

М.В. Пюрик

Івано-Франківський національний медичний університет,
Івано-Франківськ, Україна

Надійшла: 02.10.2022

Прийнята: 18.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.96-102>

УДК: 616.366+616.366-02+616.379-008.64

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЖОВЧНОГО МІХУРА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Pyuryk M.V.   Morphological changes of the gall bladder in patients with chronic calculous cholecystitis on the background of type 2 diabetes.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Cholelithiasis occurs in approximately 15% of the adult population. The number of patients at housing and communal services grows every year and increases by 1.5–2 times every decade. Today, chronic calculous cholecystitis (CCC) is one of the most common diseases of the abdominal cavity. **Objective:** to improve the results of treatment by studying the pathohistological features of the gallbladder wall in patients with chronic calculous cholecystitis with accompanying diabetes. **Methods.** An analysis of the treatment of patients in the Department of Minimally Invasive Surgery of the Ivano-Frankivsk Regional Hospital was carried out. In order to study the specified features, a morphological study of the gallbladders of 73 patients with chronic calculous cholecystitis (group I) and 69 patients with chronic calculous cholecystitis with accompanying diabetes mellitus type II (group II) was conducted. **Results.** It was established that total damage to the entire organ was found in patients with CCC with accompanying diabetes significantly more often (in 33.3% of patients) than in patients with CCC (in 13.7%). During the examination of the gallbladder in patients of the II group, manifestations of the inflammatory process, pronounced sclerosis, infiltration of the mucous membrane by xanthoma cells, a decrease in the secretory activity of the epithelium of the mucous membrane, and a tendency to decrease in the size of the gallbladder due to sclerosing were observed in patients of this group. An increase in the thickness of the gallbladder wall due to hyperplasia of the mucous membrane and hypertrophy of the muscular membrane was characteristic for patients of the 1st group. In the patients of the II group studied by us, multiple concretions occurred more often, compared to the data of the patients of the I group. **Conclusion.** 1. Chronic calculous cholecystitis without concomitant pathology was 1.8 times more common in women, and in the case of concomitant diabetes mellitus, no significant difference between indicators in men and women was found ($p>0.05$). 2. The average age of patients operated on for chronic calculous cholecystitis with accompanying diabetes was lower compared to the indicators of the first group of patients (54.7+15.4 years vs. 61.2+13.2 years). 3. In patients with CCC with concomitant diabetes mellitus, multiple calculi were detected in the lumen of the gastrointestinal tract 13.9% more often, and chronic hypoplastic cholecystitis was diagnosed 57.5% more often. 4. In the wall of the gastrointestinal tract of patients with diabetes mellitus and CCC, a pathohistological examination revealed the phenomena of sharply expressed sclerosing of the mucous and muscle membranes, lipid infiltration with the formation of xanthoma cells and a decrease in the secretory activity of the epithelium of the folds of the mucous membrane.


Key words: chronic calculous cholecystitis, gallbladder, diabetes mellitus.

Citation:

Pyuryk MV. [Morphological changes of the gall bladder in patients with chronic calculous cholecystitis on the background of type 2 diabetes]. *Morphologia*. 2022;16(3):96-102. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2022.3.96-102>

 Pyuryk M.V. 0000-0002-6065-831X

 clavic2002@yahoo.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) зустрічається у приблизно 15% дорослого населення. Щорічно кількість пацієнтів на ЖКХ зростає і кожне десятиріччя збільшується в 1,5–2 рази. На сьогодні хронічний калькульозний холецистит (ХКХ) є одним з найпоширеніших захворювань органів черевної порожнини. Сучасні наукові джерела висвітлюють результати досліджень в яких дока-

зана активна участь епітелію слизової оболонки жовчного міхура (ЖМ) в утворенні компонентів жовчі [1, 2, 3]. Дисфункція слизової оболонки ЖМ призводить до змін в складі жовчі та зниження функціональної активності макрофагів, що спричиняє в подальшому утворення ксантомних клітин в стромі слизової оболонки. Оpubліковано ряд досліджень про патогістологічні особливості стінки жовчного міхура при хронічних

калькульозних холециститів (ХКХ) і холестерозі жовчного міхура [1, 4, 5]. Проте, зміни будови стінки жовчного міхура у хворих на цукровий діабет (ЦД) у літературі висвітлені не в повній мірі [3, 6, 7, 8].

