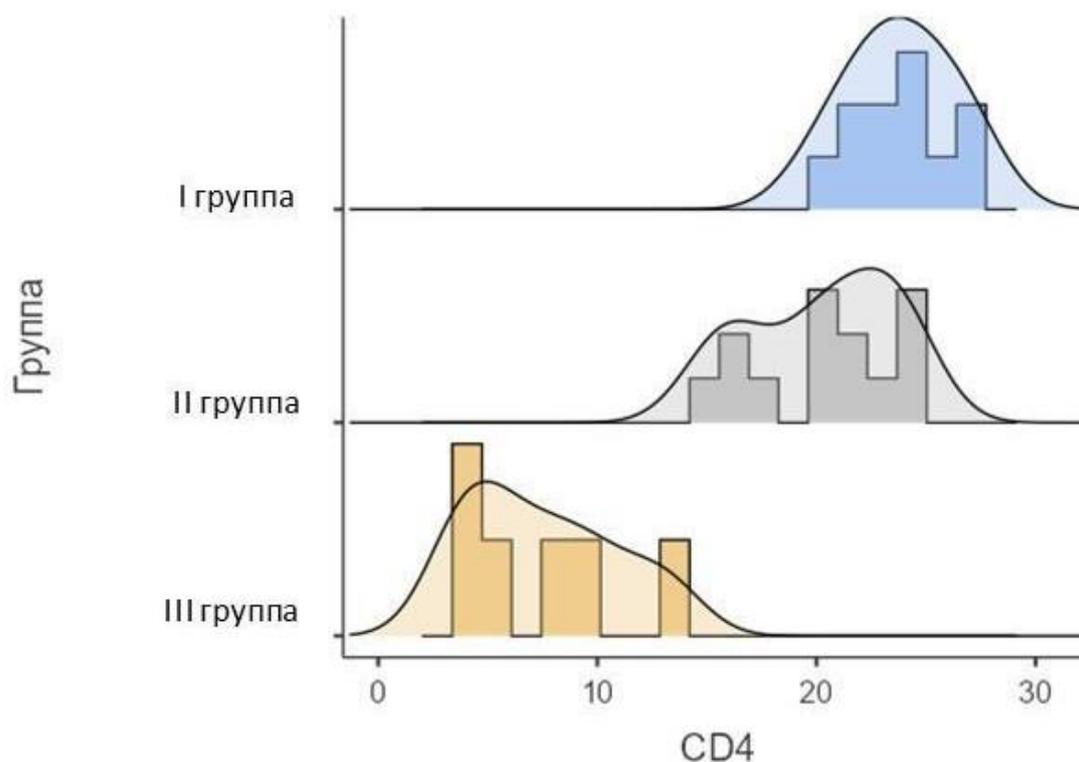


Рисунок 47 – Число CD4+ клеток в I-III группах (гистограмма)

В I группе количество CD8+ клеток составило от 28 до 41 в поле зрения, среднее значение – $35,2 \pm 4,96$, Me – 36 (30,5; 39,5), мода – 39 (Рисунок 48, А; Рисунок 49; Рисунок 50).

Во II группе число CD8+ клеток варьировало от 21 до 37, в среднем – $29,6 \pm 4,91$, Me – 29 (26; 34), мода – 25 (Рисунок 48, Б; Рисунок 49; Рисунок 50).

В III группе число CD8+ клеток составило от 12 до 15, среднее значение – $13,7 \pm 1,21$, Me – 13,5 (13; 14,8), мода – 13 (Рисунок 48, В; Рисунок 49; Рисунок 50).

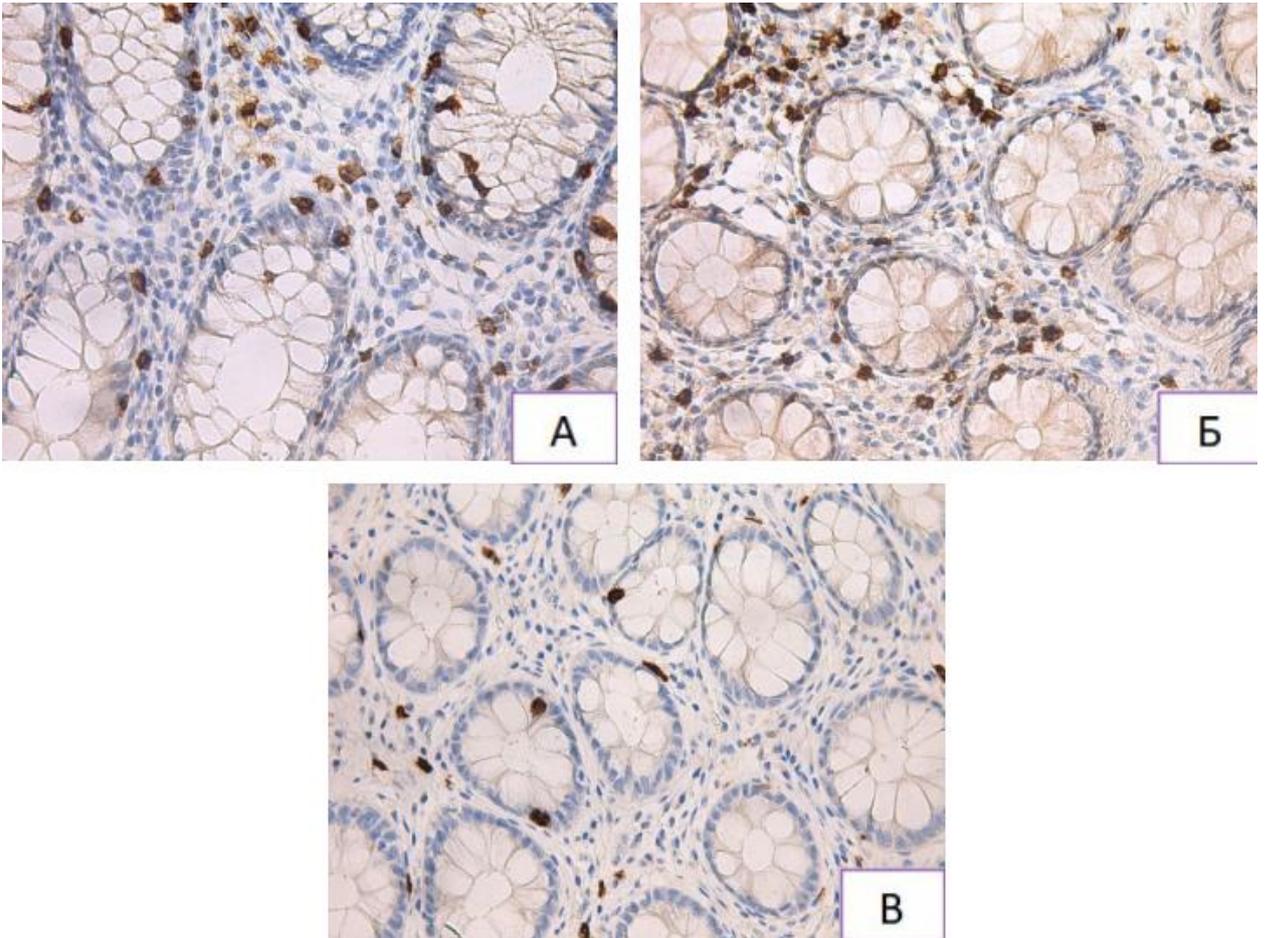


Рисунок 48 – ИГХ: количество CD8⁺ клеток в I-III группах. А – группа I, увеличение ×400; Б – группа II, увеличение ×400; В – группа III, увеличение ×400

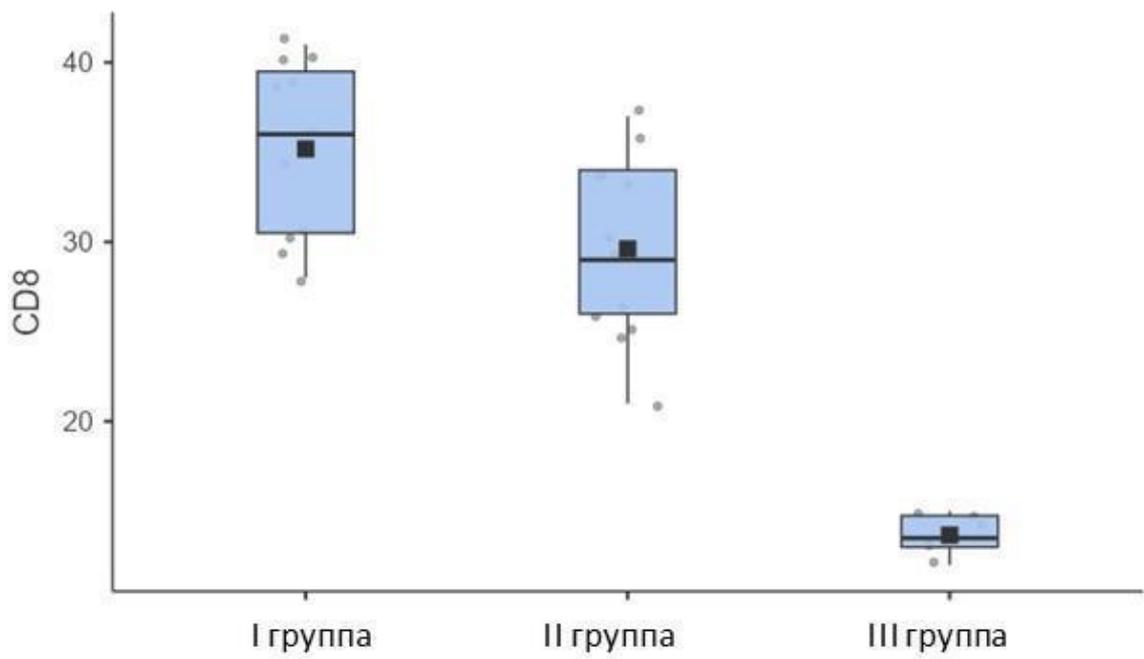


Рисунок 49 – Число CD8⁺ клеток в I-III группах (коробчатая диаграмма)

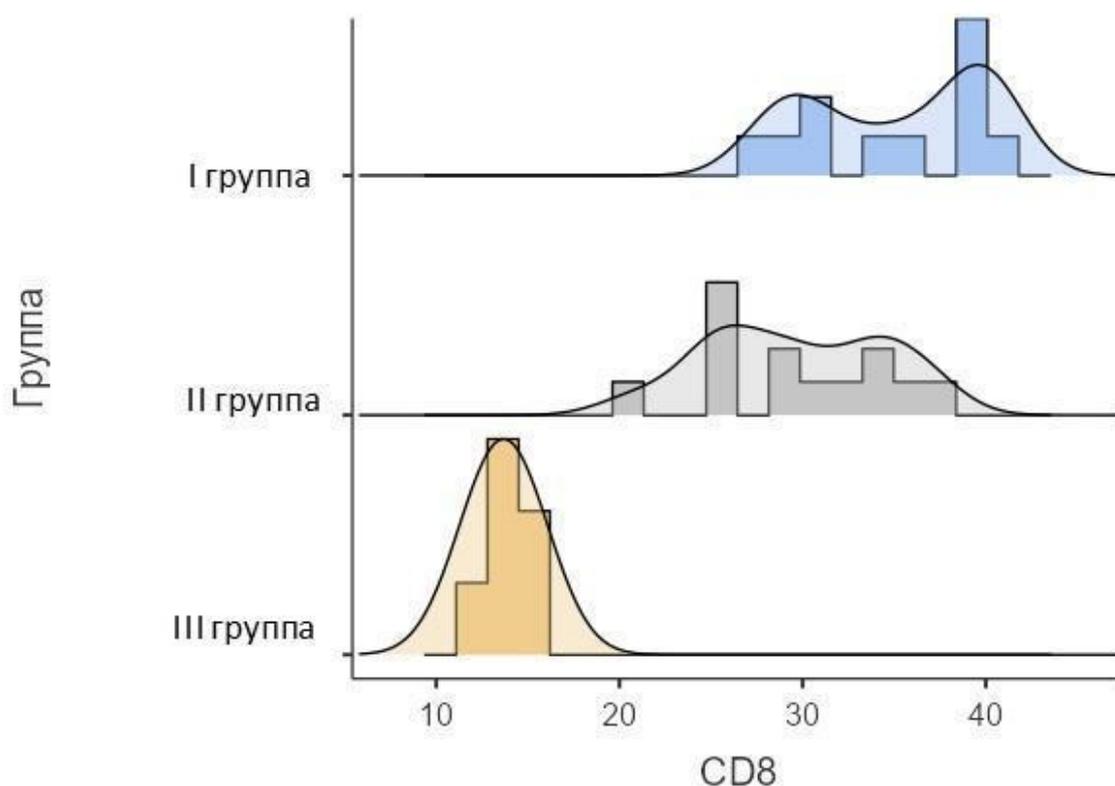


Рисунок 50 – Число CD8+ клеток в I-III группах (гистограмма)

В I группе количество CD20+ клеток составило от 1 до 3 в поле зрения, среднее значение – $2 \pm 0,63$, Me – 2 (2; 2), мода – 2 (Рисунок 51, А; Рисунок 52; Рисунок 53).

Во II группе число CD20+ клеток варьировало от 1 до 4, в среднем – $2,23 \pm 0,93$, Me – 2 (2; 3), мода – 2 (Рисунок 51, Б; Рисунок 52; Рисунок 53).

В III группе число CD20+ клеток составило от 1 до 3, среднее значение – $2 \pm 0,63$, Me – 2 (2; 2), мода – 2 (Рисунок 51, В; Рисунок 52; Рисунок 53).

