

УДК 616.348+616.351]-006.6-005.1

П.Д. Фомін, П.В. Іванчов, С.Г. Гичка, О.М. Андрусенко

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ
Київський медичний університет Української асоціації нетрадиційної медицини*

КЛІНІКО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ ВАЖКОСТІ ГЕМОРАГІЇ ПРИ ГОСТРОКРОВОТОЧИВОМУ КОЛОРЕКТАЛЬНОМУ РАКУ

Проведено аналіз визначення ступеня важкості кишкових кровотеч у 241 хворого з гострокровоточивим колоректальним раком. Ступінь важкості крововтрати визначали за даними гемодинамічних і гематологічних показників з урахуванням клінічних проявів геморагії, виділяючи три ступені важкості крововтрати. За результатами проведеного аналізу визначено залежність ступеня важкості кровотечі від локалізації, розповсюженості, морфологічних особливостей та гістологічного типу злоякісних колоректальних пухлин. Також проведено вивчення структурного підґрунтя факторів залежності ступеня важкості крововтрати при колоректальному раку шляхом гістологічного дослідження операційного (27) і секційного (9) матеріалів.

Ключові слова: кишкова кровотеча, колоректальний рак, патоморфологічне дослідження.

Гострі кишкові кровотечі являють велику проблему в невідкладній хірургії органів черевної порожнини. Вони складають 10,8 – 18,5 % від загальної кількості гострих шлунково-кишкових кровотеч. У 8,2 – 14,8 % пацієнтів джерелом кишкової кровотечі є колоректальний рак, який у 13,5 – 52,0 % випадків стає причиною смерті від гострих кишкових кровотеч. За даними нашої клініки, пацієнти з гострокровоточивим колоректальним раком (ГКРР) складають 21,6 % у структурі кишкових кровотеч і 29,7 % у структурі ускладненого колоректального раку, і на сьогоднішній день частота товстокишкових пухлинних кровотеч не має тенденції до зменшення [1–3].

Шляхи покращення результатів лікування хворих з гострокровоточивими злоякісними пухлинами колоректальної зони полягають як у ранній діагностиці захворювання, так і у пошуку критеріїв прогнозу перебігу пухлинних кровотеч і факторів важкості геморагій [4, 5]. Важлива роль належить вивченню клініко-ендоскопічних параметрів, а також гістологічних і морфологічних факторів, що відкривають розуміння інвазивності злоякісного пухлинного росту та визначають сутність тканинно-стромальних взаємовідношень і особливостей пухлинної ангіоархитектоники, що має важливе значення для

прогнозування важкості пухлинних кишкових кровотеч [6, 7].

Метою роботи було визначити фактори залежності ступеня важкості кровотеч при злоякісних пухлинах товстої кишки.

Матеріал і методи. Об'єктом досліджень став 241 хворий на гострокровоточивий колоректальний рак, які були госпіталізовані в Київський міський центр по наданню допомоги хворим з шлунково-кишковими кровотечами за період з 2002 по 2013 р. Вік хворих коливався від 41 до 94 років. Чоловіків було 126 (52,3 %), вік – від 41 до 94 років, середній вік (66,9±11,8) років; жінок – 115 (47,7 %), вік – від 50 до 89 років, середній вік (69,0±8,4) років. Осіб похилого та старечого віку було 81,3 %.

Ступінь важкості крововтрати визначали за даними гемодинамічних і гематологічних показників з урахуванням клінічних проявів (загальний вигляд шкірних покривів, наявність ортостатичних колапсів, анамнестичні дані про частоту кривавих випорожнень), виділяючи три ступені важкості крововтрати. Дана класифікація розроблена проф. В.Д. Братусем у 2001 р. і підтверджена В.М. Сидоренком на основі паралельних досліджень рівня ОЦК.