Мета дослідження: покращити результати лікування шляхом вивчення патогістологічних особливостей стінки жовчного міхура у хворих на хронічний калькульозний холецистит із супутнім цукровим діабетом.

Матеріали та методи

Досліджено 142 жовчних міхурів видалених при плановій лапароскопічній холецистектомії у пацієнтів, яким при поступленні виставляли діагноз ХКХ. Пацієнти були розділені на 2 групи. І групу склали 73 хворих на ХКХ без ЦД, ІІ групу – 69 хворих на ХКХ із супутнім ЦД ІІ типу.

З урахуванням порушення глікемії (ВООЗ, 1999), рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA, 2016), а також згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2-го типу (наказ МОЗ України від 21.12.12 №1118) установлювали діагноз ЦД 2-го типу. Верифікація діагнозу ЦД 2-го типу базувалась на визначенні показників вуглеводного обміну: коротко- та довгострокового вуглеводних балансів – глікемічного профілю та глікозильованого гемоглобіну. Діагноз хронічний калькульозний холецистит підтверджували при оцінюванні клініко-анамнестичних та інструментальних даних з урахуванням критеріїв, поданих у клінічному «Протоколі надання медичної допомоги хворим на хронічний калькульозний холецистит» (наказ МОЗ України від 13.06.05 №271).

Всі пацієнти після надходження до стаціонару проходили повне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження згідно чинних стандартів надання медичної допомоги. Всім пацієнтам проведена лапароскопічна холецистектомія в плановому порядку на базі відділення малоінвазивної хірургії Івано-Франківської обласної клінічної лікарні.

У всіх випадках виконували макроскопічне та патогістологічне дослідження операційного матеріалу (жовчних міхурів). Протокол макроскопічного дослідження передбачав опис зовнішнього вигляду органу, його розмірів і вмісту. ЖМ фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну (Ph-7,0). Час фіксації складав 24 години.

Патогістологічне дослідження проводили на кафедрі патоморфології Івано-Франківського національного медичного університету. Для патогістологічного дослідження фрагменти стінки жовчного міхура брали з дна, тіла та шийки. Досліджувані фрагменти вирізали довжиною до 1,0 см і товщиною до 0,3 см таким чином, щоб у гістологічному препараті візуалізувалась вся стінка міхура (від слизової до серозної оболонки).

Отримані зрізи з стінок ЖМ забарвлювали гематоксиліном і еозином, за Массоном (виявлення колагенових волокон), альціановим синім за Сідменом (дослідження нессульфатованих глікозаміногліканів) і за допомогою PAS-реакції (ідентифікація сульфатованих глікозаміногліканів). Дані, отримані в ході аналізу звітних матеріалів, піддавалися обробці із використанням пакету статистичних програм SPSS 20.0 for Windows.

Результати та їх обговорення

В І групі хворих було 18 (24,7%) чоловіків та 55 (75,3%) жінок. Середній вік пацієнтів дорівнював $61,2 \pm 13,2$ роки. В ІІ групі хворих було 31 (44,9%) чоловіків та 38 (55,1%) жінок. Середній вік пацієнтів дорівнював $54,7 \pm 15,4$ роки. Вивчаючи результати досліджень відмітили, що макроскопічно в І групі хворих серозна оболонка ЖМ була шорсткою, з фрагментами сполучнотканинних злук, внутрішня поверхня мала сітчастий вигляд за рахунок множинних потовщень слизової оболонки. Патологічний процес (гіпертрофія слизової оболонки) переважно локалізувався в ділянці тіла і дна ЖМ (48 пацієнтів – 65,8%). В ділянці дна ЖМ патологічні зміни виявлені у 15 хворих (20,5%). Тотальне ураження всього органу відмічено у 10 пацієнтів (13,7%). Середні розміри ЖМ становили $11,41 \pm 0,41 \times 4,83 \pm 0,32 \times 3,73 \pm 0,28$ см. Стінка ЖМ була рівномірно потовщена на всьому протязі і в середньому дорівнювала $4,81 \pm 0,42$ мм. При вивченні вмісту в порожнині ЖМ у 65,8% випадків виявлено множинні конкременти (розміром від 0,2 до 1,9 см в діаметрі), у 34,2% випадків – поодинокі (від 1,1 до 4 см в діаметрі).