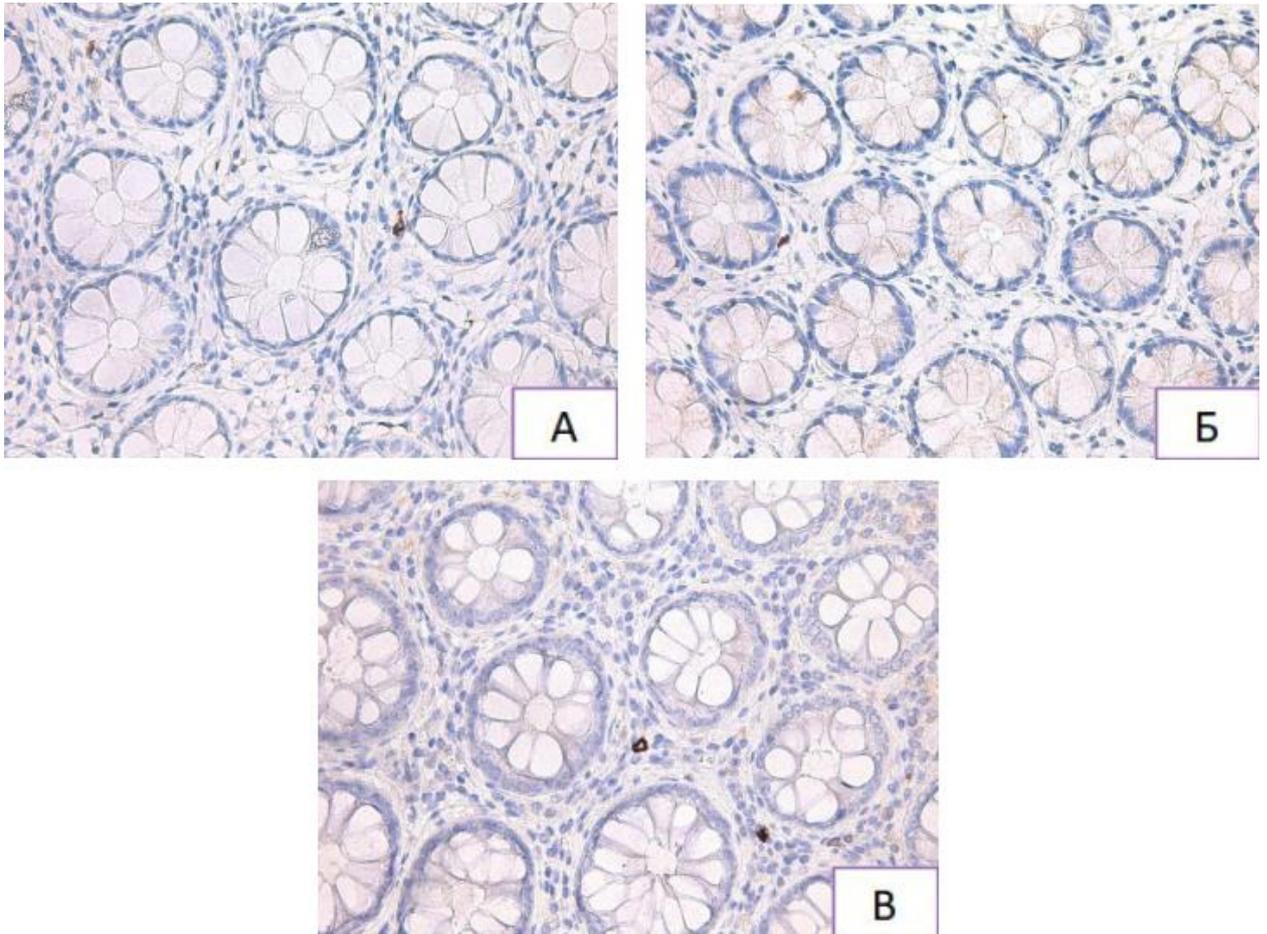


Рисунок 51 – ИГХ: количество С20+ клеток в I-III группах. А – группа I, увеличение $\times 400$; Б – группа II, увеличение $\times 400$; В – группа III, увеличение $\times 400$

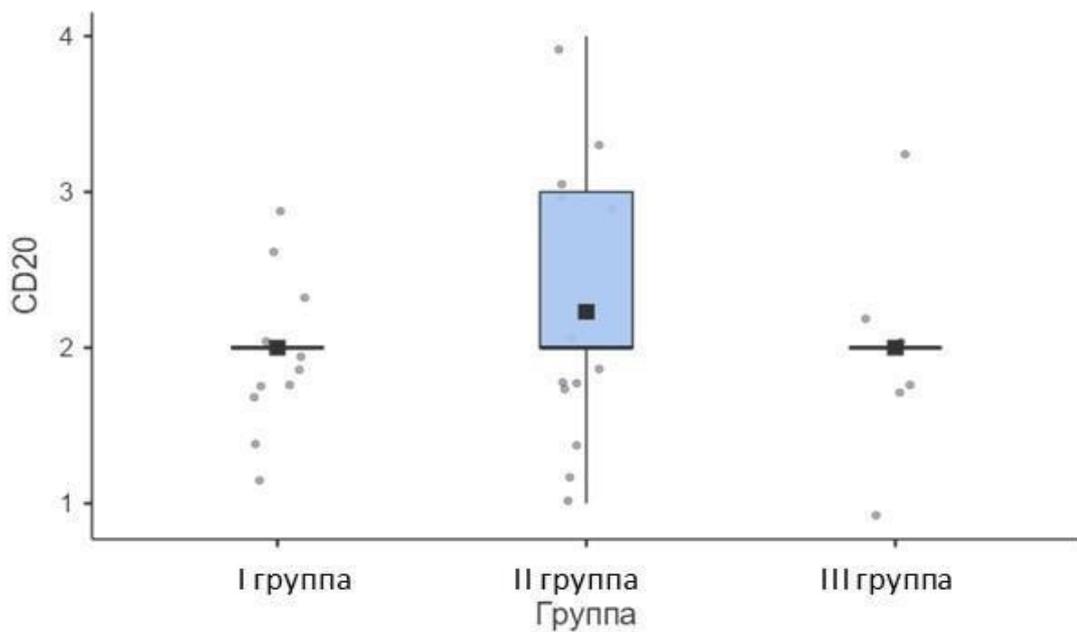


Рисунок 52 – Число CD20+ клеток в I-III группах (коробчатая диаграмма)

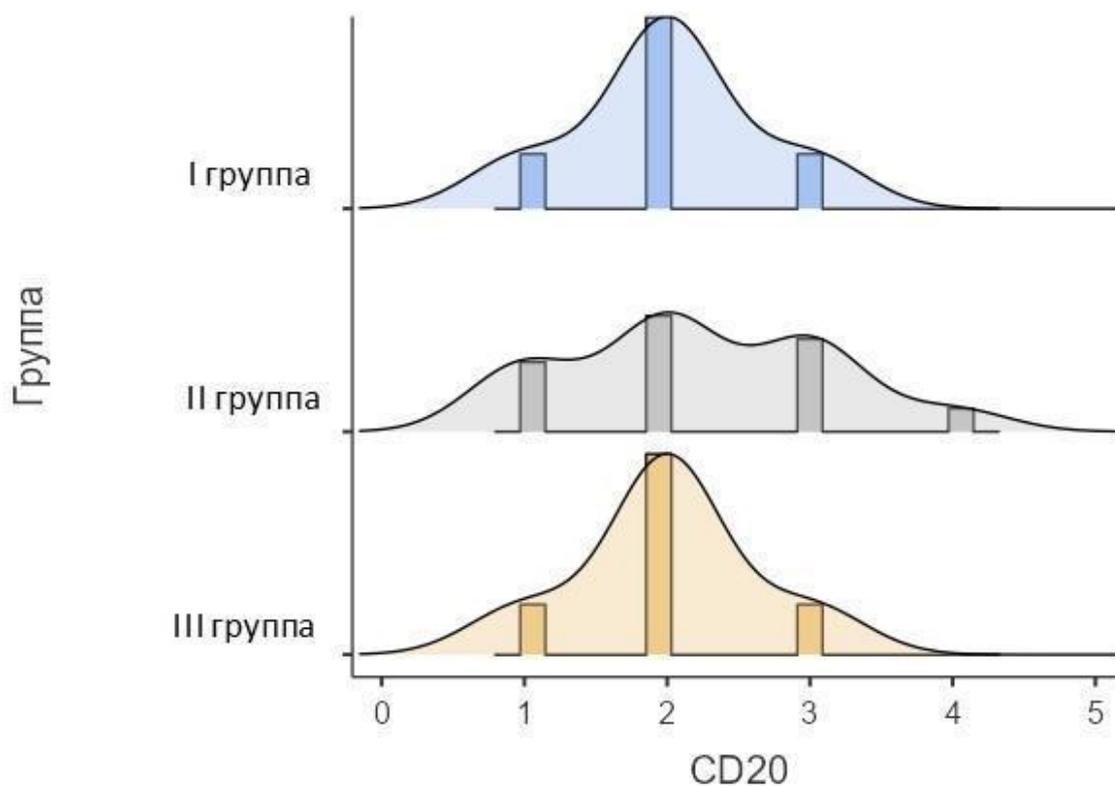


Рисунок 53 – Число CD20+ клеток в I-III группах (гистограмма)

В I группе количество CD56+ клеток составило от 6 до 10 в поле зрения, среднее значение – $7,91 \pm 1,22$, Me – 8 (7,5; 8,5), мода – 8 (Рисунок 54, А; Рисунок 55; Рисунок 56).

Во II группе число CD56+ клеток варьировало от 6 до 9, в среднем – $7,62 \pm 1,04$, Me – 8 (7; 8), мода – 7 (Рисунок 54, Б; Рисунок 55; Рисунок 56).

В III группе число CD56+ клеток составило от 3 до 5, среднее значение – $3,83 \pm 0,98$, Me – 3,5 (3; 4,75), мода – 3 (Рисунок 54, В; Рисунок 55; Рисунок 56).

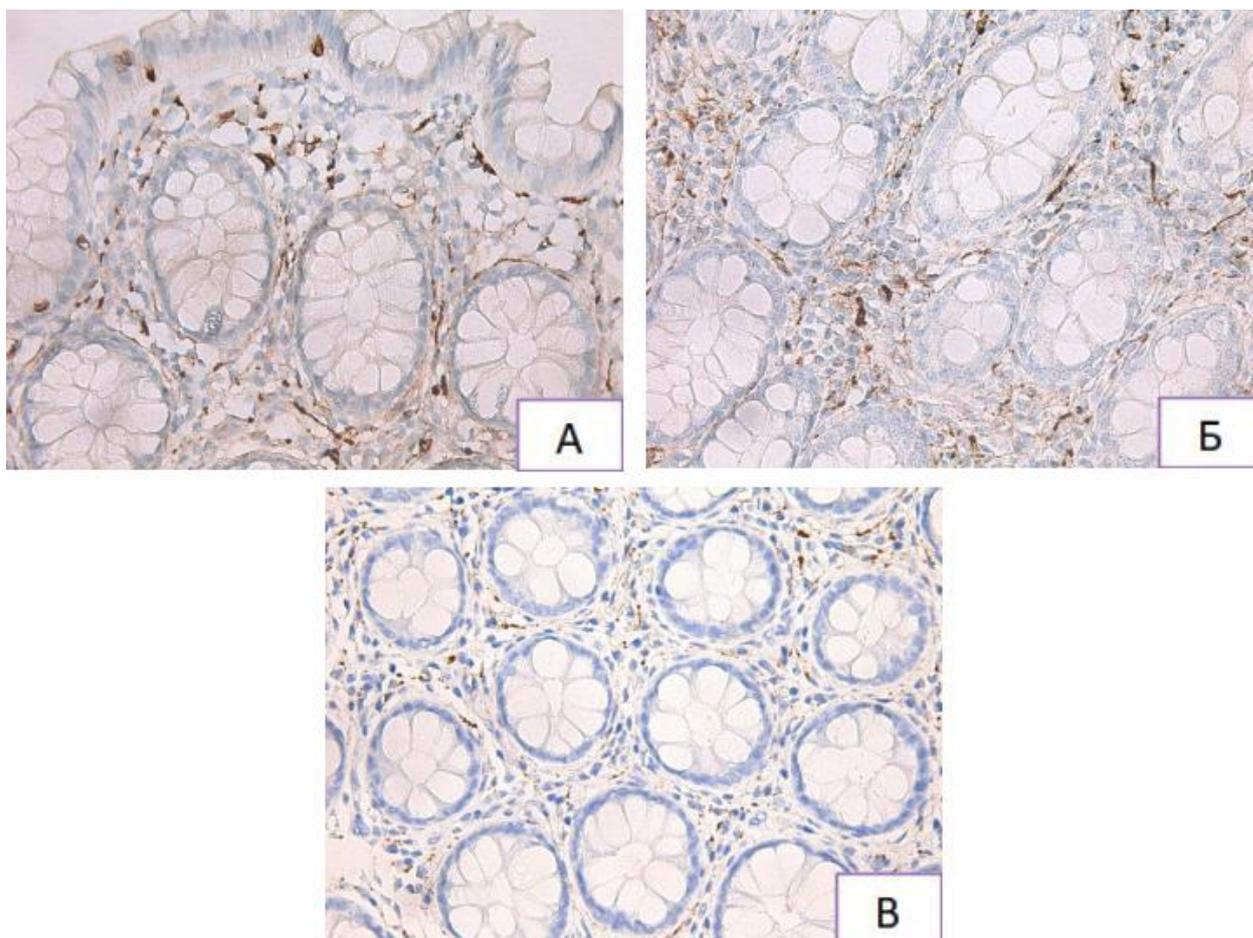


Рисунок 54 – ИГХ: количество CD56+ клеток в I-III группах. А – группа I, увеличение $\times 400$; Б – группа II, увеличение $\times 400$; В – группа III, увеличение $\times 400$

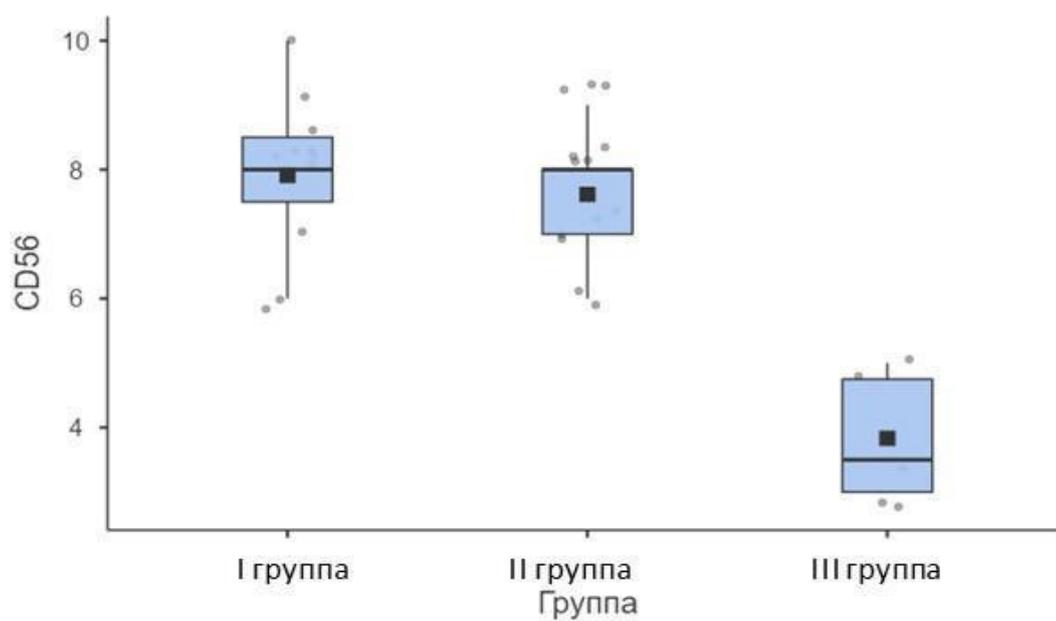


Рисунок 55 – Число CD56+ клеток в I-III группах (коробчатая диаграмма)

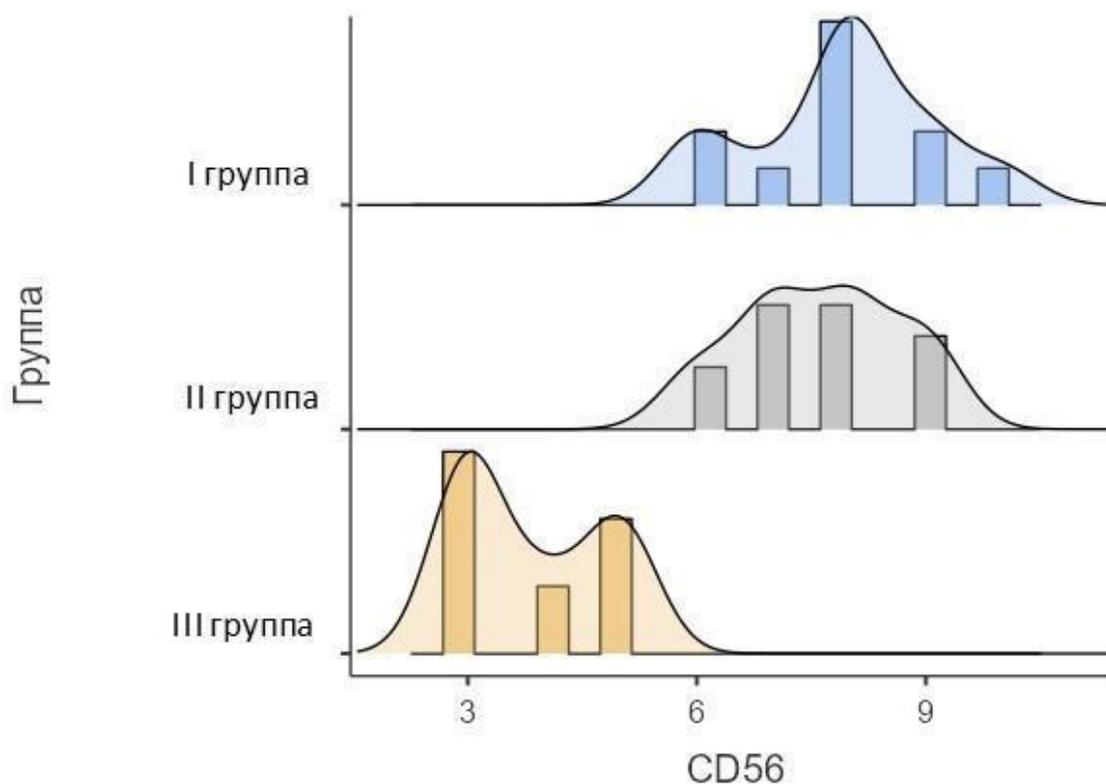


Рисунок 56 – Число CD56+ клеток в I-III группах (гистограмма)

В I группе количество CD68+ клеток составило от 22 до 30 в поле зрения, среднее значение – $26,5 \pm 2,77$, Me – 26 (25; 29), мода – 30 (Рисунок 57, А; Рисунок 58; Рисунок 59).