Глибина пухлинної інвазії Т1 була у 5 (2,1 %) пацієнтів, Т2 – у 30 (12,4 %), Т3 – у 95

© П.Д. Фомін, П.В. Іванчов, С.Г. Гичка, О.М. Андрусенко, 2015

(39,4%), T4 – у 111 (46,1%). Екзофітні форми виявлені у 129 (53,5%) хворих: війчасто-папілярний – у 106 (82,2%), поліпоподібний – у 14 (10,8%), вузловий – у 9 (7,0%). Ендофітні форми виявлені у 112 (46,5%) хворих: виразково-інфільтративний – у 57 (50,9%), дифузно-інфільтративний – у 55 (49,1%).

Гістологічний тип ГКРР визначений у 211 (87,6%) хворих. У 208 (98,6%) випадках виявлена аденокарцинома, по одному випадку (0,5%) залозисто-плоскоклітинний рак (G-3), низькодиференційована нейроендокринна карцинома (NETG-3), диморфна пухлина (високодиференційована аденокарцинома (G-1) та високодиференційована нейроендокринна карцинома (NETG-1). Серед аденокарцином: 35 (16,8%) – високодиференційована (G-1), 105 (50,5%) – помірнодиференційована (G-2), 58 (27,9%) – низькодиференційована (G-3), 10 (4,8%) – слизова (муциозна) (G-3).

Для вивчення морфологічного підґрунтя факторів залежності ступеня важкості крововтрати при ГКРР нами було досліджено 36 випадків тканинних матеріалів (операційного – 27, секційного – 9).

Операційний матеріал досліджувався макроскопічно, а потім з пухлини та перифокальних ділянок вирізали шматочки тканини, які фіксували в 10%-вому нейтральному формаліні. В подальшому матеріал проводився по спиртах і заливався в парафінові блоки, з яких готувались парафінові зрізи товщиною 6–8 мкм. Отримані гістологічні препарати забарвлювались гематоксиліном і еозином. Використано також гістохімічні методики: компоненти сполучної тканини вивчали за допомогою забарвлення препаратів толуїдиновим синім і за методикою Пікро-Малорі.

Результати та їх обговорення. Помірний ступінь важкості геморагії визначено у 99 (41,1%) пацієнтів, середній – у 49 (20,3%), важкий – у 93 (38,6%). Співвідношення ступеня важкості кровотечі: помірний/середній/важкий – 1,0/0,5/0,9.

Проаналізувавши залежність ступеня важкості кровотечі від локалізації ГКРР, встановили, що при локалізації пухлини в правій половині ободової кишки важкі кровотечі спостерігалися в 36 (62,1%) випадках, середнього ступеня – в 9 (15,5%), помірною – в 13 (22,4%). При локалізації пухлинного ураження в лівій половині ободової кишки важкі кровотечі спостерігалися в 27 (31,8%)

випадках, середнього ступеня – у 18 (21,2%), помірною – в 40 (47,0%). При ураженні прямої кишки важкі кровотечі визначено в 27 (29,4%) випадках, середнього ступеня – в 21 (22,8%), помірною – в 44 (47,8%).

Отже, більшість важких кровотеч (62,1%) спостерігалася при локалізації ГКРР в правій половині ободової кишки, а в лівій половині ободової кишки та в прямій кишці більше кровотеч помірною ступеня важкості – 47,0 та 47,8% відповідно.

Таким чином, ГКРР правої половини ободової кишки зустрічався рідше порівняно з лівою – 58 (40,6%) випадків проти 85 (59,4%), однак в абсолютному значенні частота важких кровотеч при пухлинному ураженні правої половини ободової кишки була вищою у 2 рази по відношенню до злоякісного пухлинного ураження лівої половини ободової кишки та у 2,1 рази по відношенню до злоякісних пухлин прямої кишки.

Аналіз залежності ступеня важкості кровотечі від глибини пухлинної інвазії показав, що з інвазією T1 було 5 (2,1%) хворих, T2 – 30 (12,4%), T3 – 95 (39,4%), T4 – 111 (46,1%). При цьому кількість хворих з кровотечею помірною ступеня важкості прогресивно зменшувалася зі збільшенням глибини пухлинної інвазії і становила при T1 5 (100%), T2 – 28 (93,3%), T3 – 33 (34,7%), T4 – 33 (29,7%). У протипагу цьому важких кровотеч не відмічено взагалі у хворих з ГКРР із глибиною інвазії T1 та T2. У пацієнтів з глибиною інвазії T3 кровотечі важкого ступеня визначено у 41 (43,2%), а T4 у 52 (48,6%) хворих. Загалом із 206 хворих з глибиною інвазії T3–T4 кровотечі середнього та важкого ступеня мали місце у 140 (68,0%) пацієнтів, складаючи 58,1% від усіх хворих з ГКРР.