При патогістологічному дослідженні ЖМ хворих І групи виявлено переважання хронічного нормо- (рис. 1) та гіперпластичного холециститу (рис. 2) (79,4%). При гіперпластичному холециститі складки слизової оболонки (СО) були різних розмірів і форми. При простому типі гіперплазії візуалізували помірне збільшення висоти складок за рахунок власної пластинки слизової оболонки. У 53,4% випадків спостерігали збільшення висоти складок слизової за рахунок збільшення власної пластинки слизової оболонки зі збільшенням у ній колагенових волокон і капілярів. Гіперплазовані складки СО носили вигляд мікрополіпів - поліпозний тип гіперпластичного холециститу. Аденоматозний тип гіперплазії СО зустрічався вкрай рідко (2,7%). В усіх випадках складки СО переважно були вкриті одношаровим призматичним епітелієм з секреторною активністю. В окремих ділянках СО епітелій був відсутній. У власній пластинці СО відмічався місцями помірно виражений склероз (рис. 1), лімфоцитарно-макрофагальна інфільтрація з помірно розширеними та повнокрівними судинами, наявність нессульфатованих глікозаміногліканів. Присутність чітко візуалізованих кислих глікозаміногліканів зумовлено явищами дезорганізації

сполучної тканини, внаслідок розвитку хронічного запального процесу. Часто зустрічались розширені синуси Рокітанського-Ашоффа. Ходи Лушки були кістозно поширені, галузисті. У 47,9 % випадків м'язовий шар був потовщений за

рахунок гіпертрофії міоцитів (рис. 1), серед волокон яких виділялись ділянки сполучної тканини. У ділянці шийки циркулярні пучки гладких міоцитів разом з м'язовим шаром міхурової протоки утворювали сфінктер.