Во II группе число CD68+ клеток варьировало от 21 до 40, в среднем – $28,5 \pm 7,61$, Me – 24 (22; 36), мода – 21 (Рисунок 57, Б; Рисунок 58; Рисунок 59).

В III группе число CD68+ клеток составило от 15 до 19, среднее значение – $17,2 \pm 1,47$, Me – 17,5 (16,3; 18), мода – 18. (Рисунок 57, В; Рисунок 58; Рисунок 59).

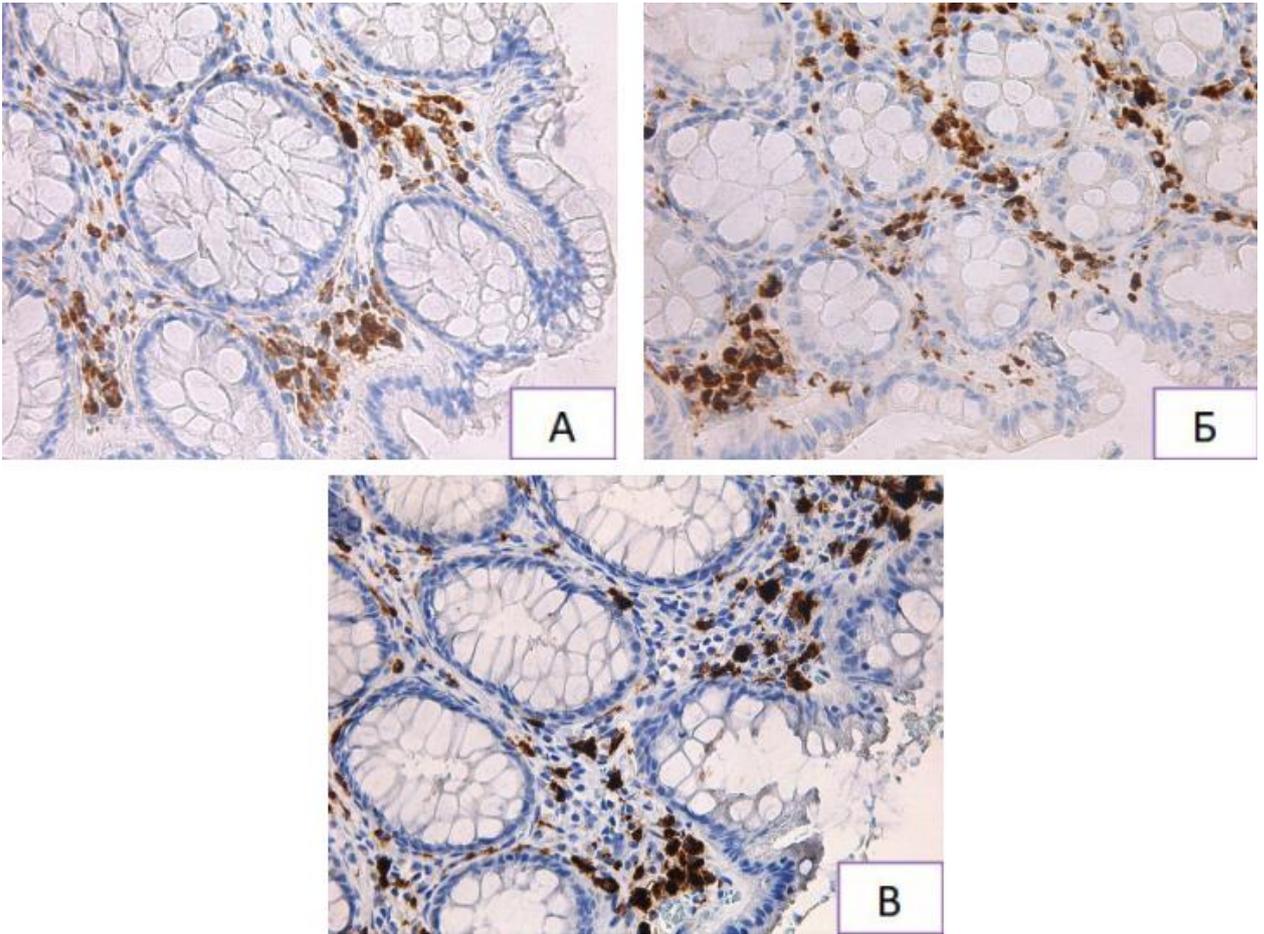


Рисунок 57 – ИГХ: количество С68+ клеток в I-III группах. А – группа I, увеличение $\times 400$; Б – группа II, увеличение $\times 400$; В – группа III, увеличение $\times 400$

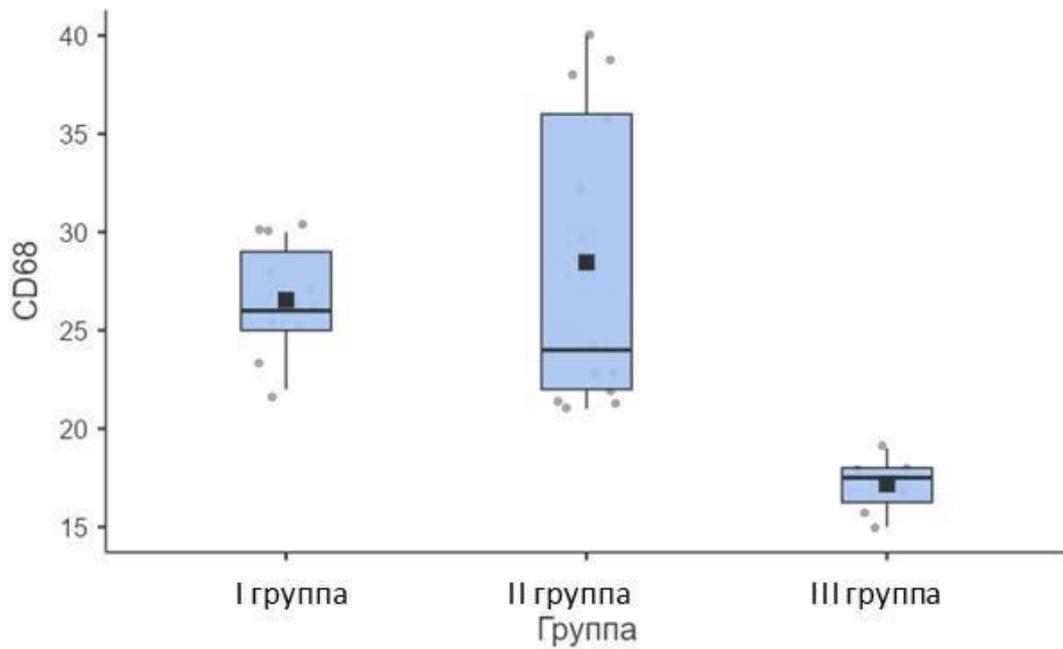


Рисунок 58 – Число CD56+ клеток в I-III группах (коробчатая диаграмма)

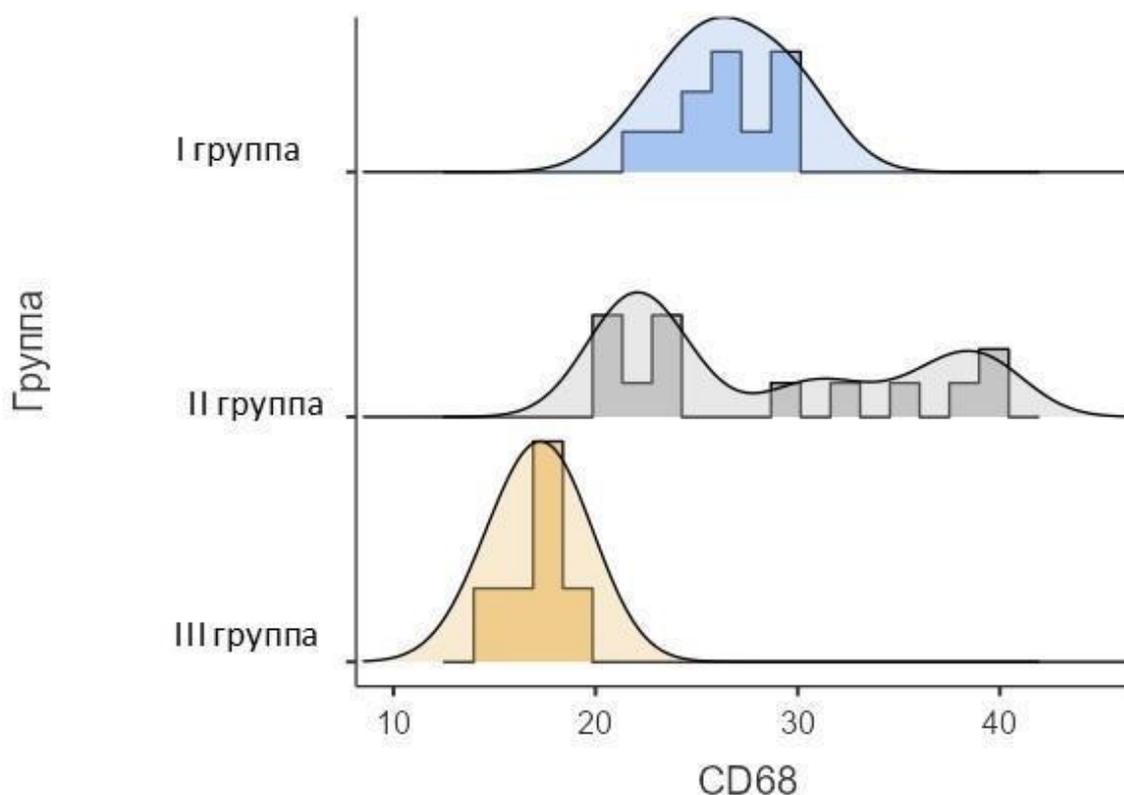


Рисунок 59 – Число CD68+ клеток в I-III группах (гистограмма)

В I группе количество CD138+ клеток составило от 25 до 38 в поле зрения, среднее значение – $31,5 \pm 4,63$, Me – 31 (28; 35,5), мода – 25 (Рисунок 60, А; Рисунок 61; Рисунок 62).

Во II группе число CD138+ клеток варьировало от 19 до 30, в среднем – $26,3 \pm 3,38$, Me – 27 (26; 28), мода – 27 (Рисунок 60, Б; Рисунок 61; Рисунок 62).

В III группе число CD138+ клеток составило от 4 до 8, среднее значение – $5,67 \pm 1,63$, Me – 5,5 (4,25; 6,75), мода – 4 (Рисунок 60, В; Рисунок 61; Рисунок 62).

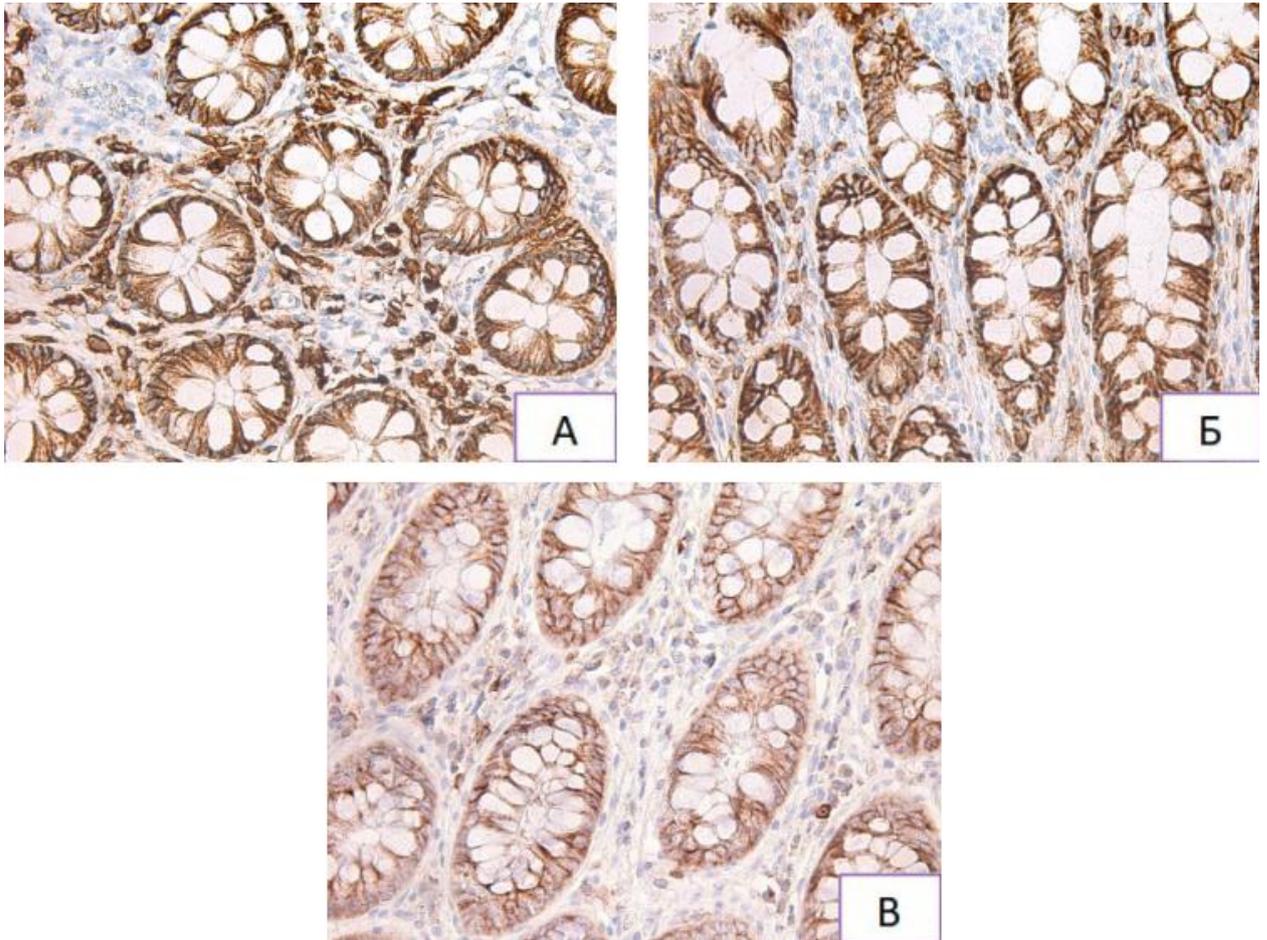


Рисунок 60 – ИГХ: количество С138+ клеток в I-III группах. А – группа I, увеличение $\times 400$; Б – группа II, увеличение $\times 400$; В – группа III, увеличение $\times 400$