Отже, при збільшенні глибини інвазії ракової пухлини зростає і кількість кишкових кровотеч середнього і важкого ступенів.

Аналіз залежності ступеня важкості кровотечі від морфологічного типу карцином товстої кишки показав, що серед екзофітних форм ГКРР помірний ступінь кровотечі зустрічався в більшості випадків – у 54,3% хворих, а кровотечі середнього та важкого ступенів – у 16,3 та 29,4% відповідно. В протипагу серед ендофітних форм ГКРР майже половину випадків складають кровотечі важкого ступеня – 49,1%, кровотечі помірною та середнього ступеня – 25,9 та 25,0% випадків відповідно.

Таким чином, кровотечі важкого ступеня у 1,7 раза визначалися частіше при ендofітних формах у порівнянні з екзофітними. При цьому кровотечі середнього і важкого ступенів визначалися у 67,3 % із 55 хворих з дифузно-інфільтративною формою та у 80,7 % із 57 хворих з виразково-інфільтративною формою, що є вищим у 2,1 та 4,2 рази у порівнянні з частотою кровотеч помірною ступеня відповідно до вказаних груп ендofітних форм ГКРР.

Проведено аналіз залежності ступеня важкості кишкової кровотечі від гістологічного типу ГКРР. У 36 пацієнтів з високодиференційованими пухлинами (G-1) кровотечі помірною ступеня спостерігалися в 19 (52,8 %) випадках, середнього – в 11 (30,5 %), важкого – в 6 (16,7 %). Серед 105 хворих з діагностованими карциномами помірною ступеня диференціювання (G-2) кровотечі помірною ступеня спостерігались у 54 (51,4 %), середнього – у 22 (21,0 %), важкого ступеня – у 29 (27,6 %). Низькодиференційовані пухлини (G-3) виявлено у 70 пацієнтів, серед яких з кровотечами помірною ступеня – 13 (18,6 %), середнього – 11 (15,7 %), важкого ступеня – 46 (65,7 %).

Із представлених даних видно, що частота кровотеч помірною ступеня при високодиференційованих карциномах (G-1) перевищує частоту кровотеч середнього ступеня в 1,7 раза, а кровотеч важкого ступеня – у 3,2 раза. При злоякісних пухлинах помірною ступеня диференціювання (G-2) частота кровотеч помірною ступеня перевищує частоту кровотеч середнього ступеня у 2,4 раза, а важкого – в 1,9 раза. При низькодиференційованих пухлинах (G-3), навпаки, частота важких кровотеч перевищує частоту середніх і помірних кровотеч у 4,2 та 3,5 рази відповідно.

Таким чином, із зниженням показника диференціювання колоректальних злоякісних пухлин частота важких кровотеч зростає. Загалом у групі хворих з карциномами низького ступеня диференціювання (G-3) кількість хворих з середніми та важкими кровотечами становить 81,4 % (57 випадків із 70).

Для вивчення морфологічного підґрунтя факторів залежності ступеня важкості крововтрати при ГКРР нами було досліджено 36 випадків операційного (27) і секційного (9) матеріалу.

Низькодиференційована карцинома характеризувалася наявністю виразкової поверхні з боку просвіту і проростанням пух-

лини в стінку кишки, ближче до виразкової поверхні спостерігалось вrostання пухлини в стінки вен з деструкцією їх стінок. Глибше пухлина вrostала в періартеріальні зони, стінки артерій, як правило, не пошкоджувались, однак більш тонкі стінки вен частково зазнавали деструкції. Для цих пухлин притаманні розповсюджені некрози як з боку поверхні, так і в глибині стінки. Утворювалася суцільна поверхня виразкування (некроз) з деструкцією стінок судин, крововиливами, тромбозом просвіту частини вен і артерій. При дифузно-інфільтративних формах утворювались масивні центральні некрози в пухлині з подальшим формуванням глибокої виразки. В ділянках dna і стінок виразки знаходились пошкоджені кровоносні судини як невеликого, так і більш крупного калібру, що зумовлювало виникнення важких кровотеч (рис. 1).