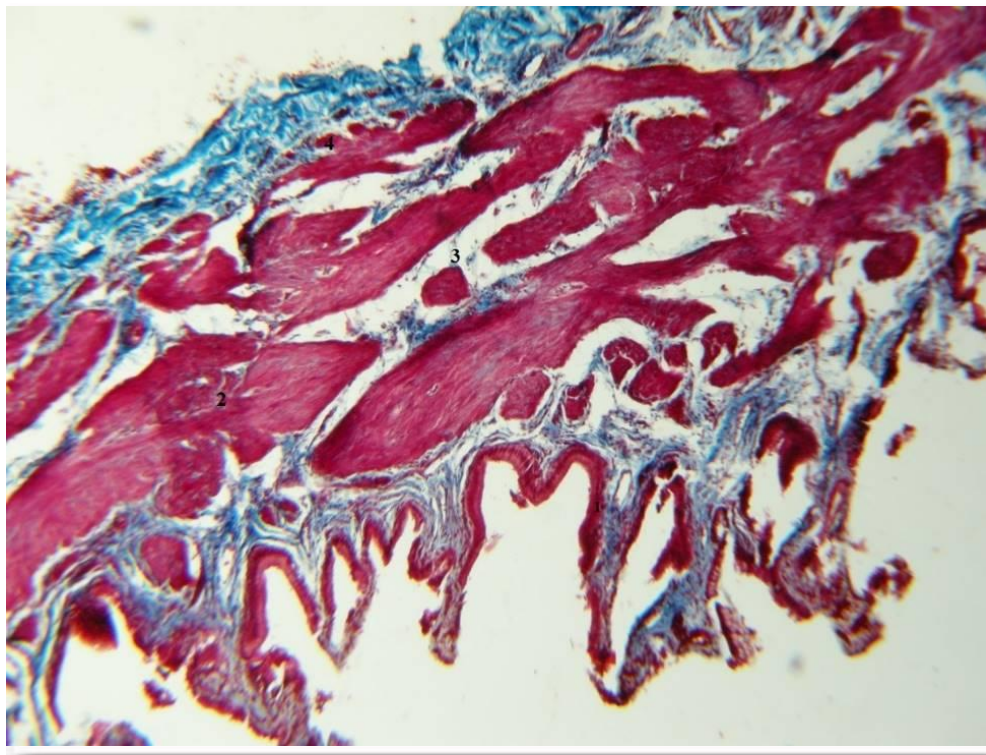


Рис. 1. Стінка жовчного міхура хворого на хронічний калькульозний холецистит (патогістологічно хронічний нормопластичний холецистит), 1 – слизова оболонка, вкрита одношаровим циліндричним епітелієм, 2 – потовщена м'язова оболонка за рахунок гіпертрофії гладких міоцитів, 3 – прошарки пухкої сполучної тканини у товщі м'язової оболонки, 4 – серозна оболонка. Забарвлення: трихромне за Массоном. $\times 100$. Чоловік, 41 рік. Медична карта стаціонарного хворого № 676909.

При макроскопічному дослідженні ЖМ хворих II групи серозна оболонка мала гладку блискучу поверхню без ознак деформації. Слизова оболонка була нерівною, візуалізувались ділянки стоншення. Патологічний процес також локалізувався переважно в ділянці тіла і дна ЖМ (35 хворих – 50,7%). В ділянці дна ЖМ патологічні зміни виявлені у 11 хворих (15,9%). Тотальне ураження всього органу спостерігалось у 23 хворих (33,3%). Середні розміри ЖМ в II групі становили $8,73 \pm 0,47 \times 3,76 \pm 0,35 \times 3,24 \pm 0,27$ см. Характерною особливістю була нерівномірна товщина стінки ЖМ, середнє значення якої дорівнювала $3,37 \pm 0,53$ мм. У 79,7% випадків в порожнині виявлено множинні (від 0,3 до 2,4 см в діаметрі) конкременти, а в 20,3 % випадків – поодинокі (від 1,2 до 3,8 см в діаметрі) конкременти.

За даними патогістологічного дослідження у хворих II групи переважав хронічний гіпопластичний холецистит (75,4%), при якому виявлялись широкі та низькі складки СО (рис. 3). Проте, у 8,7% хворих II групи СО не формувала складок, це вказує на розвиток хронічного апластичного холециститу. Хронічний гіперпластич-

ний холецистит було відмічено у 15,9% пацієнтів II групи. При гіперплазії СО переважав простий тип (88,4%). Складки СО вкриті епітелієм, секреторна активність якого незначно зменшується, що проявляється зменшенням накопичення глікозаміногліканів у епітелії. При ХКХ на фоні ЦД особливо чітко візуалізується зменшення кількості нессульфатованих глікозаміногліканів.

Під час дослідження власна пластинка СО представлена пухкою сполучною тканиною з наявністю фіброblastів, лімфоцитів, плазмоцитів, макрофагів із численними вогнищами склерозу. Можна відмітити, що власна пластинка представлена сполучною тканиною "перехідного" типу: від пухкої до щільної неоформленої.

Характерною рисою ХКХ у пацієнтів із ЦД є наявність у власній пластинці СО ксантомних клітин (66,7% випадків). У 22 хворих (72,5%) ксантомні клітини у вигляді вогнищ різних розмірів локалізувались у верхніх відділах строми складок слизової оболонки (рис. 4), а в 8 пацієнтів (27,5%) ксантомні клітини виявили біля основи складок, в глибоких відділах власної пластинки слизової оболонки.