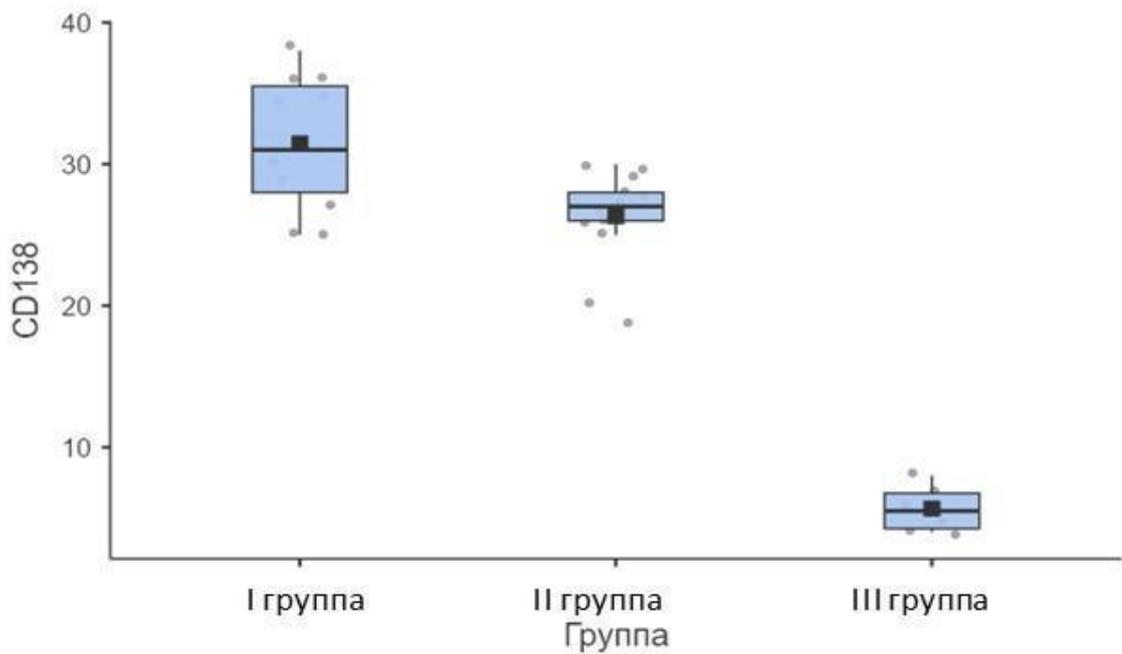


Рисунок 61 – Число CD138+ клеток в I-III группах (коробчатая диаграмма)

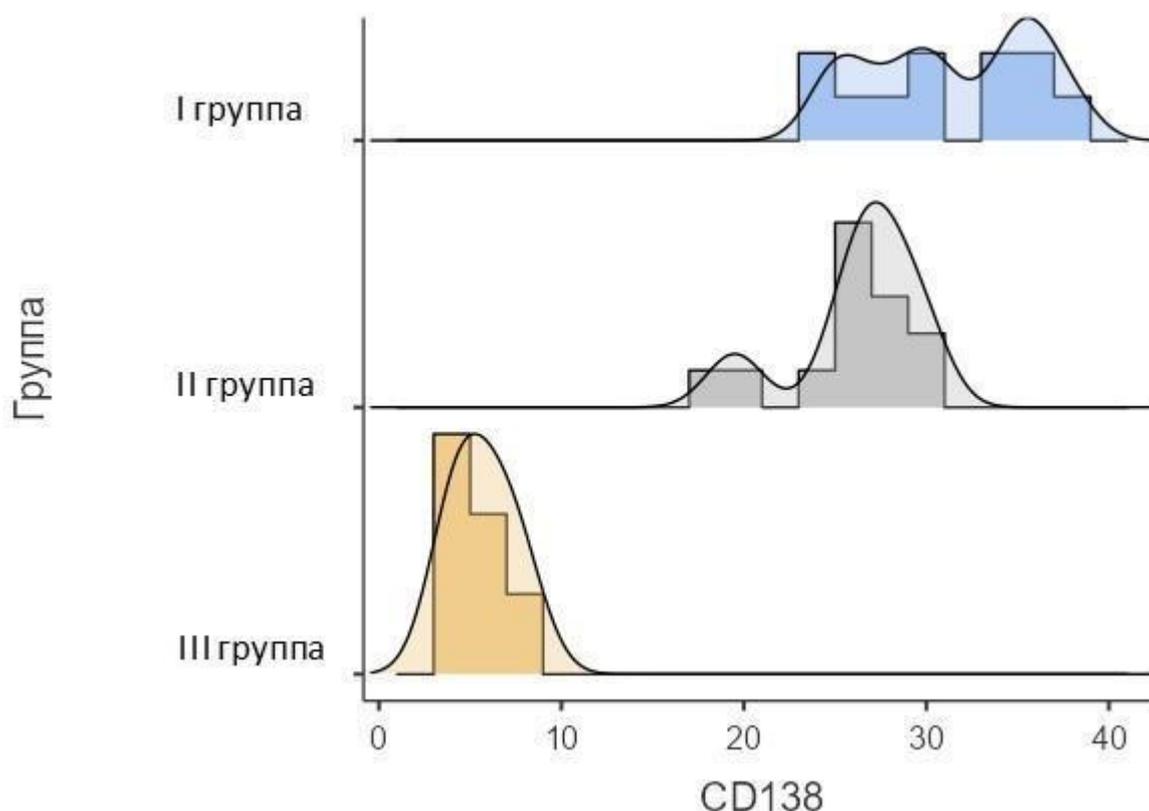


Рисунок 62 – Число CD138+ клеток в I-III группах (гистограмма)

Таблица 10 – Сравнительная характеристика числа иммунокомпетентных клеток в поле зрения в сравниваемых группах

Группа исследования	ИГХ-маркер Me (Q1; Q3)					
	CD4	CD8	CD20	CD56	CD68	CD138
НДБТК	24 (22,5; 25,5)	36 (30,5; 39,5)	2 (2; 2)	8 (7,5; 8,5)	26 (25; 29)	31 (28; 35,5)
ОДБТК	20 (17; 23)	29 (26; 34)	2 (2; 3)	8 (7; 8)	24 (22; 36)	27 (26; 28)
Группа сравнения	7 (4,5; 9,5)	13,5 (13; 14,8)	2 (2; 2)	3,5 (3; 4,75)	17,5 (16,3; 18)	5,5 (4,25; 6; 75)

Для определения значимости различий в количестве CD4+, CD8+, CD20+, CD56+, CD68+ и CD138+ клеток в поле зрения между группами был использован H-критерий Краскела—Уоллиса, который показал значимые различия для CD4+,

CD8+, CD56+, CD68+ и CD138+ клеток, и для CD20+ – незначимые различия. (Таблица 11).

Таблица 11 – Сравнение числа иммунокомпетентных клеток в группах (Н-критерий Краскела—Уоллиса)

ИГХ-маркер	Критерий согласия Пирсона χ^2	df (степеней свободы)	р-уровень значимости	Размер эффекта ε^2
CD4	18,105	2	<0,001	0,6243
CD8	17,728	2	<0,001	0,6113
CD20	0,508	2	0,776	0,0175
CD56	14,748	2	<0,001	0,5086
CD68	14,009	2	0,003	0,4831
CD138	17,578	2	0,003	0,6061

Для интерпретации результатов однофакторного дисперсионного анализа Краскела—Уоллиса были проведены апостериорные попарные сравнения методом (тестом) Двасса—Стила—Кричлоу—Флигнера. В ходе исследования были выявлены значимые различия в количестве CD4+, CD8+ и CD138+ клеток в слизистой оболочке толстой кишки во всех трех сравниваемых группах. При сравнении I и II групп: CD4 ($Me_I = 24$; $Me_{II} = 20$; $W = -3,55$; $p = 0,032$), CD8 ($Me_I = 36$; $Me_{II} = 29$; $W = -3,41$; $p = 0,042$) и CD138 ($Me_I = 31$; $Me_{II} = 27$; $W = -3,33$; $p = 0,048$). При сравнении I и III групп: CD4 ($Me_I = 24$; $Me_{III} = 7$; $W = -4,70$; $p = 0,003$), CD8 ($Me_I = 36$; $Me_{III} = 13,5$; $W = -4,70$; $p = 0,003$) и CD138 ($Me_I = 31$; $Me_{III} = 5,5$; $W = -4,7$; $p = 0,003$). При сравнении II и III групп: CD4 ($Me_{II} = 20$; $Me_{III} = 7$; $W = -4,86$; $p = 0,002$), CD8 ($Me_{II} = 29$; $Me_{III} = 13,5$; $W = -4,85$; $p = 0,002$) и CD138 ($Me_{II} = 27$; $Me_{III} = 5,5$; $W = -4,85$; $p = 0,002$). Выявлена тенденция увеличения числа CD4+, CD8+ и CD138+ клеток в ряду «группа сравнения – ОДБТК – НДБТК».

Дополнительно продемонстрированы значимые различия в количестве CD56+ и CD68+ клеток между I и III группами: CD56 ($Me_I = 8$; $Me_{III} = 3,5$; $W = -4,77$; $p = 0,002$), CD68 ($Me_I = 26$; $Me_{III} = 17,5$; $W = -4,71$; $p = 0,002$), между II и III группами: CD56 ($Me_{II} = 8$; $Me_{III} = 3,5$; $W = -4,90$; $p = 0,002$), CD68 ($Me_{II} = 24$; $Me_{III} = 17,5$; $W = -4,85$; $p = 0,002$). В группах с дивертикулярной болезнью толстой кишки отмечалось увеличение количества CD56+ и CD68+ клеток в поле зрения в отличие от группы сравнения без дивертикулов.

Выявленные значимые различия между исследованными группами отображены в Таблице 12. Стоит отметить, что в исследовании значимых различий между I-III группами в количестве CD20+ клеток, между I и II группами в количестве CD56+ и CD68+ клеток не было обнаружено.

Таблица 12 – Попарные сравнения количества иммунокомпетентных клеток в группах (апостериорные сравнения методом Двасса–Стила–Кричлоу–Флигнера)

Попарное сравнение групп	ИГХ-маркер	W-критерий Вилкоксона	p-уровень
НДБТК и ОДБТК	CD4	-3,55	0,032
	CD8	-3,41	0,042
	CD20	0,88	0,805
	CD56	-0,89	0,803
	CD68	-0,12	0,996
	CD138	-3,33	0,048
НДБТК и группа сравнения	CD4	-4,70	0,003
	CD8	-4,70	0,003
	CD20	0,00	1,000
	CD56	-4,77	0,002
	CD68	-4,71	0,002
	CD138	-4,70	0,003

Продолжение таблицы 12

Попарное сравнение групп	ИГХ-маркер	W-критерий Вилкоксона	p-уровень
ОДБТК и группа сравнения	CD4	-4,86	0,002
	CD8	-4,85	0,002
	CD20	-0,73	0,863
	CD56	-4,90	0,002
	CD68	-4,85	0,002
	CD138	-4,85	0,002

Мы предприняли попытку определить факторы риска, способствующие осложненному течению дивертикулярной болезни толстой кишки. Учитывая, что при колоноскопии в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки может отсутствовать мышечная пластинка слизистой оболочки, нами была проведена оценка прогностического значения иммунной инфильтрации на вероятность развития осложненного течения дивертикулярной болезни. Для этого была применена модель логистической регрессии (МЛР), показатели соответствия и общей значимости модели приведены в Таблице 13.

Таблица 13 – Показатели соответствия и общей значимости модели

R^2_{CS}	R^2_T	Показатели общей значимости модели		
		χ^2	df (степеней свободы)	p
0,634	0,847	72,3	8	<0,001

В обеих категориях течения 83,3% случаев были точно классифицированы, причем специфичность была несколько выше чувствительности модели. Осложненное течение дивертикулярной болезни было предсказано точно в 89,7% случаев, неосложненное – в 81,8% случаев. Характеристики модели представлены в Таблице 14 и на Рисунке 63.