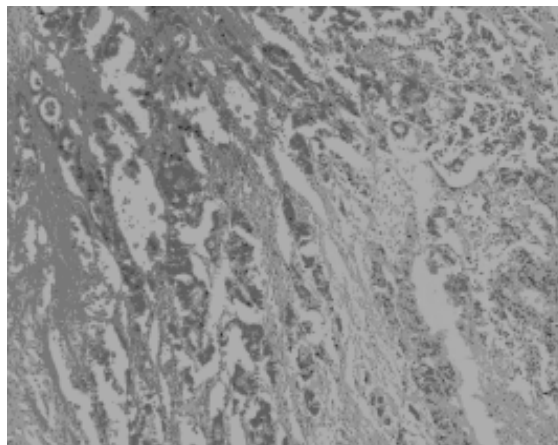


Рис. 1. Дифузний ріст пухлини з деструкцією кровоносних судин. Забарвлення гематоксиліном і еозином, x100

Наявність низькодиференційованих аденокарцином часто зумовлює розвиток ускладнень в ділянці росту пухлини, наприклад, абсцедування, підвищує вірогідність пошкодження стінок кровоносних судин внаслідок літичної дії ферментів, які виділяються гранулоцитами. В тканинах утворюються крововиливи, хоча кров у просвітах судин часто перебуває в рідкому стані (рис. 2). Пошкоджуються в тому числі і досить крупні судини, зумовлюючи важкі кровотечі. В самій пухлині спостерігався ангиогенез з утворенням атипичних кровоносних судин, які мали переважно синусоїдальну форму і тонкі стінки.

Пухлина росте, розпушуючи сполучну тканину, викликаючи набряк, повнокров'я судин, мукоїдний набряк стінок. Периваску-

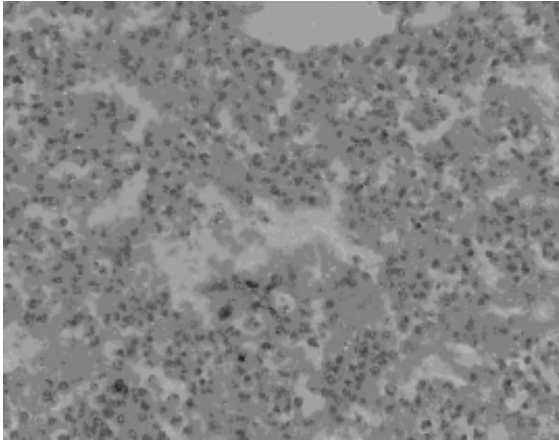


Рис. 2. Деструкція кровоносних судин в ділянці абсцесу. Забарвлення гематоксилином і еозином, x400

лярно виявлялась велика кількість дегранулюючих тучних клітин, які, виділяючи гепарин, сприяли незгортанню крові в просвіті судин. Не виключено, що гепариноподібні речовини виділялись і пухлинними клітинами. При зниженні ступеня диференціювання спостерігається посилений ангиогенез навіть в зоні пухлини з боку просвіту кишки. Поряд з ростом пухлини, утворювались поля грануляційної тканини, багаті на судини. Причому навіть в зоні некрозу кров у більшості судин не згорталась або спостерігалось часткове утворення тромботичних мас (тромбоемболів) у рідкій крові навіть при явному пошкодженні стінки судини (рис. 3).