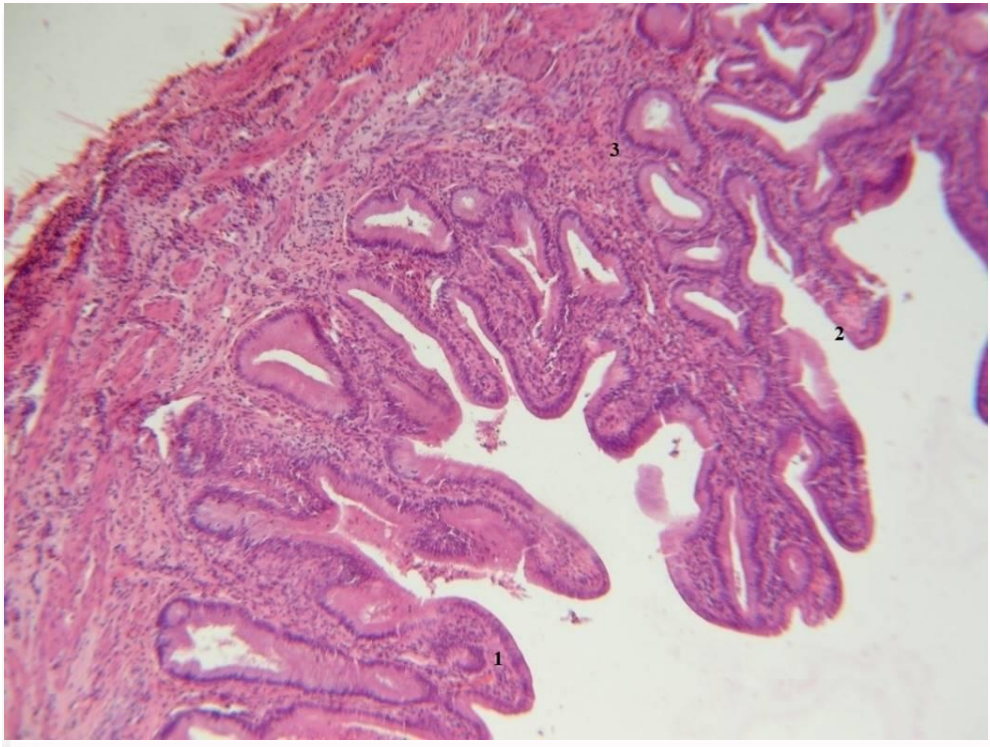


Рис. 2. Стінка жовчного міхура хворого на хронічний калькульозний холецистит (патогістологічно хронічний гіперпластичний холецистит поліпозного типу), 1 - збільшення висоти складки слизової оболонки за рахунок власної пластинки, 2 – гіперплазія слизової оболонки з формуванням псевдополіпів, 3 – лімфоцитарно-макрофагальна інфільтрація у власній пластинці слизової оболонки. Забарвлення: гематоксиліном і еозином. ×100. Жінка, 56 років. Медична карта стаціонарного хворого № 354009.