Таблица 14 – Классификационная таблица модели

Наблюдаемые	Предсказанные		Правильные (%)
	НДБТК	ОДБТК	
НДБТК	27	6	81,8
ОДБТК	4	35	89,7

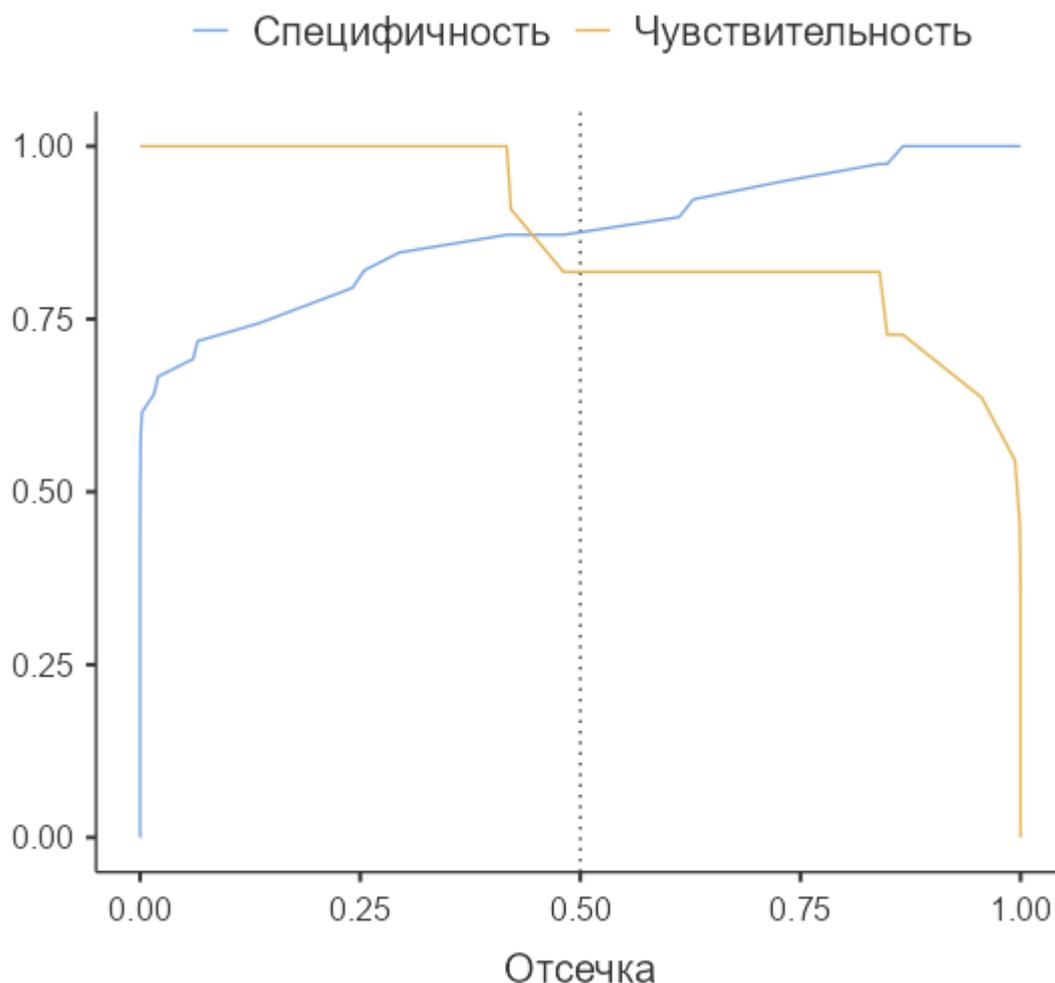


Рисунок 63 – График специфичности и чувствительности с указанием точки отсечения (cut-off value)

По результатам построения ROC-кривой была показана превосходная эффективность модели ($AUC = 0,974$) (Рисунок 64).

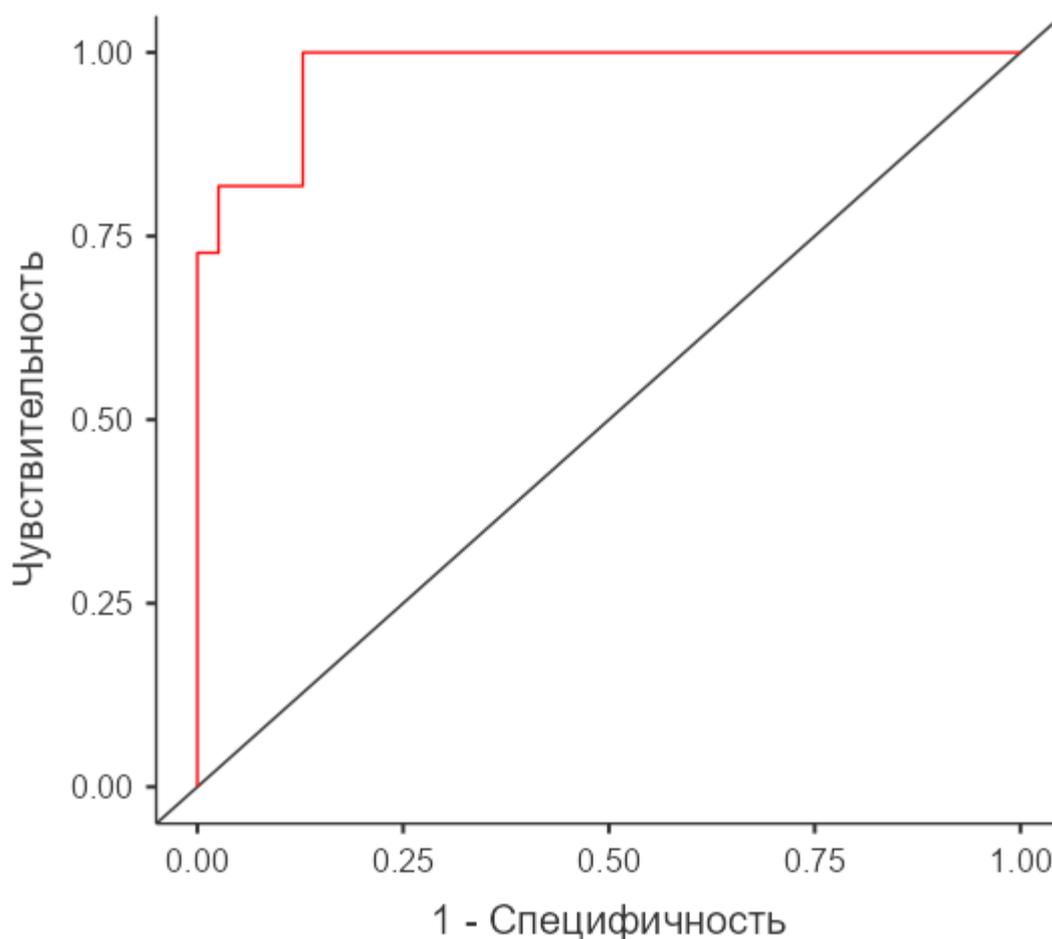


Рисунок 64 – ROC-кривая для прогностической точности модели логистической регрессии

Дополнительно была оценена значимость влияния пола, возраста пациентов и количества различных иммунокомпетентных клеток в составе иммунного ландшафта слизистой оболочки толстой кишки в каждом случае на развитие осложненного течения дивертикулярной болезни. Результаты продемонстрированы в Таблице 15.

Таблица 15 – Значимость числа иммунокомпетентных клеток слизистой оболочки толстой кишки в развитии ОДБТК

Предиктор	B	SE	Отношение шансов	Доверительный интервал 95%		p
				Нижний	Верхний	
Константа	-180,859	73,542	2,84e-79	7,15e-142	1,13e-16	0,014
CD4	3,933	1,686	51,0623	1,874	1391,07	0,020
CD8	1,115	0,515	3,0495	1,111	8,37	0,030
CD20	-3,337	2,159	0,0355	5,16e-4	2,44	0,122
CD56	0,961	0,924	2,6151	0,428	16,00	0,298
CD68	1,471	0,659	4,3536	1,197	15,83	0,026
CD138	0,843	0,380	2,3239	1,104	4,89	0,026
Возраст	-0,266	0,173	0,7663	0,546	1,07	0,123
Пол: Мужской– Женский	9,537	4,267	13858,7092	3,236	5,93e+7	0,025

По данным модели показано, что увеличение количества CD4+, CD8+, CD68+ и CD138+ клеток достоверно уменьшают шанс развития осложненного течения дивертикулярной болезни ($p = 0,020$, $p = 0,030$, $p = 0,026$ и $p = 0,026$ соответственно). При увеличении количества каждой из клеток в поле зрения на 1 шансы развития осложненного течения изменяется следующим образом: шанс развития осложненного течения ДБТК в 51 раз ниже в случаях с большим

количеством CD4+ клеток, в 3 раза ниже в случаях с большим количеством CD8+ клеток, в 4,4 раза ниже в случаях с большим количеством CD68+ клеток и в 2,3 раз ниже в случаях с большим количеством CD138+ клеток. Также показано, что мужской пол является фактором риска развития осложнений при дивертикулярной болезни. Представленная модель работает при комплексном использовании вышеприведенных критериев.

Для выявления значений изучаемых критериев, при которых пациента стоит относить в ту или иную группу (осложненное или неосложненное течение ДБТК) были рассчитаны взвешенные предельные средние для значимых маркеров.

Таким образом, было выявлены следующие интервалы количества клеток CD4+, CD8+, CD68+ и CD138+, при которых стоит относить пациента к группе с осложненным и неосложненным течением.

Для CD4:

- при значении данного показателя 18 вероятность неосложненного течения крайне низка;

- при значении 22 вероятность неосложненного течения несколько увеличивается, но остается очень низкой (0,54%), однако значение доверительного интервала говорит о неопределенности наступления события ($[1,63e-5; 0,64]$). В таком случае модель говорит о низкой вероятности неосложненного течения заболевания, но с высокой неопределенностью;

- при значении 25 вероятность неосложненного течения резко возрастает до 99,96% при доверительном интервале $[67,4\%; 100\%]$.

Для маркера CD4+ установлены следующие интервалы: ≤ 22 – осложненное течение ДБТК; ≥ 25 – неосложненное течение ДБТК; 23-24 – значения, при которых невозможно определить случай в одну из групп (Таблица 16, Рисунок 65).

Таблица 16 – Взвешенные предельные средние для CD4+ клеток

CD4	Вероятность	SE	95%-й доверительный интервал	
			Нижняя	Верхняя
18,6 ⁻	1,16e-8	9,53e-8	2,22e-16	0,0977
21,9 ^μ	0,00539	0,01589	1,63e0-5	0,6432
25,2 ⁺	0,99960	0,00143	0,674	1,0000

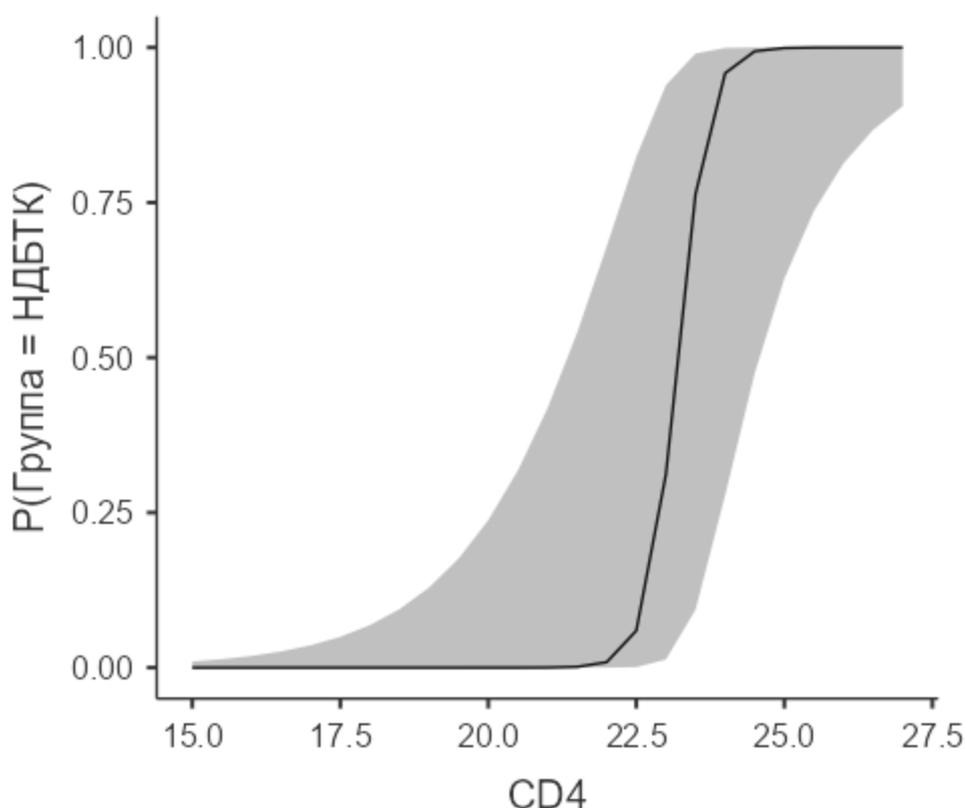


Рисунок 65 – График взвешенных предельных средних для CD4+ клеток

Для CD8:

- при значении данного показателя 27 вероятность неосложненного течения крайне низка;

- при значении 32 вероятность неосложненного течения несколько увеличивается, но остается очень низкой (0,54%), однако значение доверительного интервала говорит о неопределенности наступления события ([1,63e-5; 0,64]). В

таком случае модель говорит о низкой вероятности неосложненного течения заболевания, но с высокой неопределенностью;

- при значении 38 вероятность неосложненного течения резко возрастает до 71,7% при доверительном интервале [22,4%; 95,7%].

Для маркера CD8+ установлены следующие интервалы: ≤ 32 – осложненное течение ДБТК; ≥ 38 – неосложненное течение ДБТК; 33-37 – значения, при которых невозможно определить случай в одну из групп (Таблица 17, Рисунок 66).

Таблица 17 – Взвешенные предельные средние для CD8+ клеток

CD8	Вероятность	SE	95%-й доверительный интервал	
			Нижняя	Верхняя
26,7 ⁻	1,16e-5	6,61e-5	1,64e-10	0,451
32,2 ^μ	0,00539	0,0159	1,63e-5	0,643
37,7 ⁺	0,71700	0,2248	0,224	0,957

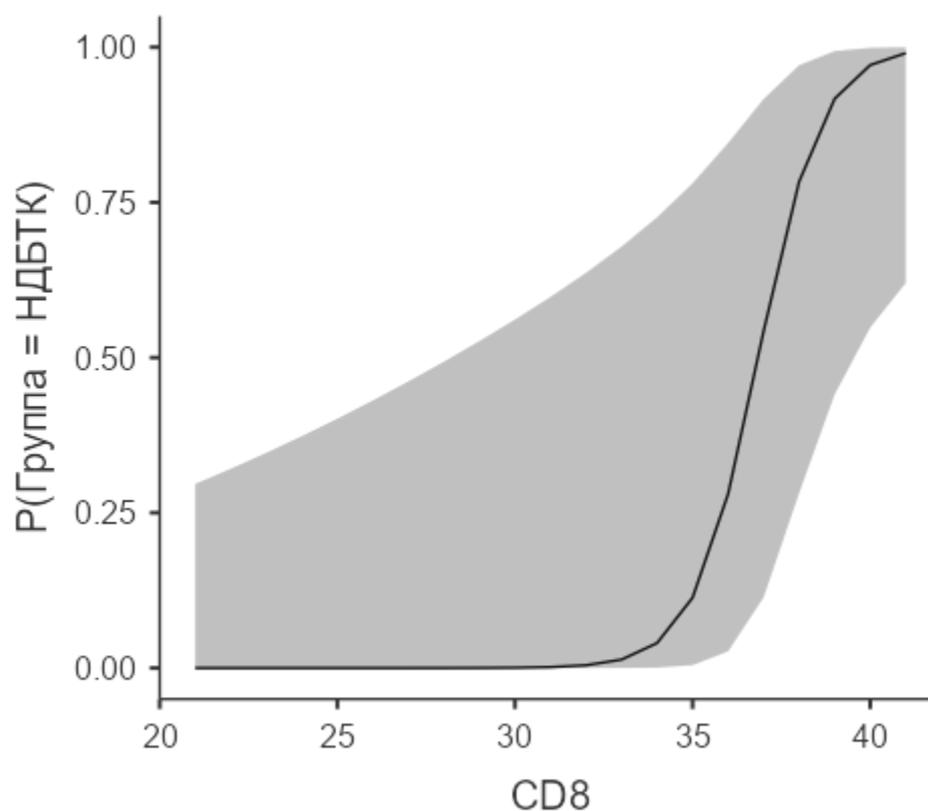


Рисунок 66 – График взвешенных предельных средних для CD8+ клеток

Для CD68:

- при значении данного показателя 22 вероятность неосложненного течения крайне низка;

- при значении 28 вероятность неосложненного течения несколько увеличивается, но остается очень низкой (0,539%), однако значение доверительного интервала говорит о неопределенности наступления события ([1,63e-5; 0,643]). В таком случае модель говорит о низкой вероятности неосложненного течения заболевания, но с высокой неопределенностью;

- при значении 32 вероятность неосложненного течения резко возрастает до 96,5% при доверительном интервале [33,3%; 99,79%].