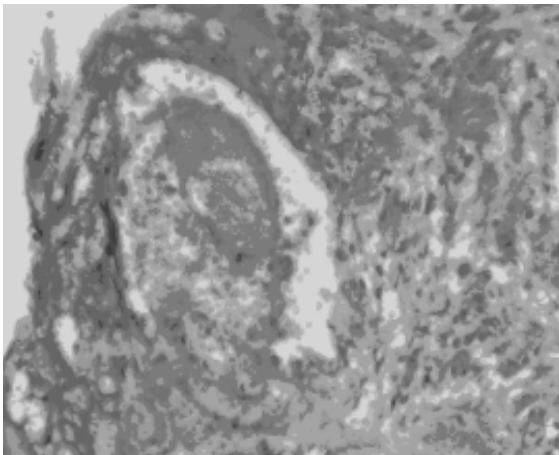


Рис. 3. Фібринові маси і рідка кров у просвіті пошкодженої судини в зоні некрозу. Забарвлення гематоксилином і еозином, x400

При рості пухлини в безпосередньому контакті з кровоносними судинами можлива їх деструкція. Місцем кровотечі можуть бути або невелика ділянка кишкової поверхні пухлини, як правило, на ділянці некрозу, або вся поверхня пухлини, що зазнала некрозу і

відповідно деструкції стінок судин. Однак поверхневі некрози пухлини були асоційовані, як правило, з деструкцією стінок судин невеликого калібру, тому кровотеча була незначною або помірно вираженою. В самій пухлині в глибині теж можуть виникати некрози. Однак при цьому відбуваються деструкція стінок дрібних судин і крововиливи, незначні за об'ємом. Низькодиференційовані пухлини сприяють розпушуванню тканин стінки кишки, проникненню мікроорганізмів, розвитку некрозів і гнійного запалення – тим факторам, що зумовлюють пошкодження більш крупних судин і, відповідно, сприяють розвитку важких кровотеч. Вірогідність пошкодження стінок крупних кровоносних судин зростає при більш глибокому проростанні стінки кишки.

В запальних інфільтратах виявлялась велика кількість еозинофілів (рис. 4), а периваскулярно – велика кількість дегранулюючих тучних клітин. В кровоносних судинах в оточенні запального інфільтрату і пухлинних комплексів спостерігалась рідка кров. Відмічалась запальна інфільтрація перифокальних ділянок.

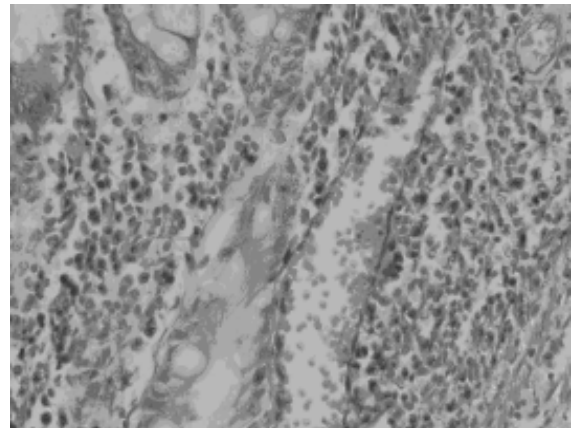


Рис. 4. Периваскулярний запальний інфільтрат з великою кількістю еозинофілів. Забарвлення гематоксилином і еозином, x400

Безпосередні контакти пухлинних комплексів з кровоносними судинами не приводили навіть до феномену агрегації, не говорячи про тромбоз (рис. 5). Помірнодиференційовані аденокарциноми характеризувались проростанням стінки кишки і вростанням пухлини в параректальну клітковину. Внаслідок некрозу пухлини з боку просвіту спостерігалось виразкування поверхні. В цій ділянці визначались як тромбовані судини, так і судини з наявністю рідкої крові у просвіті. Вени зазнавали дилатації в зоні росту пухлини, включаючи ділянки, близькі