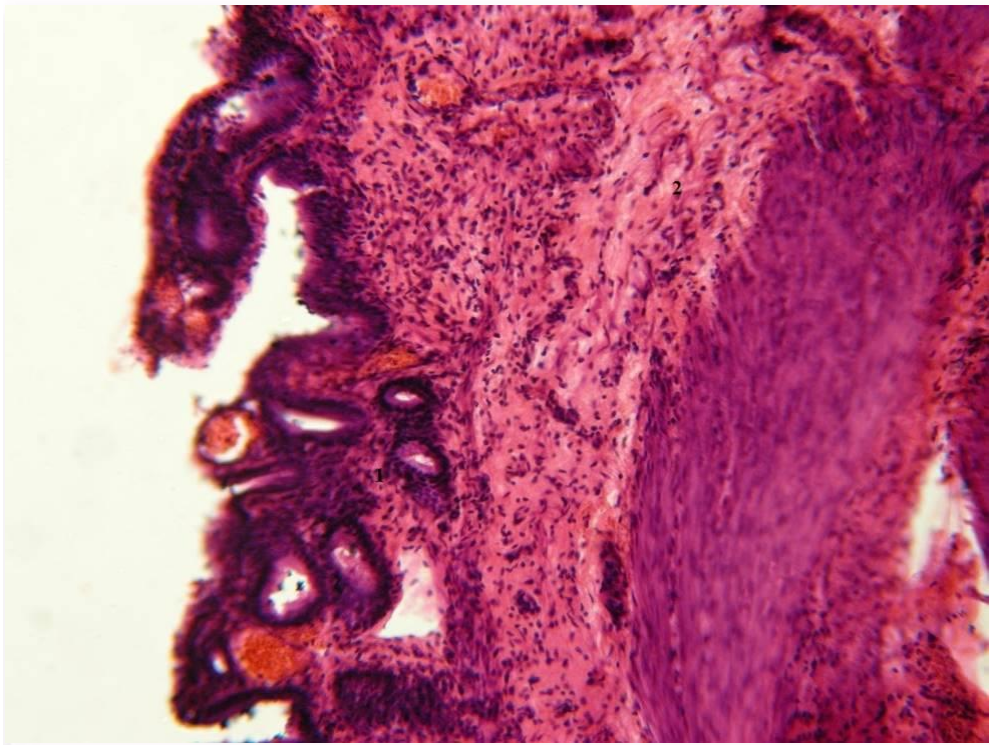


Рис. 3. Стінка жовчного міхура хворого на хронічний калькульозний холецистит із супутнім цукровим діабетом (патогістологічно хронічний гіпопластичний холецистит), 1 - широкі та низькі складки слизової оболонки, 2 – склероз у власній пластинці слизової оболонки. Забарвлення: гематоксиліном і еозином. ×200. Жінка, 58 років. Медична карта стаціонарного хворого № 2414708.

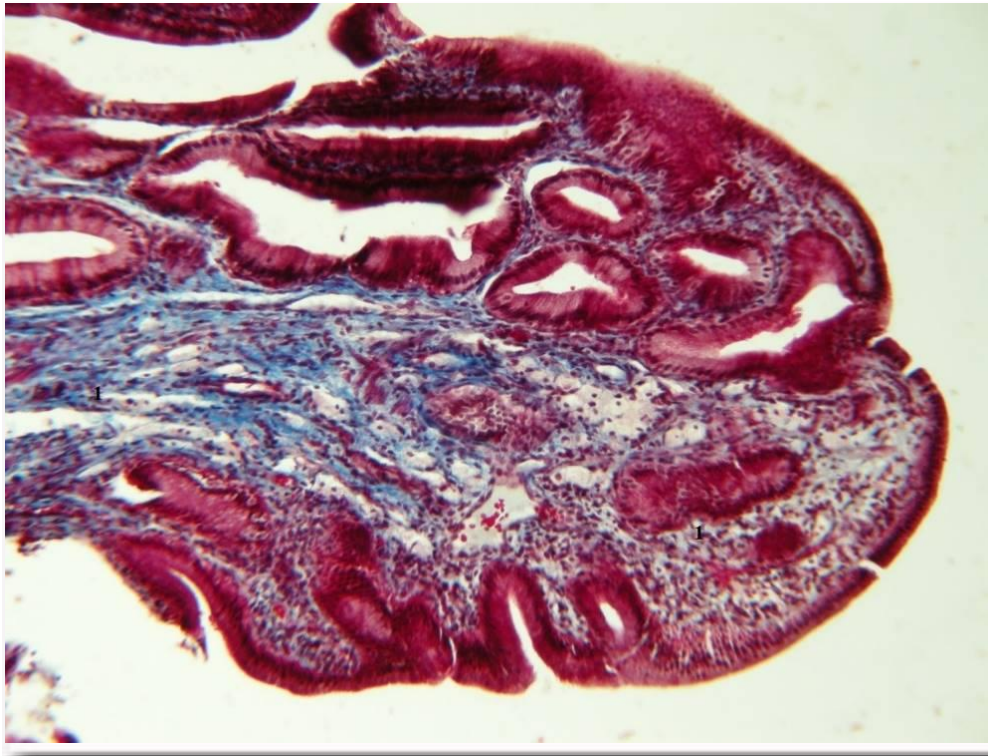


Рис. 4. Стінка жовчного міхура хворого на хронічний калькульозний холецистит із супутнім цукровим діабетом (патогістологічно хронічний гіперпластичний ксантоматозний холецистит поліпозного типу), 1 - ксантомні клітини у власній пластинці слизової оболонки верхівки та основи складки-поліпа. Забарвлення: трихромне за Массоном. ×200. Жінка, 53 роки. Медична карта стаціонарного хворого № 2331008.