Для маркера CD68+ установлены следующие интервалы: ≤ 28 – осложненное течение ДБТК; ≥ 32 – неосложненное течение ДБТК; 29-31 – значения, при которых невозможно определить случай в одну из групп (Таблица 18, Рисунок 67).

Таблица 18 – Взвешенные предельные средние для CD68+ клеток

CD68	Вероятность	SE	95%-й доверительный интервал	
			Нижняя	Верхняя
21,8 ⁻	1,08e-6	7,05e-6	3,06e-12	0,277
27,6 ^u	0,00539	0,0159	1,63e0-5	0,643
33,4 ⁺	0,96450	0,0698	0,333	0,999

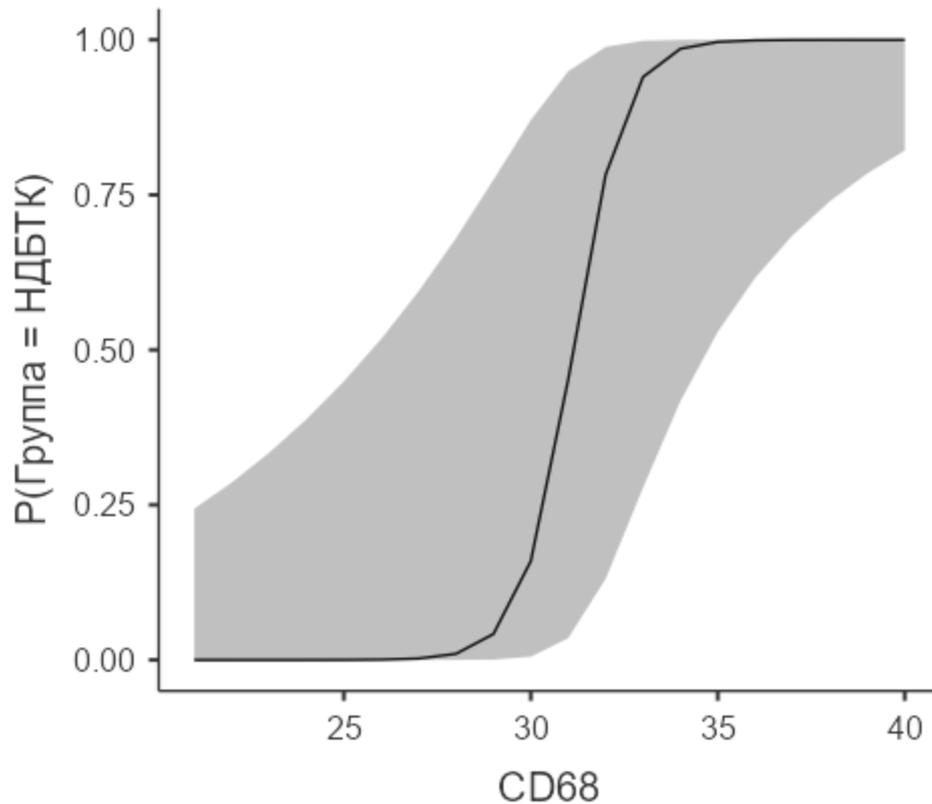


Рисунок 67 – График взвешенных предельных средних для CD68+ клеток

Для CD138:

- при значении данного показателя 24 вероятность неосложненного течения крайне низка;

- при значении 29 вероятность неосложненного течения несколько увеличивается, но остается очень низкой (0,539%), однако значение доверительного интервала говорит о неопределенности наступления события ($[1,63e-5; 0,643]$). В таком случае модель говорит о низкой вероятности неосложненного течения заболевания, но с высокой неопределенностью;

- при значении 32 вероятность неосложненного течения начинает расти, достигая 21,3% при доверительном интервале $[27,8%; 96,3%]$.

Для маркера CD138+ установлены следующие интервалы: ≤ 29 – осложненное течение ДБТК; ≥ 33 – неосложненное течение ДБТК; 30-32 – значения, при которых невозможно определить случай в одну из групп (Таблица 19, Рисунок 68).

Таблица 19 – Взвешенные предельные средние для CD138+ клеток

CD138	Вероятность	SE	95%-й доверительный интервал	
			Нижняя	Верхняя
24,0 ⁻	1,08e-4	4,64e-4	2,47e-8	0,322
28,7 ^μ	0,00539	0,0159	1,63e-5	0,643
33,3 ⁺	0,21323	0,3918	0,00278	0,963

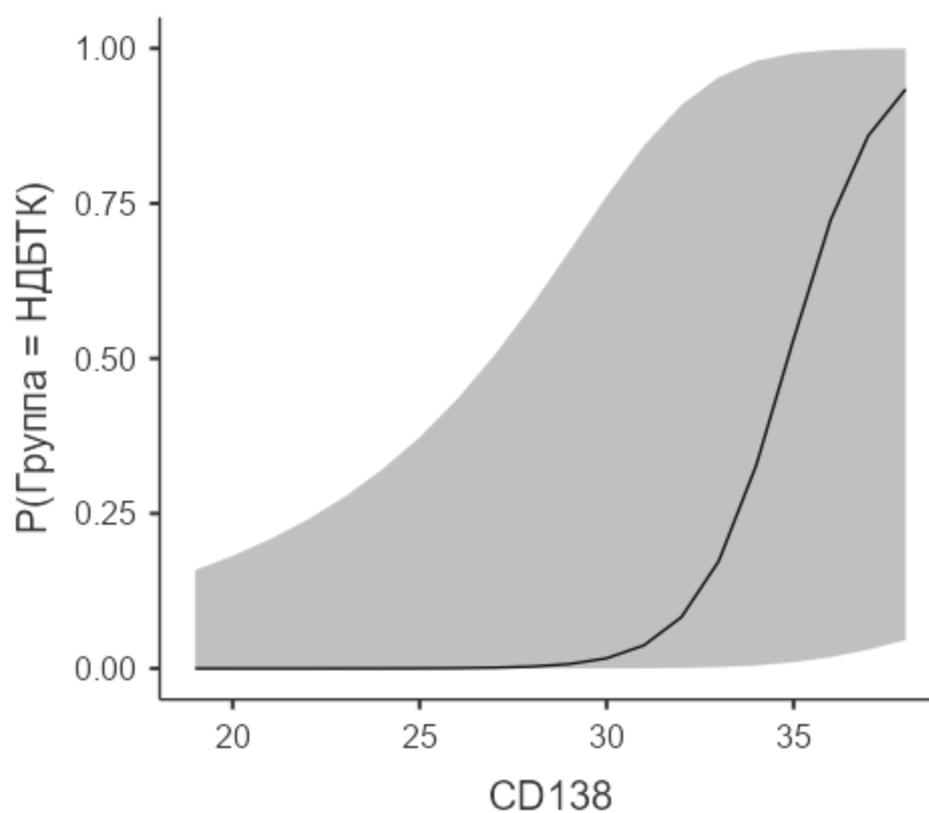


Рисунок 68 – График взвешенных предельных средних для CD138+ клеток

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Сравнительная патоморфологическая и ультраструктурная характеристика мышечной пластинки слизистой оболочки и мышечной оболочки толстой кишки

В нашем исследовании показано, что ДБТК чаще встречается у женского населения, чем у мужского [7], что соотносится с данными зарубежных исследователей [44]. Выявлены значимые различия возраста пациентов в группах по полу: у мужчин данное заболевание встречается в более молодом возрасте, чем у женщин (Ме возраста мужчин – 47 (39,5; 61) лет, женщин – 70 (60; 82) года; $U = 103$; $p < 0,001$). На наш взгляд, учитывая возрастные тенденции в группах, можно сделать предположение, что уровень стероидных гормонов в крови может влиять на развитие ДБТК, о чем также упоминали другие исследователи [25].

При морфометрическом исследовании мышечной пластинки слизистой оболочки толстой кишки была отмечена тенденция к увеличению площади, занимаемой волокнами соединительной ткани от группы сравнения (пациенты без дивертикулов) к наблюдениям с неосложненной и осложненной ДБТК. В случаях осложненной ДБТК площадь фиброза в мышечной пластинке слизистой оболочки превышала значения в группе неосложненной ДБТК в 3,5 раза, а в группе без дивертикулов – в 21 раз.

Был выявлен выраженный фиброз между пучками мышечных волокон в мышечной оболочке толстой кишки в большей степени у пациентов с осложненным течением ДБТК, в меньшей – с неосложненным (занимает в 75 и 15 раз большую площадь среза соответственно при сопоставлении с группой без дивертикулов толстой кишки). Похожие данные о фиброзе мышечной оболочки толстой кишки получили и другие исследователи [3; 75]. Однако мы отметили, что в первой группе наблюдений (осложненное течение ДБТК) в составе

соединительной ткани преобладали коллагеновые волокна, в то время как во второй группе (неосложненное течение ДБТК) – эластические волокна. Полученные результаты патоморфологических особенностей соединительной ткани толстой кишки при дивертикулярной болезни подтверждаются данными литературы [89].

При анализе ультраструктурных характеристик мышечного слоя толстой кишки обращали на себя внимание следующие изменения: в случае с осложненным течением ДБТК отмечалось визуальное уменьшение размеров миоцитов, при неосложненном течении размеры миоцитов соответствовали нормальным (средняя толщина около 8 мкм); однако определялось разрушение щелевидных контактов и нарушение продольной ориентации миоцитов относительно друг друга, что может являться признаком гиперконтрактильности. В данных литературы [40; 100] отмечается, что у пациентов с ДБТК мышечные волокна имеют увеличенную сократительную активность и заметно сниженную способность к расслаблению после сокращения.

В случае неосложненного течения ДБТК в отдельных ядрах ГМК отмечалось набухание митохондрий с просветлением их матрикса и частичной деструкцией крист, сопровождавшееся глыбчатой конденсацией маргинально расположенного ядерного хроматина, деформацией и фрагментацией ядер, что в комплексе характерно для начальных этапов апоптотической гибели клеток. Также для светлых миоцитов в норме описано преобладание кортикальных везикул и плотных телец в сравнении с темными [4], однако в исследуемых случаях наблюдалась обратная картина.

4.2. Патоморфологические изменения нервных подслизистых и межмышечных нервных ганглиев толстой кишки

В плане исследования патологии нервной системы нами было выявлено

статистически достоверное увеличение количества глиальных клеток и значения глиального индекса в группах с неосложненным и осложненным течением ДБТК при сопоставлении с группой сравнения. Однако между этими двумя группами статистически значимого различия выявлено не было, что согласуется с данными других исследователей [38]. В обеих сравниваемых группах на ультраструктурном уровне были отмечены дистрофические изменения нервных клеток межмышечных ганглиев, их вакуолизация, наличие крупных включений неравномерной электронной плотности. Схожие данные отмечают и другие авторы, показывая, что при осложненной дивертикулярной болезни нейроны имели более крупные липофусцинподобные включения, мембранные органеллы имели более крупные цистерны, а ядро – более глубокие углубления при сравнении с таковыми в случаях без дивертикулов. Дополнительно отмечены ультраструктурные изменения интерстициальных клеток Кахаля, что в совокупности указывает на роль патологии нервной системы в развитии дивертикулярной болезни толстой кишки [105].

Помимо этого, по периферии нервных ганглиев обращает на себя внимание значительное число зрелых, дегранулированных и «опустошенных» тучных клеток. Такую тенденцию отмечают и другие исследователи [71]. Полученные данные указывают на то, что целесообразно более детально изучить особенности местного иммунитета толстой кишки у пациентов с ДБТК. Хотя полученные нами результаты не имеют статистически значимых различий между группами пациентов с осложненным и неосложненным течением, однако указывают на патологию энтеральной нервной системы у пациентов с ДБТК, что, несомненно, играет роль в патогенезе ДБТК различных вариантов течения у пациентов с впервые выявленными дивертикулами толстой кишки [73].

4.3. Сравнительная оценка иммунокомпетентных клеток слизистой оболочки толстой кишки

Известно, что дивертикулярная болезнь сопровождается воспалительными изменениями слизистой оболочки толстой кишки [92; 103].

Нами было показано статистически значимое различие количества CD4+, CD8+ (Т-лимфоциты) и CD138+ (плазмоциты) иммунных клеток в слизистой оболочке толстой кишки как между группами с ДБТК и без дивертикулов, так и между группами с разным течением ДБТК. Различие в количестве плазмоцитов (CD138+ иммунные клетки) указывает на хронический характер воспаления при дивертикулярной болезни независимо от клинического варианта течения заболевания, что было отмечено в предшествующих исследованиях зарубежных авторов [74; 87]. В группе НДБТК продемонстрировано наибольшее количество плазмоцитов в поле зрения, что может быть связано с тем, что при длительном хроническом течении ДБТК с периодическими эпизодами дивертикулита без гнойных осложнений воспалительный процесс постепенно прогрессирует, в то время как в группе с ОДБТК у пациентов, как правило, при первом эпизоде дивертикулита развиваются гнойные осложнения, приводящие к хирургическому вмешательству, за счет которого длительность фонового хронического воспаления уменьшается.

Продемонстрировано статистически значимое повышение CD4+ и CD8+ клеток (Т-лимфоциты) в ряду «группа сравнения – ОДБТК – НДБТК». Известно, что данные субпопуляции лимфоцитов участвуют в иммунном ответе на инфекционные агенты, при этом CD4+ лимфоциты регулируют дифференцировку CD8+ лимфоцитов при персистирующих инфекциях [31], что указывает на важную роль состава микробиоты толстой кишки как инфекционного агента в развитии ДБТК в различных вариантах ее течения. При этом G. Barbara et al. в своем исследовании не выявили отличий в количестве Т-лимфоцитов в слизистой оболочке толстой кишки при ДБТК [49]. Расхождение данных в показателях

местного иммунитета слизистой оболочки толстой кишки может быть связано как с индивидуальными особенностями состава микробиоты, так и с уровнем общего иммунитета в каждом отдельном клиническом случае.

Выявлено статистически значимое различие в количестве CD56⁺ и CD68⁺ клеток между группой без дивертикулов и группами с ДБТК. Тем не менее между группами с разным течением ДБТК статистически значимые различия в этом показателе не выявлены. Подобные результаты по уровню макрофагов (CD68⁺ клеток) отметили и другие исследователи, подтверждая, что субпопуляции макрофагов у пациентов с дивертикулярной болезнью отличаются от таковых у пациентов группы сравнения, с преобладанием провоспалительных [26; 30].

Роль местного иммунитета слизистой оболочки толстой кишки в патогенезе развития гнойных осложнений ДБТК активно обсуждается отечественными и зарубежными исследователями. Многие из них связывают изменения иммунного ландшафта слизистой оболочки толстой кишки с нарушением ее микробиоты, которая начинает играть провоспалительную роль в патогенезе как дивертикулярной болезни, так и других заболеваний, в которых воспаление участвует в патогенезе [28; 32; 70].