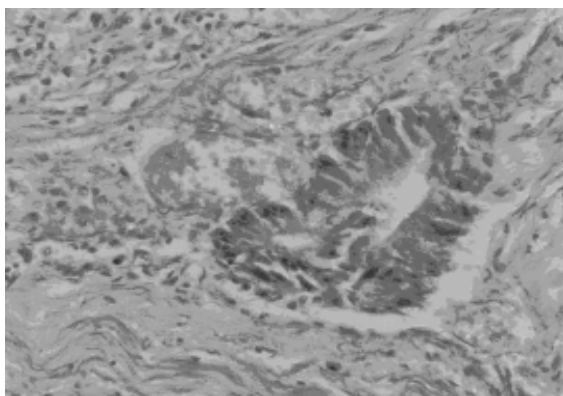


Рис. 5. Рідка кров в просвіті судин, які безпосередньо пошкоджені раковими комплексами. Забарвлення гематоксилином і еозином, x400

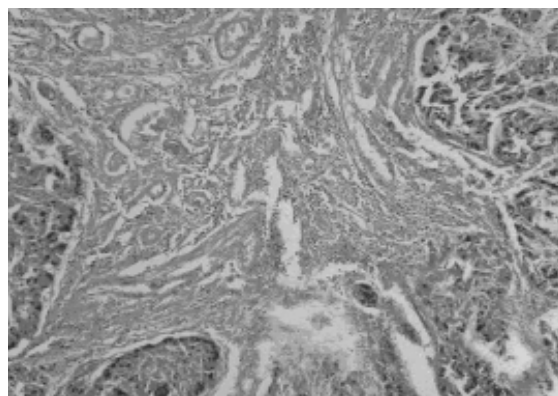


Рис. 6. Відтиснення пухлиною кровоносних судин. Забарвлення гематоксилином і еозином, x100

до просвіту кишки, що, очевидно, пов'язано з утрудненням відтоку крові в колекторні судини, тобто в тканинах створювалась певна гіпертензія.

Некроз пухлини спостерігався виключно з боку просвіту і був практично відсутнім в товщі стінки, яка інфільтрувалась пухлиною. В цих ділянках пухлина росла переважно по ходу лімфатичних колекторів як периартеріально, так і по ходу вен, не пошкоджуючи при цьому стінок судин. Навіть при безпосередньому контакті пухлинних комплексів з кровоносною судиною стінка останньої не пошкоджувалась. Пошкодження, вірогідно, більш пов'язані з запальною інфільтрацією.

При наявності високодиференційованої аденокарциноми з боку поверхні пухлини спостерігались некрози більш коагуляційного типу з деструкцією дрібних судин і формуванням крововиливів. У глибині стінки відмічався як інфільтративний вогнищевий ріст, так і ознаки експансивного росту – кровоносні судини відтіснялись пухлиною і знаходились перифокально, тому не зазнавали деструкції при некрозах пухлини.

Некрози в глибині пухлини були не виражені. При високодиференційованій аденокарциномі спостерігався ріст пухлини не дифузний, а, як правило, множинно-вогнищевий.

Спостерігалось відносно збереження гістоархітекτονіки стінки кишки (рис. 6), при цьому кровоносні судини не проростали пухлинними комплексами, а відтіснялися, що зменшувало вірогідність виникнення важких кровотеч.

Висновки

1. Гострокровоточивий рак правої половини ободової кишки зустрічається рідше, ніж

лівої половини, однак в абсолютному значенні частота важких кровотеч при пухлинному ураженні правої половини ободової кишки є вищою в 2 рази по відношенню до злоякісного пухлинного ураження лівої половини ободової кишки та у 2,1 раза по відношенню до злоякісних пухлин прямої кишки.

2. При збільшенні глибини інвазії ракової пухлини зростає і кількість кишкових кровотеч середнього та важкого ступенів, досягаючи 68,0 % при глибині пухлинної інвазії Т3–Т4.

3. Кишкові кровотечі важкого ступеня визначаються в 1,7 раза частіше при ендofітних формах у порівнянні з екзофітними, причому частота кровотеч середнього та важкого ступенів при дифузно-інфільтративних і виразково-інфільтративних формах вища у 2,1 та 4,2 рази у порівнянні з частотою кровотеч помірнього ступеня відповідно до вказаних груп ендofітних форм гострокровоточивого колоректального раку.