С помощью математической модели были получены интервалы количества иммунных клеток, ассоциированных с высоким риском осложненного течения дивертикулярной болезни: CD4⁺ ≤ 22 , CD8⁺ ≤ 32 , CD68⁺ ≤ 28 , CD138⁺ ≤ 30 . Интервалы значений, ассоциированные с неосложненным течением дивертикулярной болезни: CD4⁺ ≥ 25 , CD8⁺ ≥ 38 , CD68⁺ ≥ 32 , CD138⁺ ≥ 33 . Однако, если значения попадают в диапазон CD4⁺ 23-24, CD8⁺ 33-37, CD68⁺ 29-31, CD138⁺ 30-32, клинический случай занимает промежуточное положение между осложненным и неосложненным течением заболевания, попадая в «слепую зону», и требует проведения дополнительного обследования для уточнения рисков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дивертикулярная болезнь толстой кишки является актуальной проблемой для современного здравоохранения многих стран ввиду своей распространенности и многообразия вариантов течения. Осложненное ее течение ведет к экстренным хирургическим вмешательствам с высоким риском инвалидизации и летальности пациентов.

На сегодняшний день патогенез развития осложненного течения дивертикулярной болезни толстой кишки до конца не изучен. В связи с этим раннее выявление и профилактика осложненного течения болезни вызывает трудности у врачей различных специальностей.

Поэтому нашей главной задачей было определить клинические и морфологические особенности осложненного течения дивертикулярной болезни толстой кишки с целью формулировки комплекса предикторов для своевременного выявления этой группы пациентов с целью более тщательного наблюдения и профилактики гнойных осложнений.

В нашем исследовании были изучены такие факторы как пол и возраст пациентов. Показано, что осложненное течение дивертикулярной болезни чаще развивается у женщин в более позднем возрасте, у мужчин – в более раннем. Эта особенность указывает на необходимость в большей настороженности к пациентам женского пола в пожилом возрасте, так как обширные экстренные хирургические вмешательства в этой возрастной группе сопряжены с высоким риском инвалидизации и летальных исходов.

Были продемонстрированы статистически значимые различия в морфологических характеристиках стенки толстой кишки у пациентов с неосложненной и осложненной дивертикулярной болезнью в сравнении с случаями без дивертикулов. Выявлены особенности строения мышечной пластинки слизистой оболочки, мышечной оболочки, подслизистых и межмышечных

нервных ганглиев толстой кишки, которые указывают на полиэтиологичность дивертикулярной болезни толстой кишки и различных вариантах ее течения.

Выявлены статистически значимые различия в характеристике иммунного ландшафта слизистой оболочки толстой кишки, которые, с одной стороны, показывают хроническую воспалительную природу дивертикулярной болезни в целом, с другой стороны – нарушение местного иммунитета в сторону снижения реактивности при осложненном течении заболевания. Данные особенности можно выявлять при колонобиопсии у пациентов с дивертикулами толстой кишки.

По результатам проведенного исследования нами представлена математическая модель, классифицирующая по состоянию местного иммунитета пациентов в группу высокого риска осложненного или неосложненного течения дивертикулярной болезни, что крайне важно для правильной маршрутизации и ведения таких пациентов. Данная модель показывает ассоциацию количества CD4+, CD8+, CD68+ и CD138+ клеток в слизистой оболочке кишки с риском развития гнойных осложнений при дивертикулярной болезни толстой кишки. Полученные данные возможно использовать для дальнейших проспективных исследований.

Проведенное нами исследование и полученные данные могут привлечь большее внимание врачей-патологоанатомов, хирургов и колопроктологов к проблеме ранней дифференциальной диагностики различных вариантов течения дивертикулярной болезни толстой кишки, что будет способствовать оптимизации профилактики и тактики ведения таких пациентов с уменьшением риска гнойных осложнений и экстренных хирургических вмешательств, что связано со снижением качества жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. На основании результатов сравнительного исследования показано, что пол и возраст пациентов ассоциированы с вариантом течения дивертикулярной болезни толстой кишки. Осложненное течение дивертикулярной болезни у мужчин (Me – 47) встречается в более раннем возрасте, чем у женщин (Me – 70) ($U = 103$; $p < 0,001$). Связи с полом и возрастом для неосложненного течения ДБТК выявлено не было.

2. Показана тенденция к увеличению площади, занимаемой коллагеновыми волокнами в мышечной пластинке слизистой оболочки (3,33% – 20,8% – 70,4%) и в мышечной оболочке толстой кишки (0,38% – 3,57% – 15,2%) в ряду «группа сравнения – НДБТК – ОДБТК» (для мышечной пластинки слизистой оболочки: $\chi^2 = 22,2$, $p < 0,001$; для мышечной оболочки: $\chi^2 = 41,6$, $p < 0,001$). Выявлено нарушение взаимной ориентации миоцитов, перицеллюлярный отек и частичное нарушение щелевидных контактов при НДБТК; разрастание соединительной ткани в перимизии и эндомизии, активные фибробласты и образование грубых разнонаправленных пучков коллагеновых волокон при ОДБТК.

3. Установлено, что дивертикулярная болезнь толстой кишки характеризуется увеличением значения глиального индекса в подслизистых ($\chi^2 = 28,98$; $p < 0,001$) и межмышечных ($\chi^2 = 26,595$; $p < 0,001$) нервных ганглиях, вакуолизацией цитоплазмы нейронов и перифокальным увеличением количества тучных клеток. Различий между группами с различным течением дивертикулярной болезни выявлено не было.

4. Продемонстрированы значимые различия в клеточном составе иммунокомпетентных клеток слизистой оболочки толстой кишки с тенденцией увеличения количества CD4+, CD8+ и CD138+ клеток в ряду «группа сравнения – ОДБТК – НДБТК»: для НДБТК характерно большее количества CD4+, CD8+ и CD138+ клеток в сравнении с ОДБТК (CD4: $W = -3,55$, $p = 0,032$; CD8: $W = -3,41$,

$p = 0,042$; CD138: $W = -3,33$, $p = 0,048$); для ОДБТК характерно увеличение CD4+, CD8+ и CD138+ клеток в сравнении с случаями без дивертикулов толстой кишки (CD4: $W = -4,86$, $p = 0,002$; CD8 : $W = -4,85$, $p = 0,002$; CD138: $W = -4,85$, $p = 0,002$). Было выявлено увеличение количества CD56+ и CD68+ клеток в случаях с ДБТК при сопоставлении с группой сравнения. Различий в количестве CD20+ клеток в исследуемых группах выявлено не было.

5. С помощью математической модели установлено, что значения $CD4+ \leq 22$, $CD8+ \leq 32$, $CD68+ \leq 28$, $CD138+ \leq 30$ ассоциированы с большей вероятностью развития осложненного течения дивертикулярной болезни толстой кишки. Значения $CD4+ \geq 25$, $CD8+ \geq 38$, $CD68+ \geq 32$, $CD138+ \geq 33$ ассоциированы с большей вероятностью неосложненного течения дивертикулярной болезни толстой кишки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении дивертикулов толстой кишки у женщин старше 50 лет необходимо более настороженное наблюдение таких пациенток для профилактики и ранней диагностики осложненного течения дивертикулярной болезни.

2. При выявлении в слизистой оболочке колонобиоптата у пациента с дивертикулами толстой кишки хронической воспалительной инфильтрации необходимо провести оценку числа иммунокомпетентных клеток слизистой оболочки с помощью иммуногистохимических маркеров CD4, CD8, CD68, CD138. Неосложненное течение дивертикулярной болезни характеризуется значениями: $CD4+ \geq 25$, $CD8+ \geq 38$, $CD68+ \geq 32$, $CD138+ \geq 33$. Осложненное течение дивертикулярной болезни характеризуется значениями: $CD4+ \leq 22$, $CD8+ \leq 32$, $CD68+ \leq 28$, $CD138+ \leq 30$.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГМК – гладкая мышечная клетка

ДБТК – дивертикулярная болезнь толстой кишки

ИГХ – иммуногистохимия

НДБТК – неосложненная дивертикулярная болезнь толстой кишки

НПВС – нестероидное противовоспалительное средство

ОДБТК – осложненная дивертикулярная болезнь толстой кишки

США – Соединенные Штаты Америки

β 3-tubulin – белок семейства тубулинов, которому принадлежит основная роль в организации структуры аксонов и обеспечении их функции; используется для детекции нейронов

GDNF – glial cell line-derived neurotrophic factor (нейротрофический фактор глиальной клеточной линии)

H-критерий – непараметрический статистический критерий Краскела—Уоллиса

L – нижний квартиль (25%)

M – mean (среднее арифметическое)

MMP – матриксная металлопротеаза

M0 – отдаленных метастазов нет

n – число случаев (наблюдений или записей)

N0 – поражения регионарных лимфатических узлов нет.

p – уровень значимости

Q1 – first quartile (первый квартиль)

Q3 – third quartile (третий квартиль)

R – непараметрический коэффициент корреляции Спирмена

S100 – группа кальций-связывающих белков, используется для детекции глиальных и шванновских клеток

SD – standart deviation (стандартное отклонение)

T2 – опухоль распространяется на мышечный слой, без прорастания стенки кишки

T3 – опухоль прорастает все слои стенки кишки с распространением в жировую клетчатку, без поражения соседних органов

TIMP – tissue inhibitors of metalloproteinases (тканевые ингибиторы металлопротеиназ)

TNM – tumor, nodus, metastasis (международная классификация стадий злокачественных новообразований)

U – верхний квартиль (75%)

U-критерий – непараметрический статистический критерий Манна—Уитни

W-критерий – непараметрический статистический критерий Вилкоксона

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дивертикулярная болезнь ободочной кишки: патогенез, классификация и осложнения / И. А. Хаджи Исмаил [и др.] // Медицинские новости. – 2020. – Т. 6, № 309. – С. 25–29.
2. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клиническая картина, диагностика, лечение и профилактика / О. М. Драпкина [и др.] / Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – Т. 2, № 210. – С. 33–69.
3. Дивертикулярная болезнь: от традиций к инновациям / О. Ф. Воронцов [и др.] // Вестник ВолГМУ. – 2020. – Т. 4, № 76. – С. 92–95.
4. Зашихин, А. Л. К вопросу о фенотипических различиях гладких миоцитов, входящих в состав висцеральной и сосудистой гладкой мышечной ткани / А. Л. Зашихин, Ю. В. Агафонов // Вопросы морфологии XXI века. – 2010. – № 2. – С. 134–138.
5. Левчук, А. Л. Диагностика острого дивертикулита толстой кишки и его осложнений / А. Л. Левчук, Э. Г. Абдуллаев, А. Э. Абдуллаев // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 70–76.
6. Лысов, Н. А. Дивертикулярная болезнь толстого кишечника: современное состояние проблемы / Н. А. Лысов, М. М. Осадчук, Д. В. Балашов // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, врач и здоровье. – 2020. – № 4. – С. 33–41
7. Осложненное течение дивертикулеза толстой кишки, морфологические и генетические предикторы / А. К. Конюкова [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 5–14.
8. Пат. 2372622 РФ, МПК G01N33/53 C1. Способ диагностики дивертикулярной болезни кишечника / Ю. Н. Мялина, И. В. Козлова. – № 2008132246/15 ; заявл. 04.08.2008 ; опубл. 10.11.2009.

9. Пат. 2391667 РФ, МПК G01N33/53 C1. Способ ранней диагностики дивертикулярной болезни толстой кишки / Л. Б. Лазебник, А. И. Парфенов, С. В. Левченко, В. Б. Потапова, Р. Б. Гудкова, А. Э. Лычкова, В. В. Ульянова. – № 2009100831/15 ; заявл. 12.01.2009 ; опубл. 10.06.2010.
10. Патологические изменения мышечной ткани в стенке толстой кишки при дивертикулярной болезни / А. К. Конюкова [и др.] // Архив патологии. – 2024. – Т. 86, № 4. – С. 13–22.
11. Патологические изменения нервных ганглиев толстой кишки при различных вариантах течения дивертикулярной болезни / А. К. Конюкова [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 23–31.
12. Пузанов, Д. Дивертикулез и дивертикулярная болезнь / Д. Пузанов, И. Пузанова, В. Половинкин // Врач. – 2017. – № 10. – С. 11–14.
13. Ретроспективный анализ распространенности, особенностей течения, лечения и исходов дивертикулярной болезни по данным многопрофильного стационара / М. Д. Ардатская [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т. 176, № 4. – С. 77–82.
14. Современная концепция дифференциальной диагностики колитов: от Г.Ф. Ланга до наших дней / А. И. Парфенов и [др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 12. – С. 1022–1030.
15. Сравнительная характеристика иммунного ландшафта слизистой оболочки толстой кишки при дивертикулярной болезни / А. К. Конюкова [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2025. – Т. 14, № 3. – С. 33–41.
16. Тертычный, А. С. Оценка микробиоценоза кишечника в дифференциальной диагностике колитов у детей / А. С. Тертычный, А. В. Свидзинский, А. И. Андреев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 4. – С. 50–53.
17. A differential host response to viral infection defines a subset of earlier-onset diverticulitis patients / К. М. Schieffer [et al.] // Journal of gastrointestinal and liver diseases. – 2018. – Vol. 27, № 3. – P. 249–255.

18. Abundance of Enterobacteriaceae in the colon mucosa in diverticular disease / C. Linnige [et al.] // World journal of gastrointestinal pathophysiology. – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 18–27.
19. Adherence to a healthy lifestyle is associated with a lower risk of diverticulitis among men / P. H. Liu [et al.] // The American journal of gastroenterology. – 2017. – Vol. 112, № 12. – P. 1868–1876.
20. Allergic predisposition, histamine and histamine receptor expression (H1R, H2R) are associated with complicated courses of sigmoid diverticulitis / B. H. von Rahden [et al.] // Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. 173–182.
21. Alterations of the enteric smooth musculature in diverticular disease / I. Hellwig [et al.] // Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 49, № 8. – P. 1241–1252.
22. Assessment and grading of mucosal inflammation in colonic diverticular disease / A. Tursi [et al.] // Journal of clinical gastroenterology. – 2008. – Vol. 42, № 6. – P. 699–703.
23. Assessment of fecal microbiota and fecal metabolome in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon / A. Tursi [et al.] // Journal of clinical gastroenterology. – 2016. – Vol. 50, suppl 1. – P. S9–S12.
24. Association between obesity and weight change and risk of diverticulitis in women / W. Ma [et al.] // Gastroenterology. – 2018. – Vol. 155, № 1. – P. 58–66.e4.
25. Association of obesity with colonic diverticulosis in women / A. F. Peery [et al.] // Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 107–114.e1.
26. Association of steroid use with complicated sigmoid diverticulitis: potential role of activated CD68+/CD163+ macrophages / B. H. von Rahden [et al.] // Langenbecks Archive of Surgery. – 2011. – Vol. 396, № 6. – P. 759–768.
27. Author correction: Colonic diverticular disease / A. Tursi [et al.] // Nature reviews. Disease primers. – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 50.

28. Caër, C. Human intestinal mononuclear phagocytes in health and inflammatory bowel disease / C. Caër, M. J. Wick // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – № 11. – P. 410.
29. Camilleri, M. Etiopathogenetic mechanisms in diverticular disease of the colon / M. Camilleri, R. S. Sandler, A. F. Peery // *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 15–32.
30. CD163L1+CXCL10+ macrophages are enriched within colonic lamina propria of diverticulitis patients / K. M. Schieffer [et al.] // *The Journal of surgical research*. – 2021. – Vol. 267. – P. 527–535.
31. CD4+ T cell help is required for the formation of a cytolytic CD8+ T cell subset that protects against chronic infection and cancer / R. Zander [et al.] // *Immunity*. – 2019. – Vol. 51, № 6. – P. 1028–1042.e4.
32. Clinical and symptom scores are significantly correlated with fecal microbiota features in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease: a pilot study / C. L. Kvasnovsky [et al.] // *European journal of gastroenterology & hepatology*. – 2018. – Vol. 30, № 1. – P. 107–112.
33. Coakley, K. M. Complicated Diverticular Disease / K. M. Coakley, B. R. Davis, K. R. Kasten // *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. – 2021. – Vol. 34, № 2. – P. 96–103.
34. Colonic diverticular disease / A. Tursi [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 20.
35. Colonic wall changes in patients with diverticular disease – is there a predisposition for a complicated course? / T. F. Ulmer // *International journal of surgery (London, England)*. – 2014. – Vol. 12, № 5. – P. 426–431.
36. Comparative analysis of the expression of metalloproteases and their inhibitors in resected crohn's disease and complicated diverticular disease / A. Altadill [et al.] // *Inflammatory bowel diseases*. – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. 120–130.
37. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease / D. M. Commane [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 15, № 20. – P. 2479–2488.

38. Diverticular disease is associated with an enteric neuropathy as revealed by morphometric analysis / T. Wedel [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2010. – Vol. 22, № 4. – P. 407–414.e94.
39. Diverticular disease: A gut microbiota perspective / A. Ticinesi [et al.] // *Journal of gastrointestinal and liver diseases*. – 2019. – Vol. 28, № 3. – P. 327–337.
40. Diverticulitis: An Update From the Age Old Paradigm / A. T. Hawkins [et al.] // *Current Problems in Surgery*. – 2020. – Vol. 57, № 10. – P. 100862.
41. Eckmann, J. D. Updates in the understanding and management of diverticular disease / J. D. Eckmann, A. Shaukat // *Current opinion in gastroenterology*. – 2022. – Vol. 38, № 1. – P. 48–54.
42. Endothelium changes of peritumoral zone capillaries after brain glioblastoma adjuvant radiation therapy / A. S. Balkanov [et al.] // *Clinical and experimental morphology*. – 2021. – Vol 10, № 1. – P. 33–40.
43. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation / F. R. Ponziani FR [et al.] // *World journal of gastroenterology*. – 2017. – Vol. 23, № 25. – P. 4491–4499.
44. European Society of Coloproctology: guidelines for the management of diverticular disease of the colon / J. K. Schultz [et al.] // *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. – 2020. – Vol. 22, suppl 2. – P. 5–28.
45. Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: A case-control study / A. Tursi [et al.] // *International journal of colorectal disease*. – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 49–55.
46. Fialho, A. Analysis of the Epidemiological Trends on Inpatient Diverticulosis Admissions in the US: A Longitudinal Analysis From 1997-2018 / A. Fialho, A. Fialho, A. Shuja // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, № 2. – P. e34493.
47. Floch, M. H. Diverticulitis: New concepts and new therapies / M. H. Floch, J. White // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 39, № 5. – P. 355–356.
48. GDNF induces synaptic vesicle markers in enteric neurons / M. Böttner [et al.] // *Neuroscience Research*. – 2013. – Vol. 77, № 3. – P. 128–136.

49. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease / G. Barbara [et al.] // *Gut*. – 2017. – Vol. 66, № 7. – P. 1252–1261.
50. Hall, J. F. The microbiome and diverticulitis: A new target for medical therapy? / J. F. Hall // *Diseases of Colon and Rectum*. – 2014. – Vol. 57, № 4. – P. 544–545.
51. Hallam, S. Hartmann's procedure, reversal and rate of stoma-free survival / S. Hallam, B. S. Mothe, R. Tirumulaju // *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. – 2018. – Vol. 100, № 4. – P. 301–307.
52. Hilbe, J. M. Logistic Regression Models / J. M. Hilbe // New York : CRC Press, 2009. – 656 p.
53. Humes, D. J. Changing epidemiology: does it increase our understanding? / D. J. Humes // *Digestive Diseases*. – 2012. – Vol. 30, № 1. – P. 6–11.
54. Humes, D. J. Smoking and the risk of hospitalization for symptomatic diverticular disease: A population-based cohort study from Sweden / D. J. Humes, J. F. Ludvigsson, B. Jarvholm // *Diseases of Colon and Rectum*. – 2016. – Vol. 59, № 2. – P. 110–114.
55. Identification of a rare LAMB4 variant associated with familial diverticulitis through exome sequencing / J. L. Coble [et al.] // *Human Molecular Genetics*. – 2017. – Vol. 26, № 16. – P. 3212–3220.
56. Impact of treatments on fecal microbiota and fecal metabolome in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: A pilot study / L. Laghi [et al.] // *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. – 2018. – Vol. 32, № 5. – P. 1421–1432.
57. In vitro motor patterns and electrophysiological changes in patients with colonic diverticular disease / D. Gallego [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2013. – Vol. 28, № 10. – P. 1413–1422.
58. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system / N. Shi [et al.] // *Military Medical Research*. – 2017. – Vol. 4. – P. 14.

59. Interstitial cells of Cajal, enteric nerves, and glial cells in colonic diverticular disease / G. Basotti [et al.] // *Journal of Clinical Pathology*. – 2005. – Vol. 58, № 9. – P. 973–977.
60. Inverse expression of prostaglandin E2-related enzymes highlights differences between diverticulitis and inflammatory bowel disease / L. Dai [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2015. – Vol. 60, № 5. – P. 1236–1246.
61. Khalil, H. Colorectal Emergencies: perforated diverticulitis (operative and nonoperative management) / H. Khalil, J. Yoo // *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 865–868.
62. Lammert, F. Weissbuch Gastroenterologie 2020/2021: Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, der Leber und der Bauchspeicheldrüse – Gegenwart und Zukunft / F. Lamment, ed. M. M. Lerch, P. Lynen Jansen. – Berlin, Boston: De Gruyter, 2019. – 290 p.
63. Longitudinal muscle shows abnormal relaxation responses to nitric oxide and contains altered levels of NOS1 and elastin in uncomplicated diverticular disease / M. Golder [et al.] // *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. – 2007. – Vol. 9, № 3. – P. 218–228.
64. Management of patients with diverticulosis and diverticular disease: Consensus statements from the 2nd International Symposium on Diverticular Disease / A. Tursi [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 50, suppl 1. – P. S101–S107.
65. Meat intake and risk of diverticulitis among men / Y. Cao [et al.] // *Gut*. – 2018. – Vol. 67, № 3. – P. 466–472.
66. Medina, C. Role of matrix metalloproteinases in intestinal inflammation / C. Medina, M. W. Radomski // *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. – 2006. – Vol. 318, № 3. – P. 933–938.
67. Mesalazine for the treatment of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon and for primary prevention of diverticulitis: A systematic review of

randomized clinical trials / M. Picchio [et al.] // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2016. – Vol. 50, suppl 1. – P. S64–S69.

68. Morphologic basis for developing diverticular disease, diverticulitis, and diverticular bleeding / T. Wedel [et al.] // *Viszeralmedizin*. – 2015. – Vol. 31, № 2. – P. 76–82.

69. Mortality risk increased in colonic diverticular disease: a nationwide cohort study / R. Cameron [et al.] // *Annals of Epidemiology*. – 2022. – № 76. – P. 39–49.

70. Nasef, N. A. Role of inflammation in pathophysiology of colonic disease: an update / N. A. Nasef, S. Mehta // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 13. – P. 4748.

71. Nerve fiber overgrowth in patients with symptomatic diverticular disease / M. R. Barbaro [et al.] // *Neurogastroenterol Motil*. – 2019. – Vol. 31, № 9. – P. e13575.

72. Nitrenergic neuro-muscular transmission is up-regulated in patients with diverticulosis / F. Espín [et al.] // *Neurogastroenterol Motil*. – 2014. – Vol. 26, № 10. – P. 1458–1468.

73. Pathogenesis of Diverticulosis and Diverticular Disease / J. Kupcinkas [et al.] // *Journal of gastrointestinal and liver diseases*. – 2019. – Vol. 28, suppl. 4. – P. 7–10.

74. Pathophysiology and therapeutic strategies for symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon / E. Scaoli [et al.] // *Digestive diseases and sciences*. – 2016. – Vol. 61, № 3. – P. 673–683.

75. Pathophysiology of Diverticular Disease: From Diverticula Formation to Symptom Generation / M. R. Barbaro [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 12. – P. 6698.

76. Peery, A. F. AGA Clinical Practice Update on Medical Management of Colonic Diverticulitis: Expert Review / A. F. Peery, A. Shaukat, L. L. Strate // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 160, № 3. – P. 906–911.e1.

77. Picchio, M. Mesalazine to treat symptomatic uncomplicated diverticular disease and to prevent acute diverticulitis occurrence. A systematic review with meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials / M. Picchio, W. Elisei, A. Tursi // *Journal of gastrointestinal and liver diseases*. – 2018. – Vol. 27, № 3. – P. 291–297.

78. Piscopo, N. Diverticular Disease: A Review on Pathophysiology and Recent Evidence / N. Piscopo, P. Ellul // *The Ulster medical journal*. – 2020. – Vol. 89, № 2. – P. 83–88.
79. Recurrent left colonic diverticulitis episodes: more severe than the initial diverticulitis? / O. Pittet [et al.] // *World journal of surgery*. – 2009. – Vol. 33, № 3. – P. 547–552.
80. Reynolds, E. S. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy / E. S. Reynolds // *The Journal of cell biology*. – 1963. – Vol. 17, № 1. – P. 208–212.
81. Risk factors for diverticulosis, diverticulitis, diverticular perforation, and bleeding: A plea for more subtle history taking / S. K. Böhm // *Viszeralmedizin*. – 2015. – Vol. 31, № 2. – P. 84–94.
82. Sachar, D. B. Diverticulitis in immunosuppressed patients / D. B. Sachar // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2008. – Vol. 42, № 10. – P. 1154–1155.
83. Scarpignato, C. Probiotics for the treatment of symptomatic uncomplicated diverticular disease: Rationale and current evidence / C. Scarpignato, A. Bertelé, A. Tursi // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2016. – Vol. 50, suppl 1. – P. S70–S73.
84. Site-specific gene expression and localization of growth factor ligand receptors RET, GFR α 1 and GFR α 2 in human adult colon / M. Barrenschee [et al.] // *Cell Tissue Res*. – 2013. – Vol. 354, № 2. – P. 371–380.
85. Smoking increases the incidence of complicated diverticular disease of the sigmoid colon / P. Turunen // *Scandinavian journal of surgery*. – 2010. – Vol. 99, № 1. – P. 14–17.
86. Smoking is associated with an increased risk for surgery in diverticulitis: A case control study / M. J. Diamant [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 7. – P. e0153871.
87. Strate, L. L. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of diverticulitis / L. L. Strate, A. M. Morris // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, № 5. – P. 1282–1298.e1.

88. Strate, L. L. Lifestyle factors and the course of diverticular disease / L. L. Strate // Digestive diseases (Basel, Switzerland). – 2012. – Vol. 30, № 1. – P. 35–45.
89. Submucosal collagen changes in the normal colon and in diverticular disease / H. J. Thomson [et al.] // International journal of colorectal disease. – 1987. – Vol. 2, № 4. – P. 208–213.
90. Surgical management in acute diverticulitis and its association with multi-detector CT, modified Hinchey classification, and clinical parameters / D. D. B. Bates [et al.] // Abdominal Radiology (New York). – 2018. – Vol. 43, № 8. – P. 2060–2065.
91. Swanson, S. M. In the Clinic: Acute Colonic Diverticulitis / S. M. Swanson, L. L. Strate // Annals of internal medicine. – 2018. – Vol. 168, № 9. – P. ITC65–ITC80.
92. Symptomatic uncomplicated diverticular disease (SUDD): practical guidance and challenges for clinical management / G. Calin [et al.] // Clinical and Experimental Gastroenterology. – 2023. – № 16. – P. 29–43.
93. Talutis, S. D. Pathophysiology and Epidemiology of Diverticular Disease / S. D. Talutis, F. A. H. Kuhnen // Clinics in Colon and Rectal Surgery. – 2021. – Vol. 34, № 2. – P. 81–85.
94. Temporal trends in the incidence and natural history of diverticulitis: A population-based study / A. E. Bharucha [et al.] // American Journal of Gastroenterology. – 2015. – Vol. 110, № 11. – P. 1589–1596.
95. The enteric serotonergic system is altered in patients with diverticular disease / M. Böttner [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 12. – P. 1753–1762.
96. The GDNF system is altered in diverticular disease – implications for pathogenesis / M. Böttner [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 6. – P. e66290.
97. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease / K. Makki [et al.] // Cell Host and Microbe. – 2018. – Vol. 23, № 6. – P. 705–715.
98. The microbial ecosystem distinguishes chronically diseased tissue from adjacent tissue in the sigmoid colon of chronic, recurrent diverticulitis patients / K. M. Schieffer [et al.] // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 8467.

99. Tomita, R. Are there any functional differences of the enteric nervous system between the right-sided diverticular colon and the left-sided diverticular colon? An in vitro study / R. Tomita // *International journal of colorectal disease*. – 2014. – Vol. 29, № 5. – P. 571–577.
100. Tursi, A. Current and evolving concepts on the pathogenesis of diverticular disease / A. Tursi // *Journal of gastrointestinal and liver diseases*. – 2019. – Vol. 28. – P. 225–235.
101. Tursi, A. Mesalazine in preventing acute diverticulitis occurrence: A meta-analysis of randomized controlled trials / A. Tursi, M. Picchio // *Journal of gastrointestinal and liver diseases*. – 2016. – Vol. 25, № 3. – P. 409–411.
102. Tursi, A. Review article: The pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon / A. Tursi, A. Papa, S. Danese // *Alimentary Pharmacology and Therapy*. – 2015. – Vol. 42, № 6. – P. 664–684.
103. Tursi, A. Role of inflammation in the pathogenesis of diverticular disease / A. Tursi, W. Elisei // *Mediators of Inflammation*. – 2019. – Vol. 1. – P. 8328490.
104. Tursi, A. Symptomatic uncomplicated diverticular disease: Chronic abdominal pain in diverticulosis is not enough to make the diagnosis / A. Tursi, C. Scarpignato // *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. – 2018. – Vol. 16, № 12. – P. 2001–2002.
105. Ultrastructural changes of the human enteric nervous system and interstitial cells of Cajal in diverticular disease / P. Alaburda [et al.] // *Histology and histopathology*. – 2020. – Vol. 35, № 2. – P. 147–157.
106. Use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding / L. L. Strate [et al.] // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140, № 5. – P. 1427–1433.
107. Western dietary pattern increases, and prudent dietary pattern decreases, risk of incident diverticulitis in a prospective cohort study / L. L. Strate [et al.] // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 152, № 5. – P. 1023–1030.e2.

108. Zullo, A. Medical hypothesis: speculating on the pathogenesis of acute diverticulitis / A. Zullo // *Annals of gastroenterology*. – 2018. – Vol. 31, № 6. – P. 747–749.