4. Із зниженням ступеня диференціювання колоректальних злоякісних пухлин частота важких кровотеч зростає – у групі хворих з карциномами низького ступеня диференціювання (G-3) кровотечі середнього та важкого ступенів зустрічаються в 81,4 % випадків.

5. Розвиток кишкових кровотеч при карциномах товстої кишки пов'язаний з некрозом пухлини, пошкодженням стінок кровоносних судин раковими комплексами та запальним інфільтратом; процес пошкодження кровоносних судин більш виражений при низькодиференційованих аденокарциномах з інфільтративно-виразковою формою росту.

6. В зоні росту пухлини в тканинах значно зростає концентрація протизгортальних факторів (фактори тучних клітин, еозинофілів,

власне ракових клітин), що зумовлює наявність рідкої крові в просвіті судин, навіть в умовах пошкодження, що сприяє незгортанню крові і розвитку тривалої кровотечі.

Література

1. *Денисенко В.Л.* Осложнения колоректального рака: проблемы и перспективы / В.Л. Денисенко, Ю.М. Гаин // *Новости хирургии.* – 2011. – № 1. – С. 103–111.
2. *Циммерман Я.С.* Колоректальный рак: современное состояние проблемы / Я. С. Циммерман // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2012. – № 4. – С. 5–16.
3. *Compton C.C.* Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features / C.C. Compton // *Mod. Pathol.* – 2003. – Vol. 16, № 4. – P. 376–388.
4. *Gaddam S.* Endoscopic tumor diagnosis and treatment / S. Gaddam, S.A. Edmundowicz // *Gastrointest. Endosc.* – 2013. – Vol. 78, № 3. – P. 421–427.
5. Management of bleeding GI tumors / S.J. Heller, J.L. Tokar, M.T. Nguyen, et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2010. – Vol. 72, № 4. – P. 817–824.
6. *Русин В.І.* Морфологічні особливості злоякісних колоректальних пухлин / В.І. Русин, А.В. Сочка // *Наук. вісник Ужгород. ун-ту. Сер. Медицина.* – 2013. – № 2. – С. 82–86.
7. *Сочка А.В.* Ендоскопічна діагностика та лікування кровотеч із нижніх відділів травного тракту / А.В. Сочка // *Харк. хірург. школа.* – 2012. – № 1. – С. 140–142.

П.Д. Фомин, П.В. Иванчов, С.Г. Гичка, А.Н. Андрусенко

КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ТЯЖЕСТИ ГЕМОМРАГИИ ПРИ ОСТРОКРОВОТОЧАЩЕМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Проведен анализ степени тяжести кишечных кровотечений у 241 больного с острокровоточащим колоректальным раком. Степень тяжести кровопотери определяли по данным гемодинамических и гематологических показателей с учетом клинических проявлений геморрагии, выделяя три степени тяжести кровопотери. По результатам проведенного анализа определена зависимость степени тяжести кровотечения от локализации, распространенности, морфологических особенностей и гистологического типа злокачественных колоректальных опухолей. Также проведено изучение структурной основы факторов зависимости степени тяжести кровопотери при колоректальном раке путем исследования операционного (27) и секционного (9) материалов.

Ключевые слова: кишечное кровотечение, колоректальный рак, патоморфологическое исследование.

P.D. Fomin, P.V. Ivanchov, S.G. Gichka, O.M. Andrusenko

CLINICO-PATHOMORPHOLOGIC FACTORS OF GRAVITIES OF A HEMORRHAGE AT ACUTE BLEEDING COLORECTAL CANCER

An analysis of the severity of intestinal bleeding in 241 patients with acute bleeding colorectal cancer. The severity of blood loss was determined according to hemodynamic and hematological parameters with the clinical manifestations of hemorrhage, highlighting three degrees of severity of blood loss. According to the results of the analysis, the dependence of the severity of bleeding on the location, distribution, morphological features and histological type of malignant colorectal tumors. Also studied the morphological basis of factors depending on the severity of blood loss in colorectal cancer, by examining the operational (27) and section (9) materials.

Key words: intestinal bleeding, colorectal cancer, pathomorphologic research.

Поступила 17.04.15