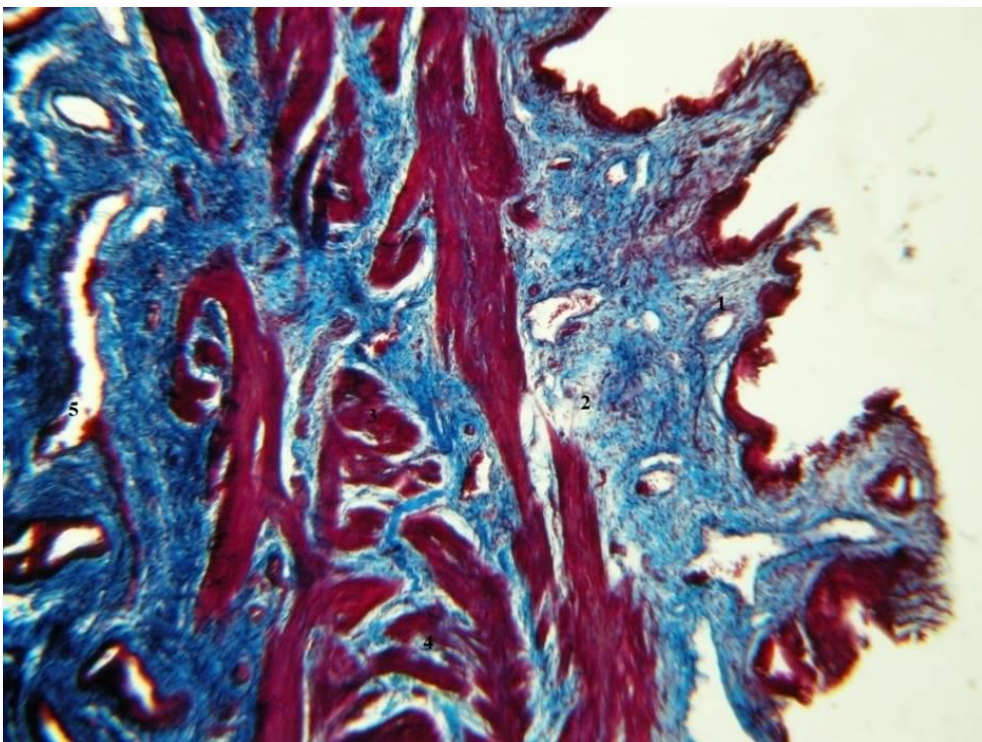


Рис. 5. Стінка жовчного міхура хворого на хронічний калькульозний холецистит із супутнім цукровим діабетом (патогістологічно хронічний гіпопластичний холецистит), 1 – широкі та низькі складки слизової оболонки, 2 – склероз власної пластинки слизової оболонки, 3 – розростання колагенових волокон у м'язовій оболонці, 4 – атрофія гладких міоцитів м'язової оболонки, 5 – склероз серозної оболонки. Забарвлення: трихромне за Массоном. ×200. Жінка, 57 років. Медична карта стаціонарного хворого № 22935.

М'язова оболонка ЖМ складалась з міоцитів у вигляді сітки. Між гладкими міоцитами візуалізувалось розростання колагенових волокон із вторинною атрофією гладком'язових клітин (рис. 5). У м'язовій оболонці спостерігали невелику кількість лімфоцитів і макрофагів. У кількох випадках відмічена ксантомна інфільтрація й м'язової оболонки.

У пацієнтів II групи судини власної пластинки СО, м'язової та серозної оболонок містили PAS-позитивні речовини у базальній мембрані, що приводило до її потовщення та, ймовірно, порушення трофіки стінки ЖМ. Кінцеві результати розладів трофічних процесів проявляються вище описаними вираженими склеротичними процесами власної пластинки СО та м'язової оболонки.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження були виявлені ряд морфологічних особливостей стану стінки ЖМ хворих на ХКХ з супутнім ЦД. В обох групах найчастіше пошкодження було виражене в ділянці дна та тіла ЖМ, що очевидно пов'язано з особливостями кровопостачання жовчного міхура. У хворих на ХКХ із супутнім ЦД достовірно частіше (у 33,3% хворих), порівняно з хворими на ХКХ (у 13,7%), виявлялось тотальне ураження всього органу. За літературними даними у хворих на ХКХ з супутнім ЦД особливістю будови стінки міхура є ліпідна інфільтрація слизової оболонки [1, 3], інші автори вказують на переважання склеротичних процесів в ЖМ [5, 6, 8]. За даними нашого дослідження виявлено поєднання ліпідної інфільтрації СО з склеротичними процесами в ЖМ. Крім того, при патогістологічному дослідженні виявлено прояви запального процесу, зменшення секреторної активності епітелію СО, спостерігалась тенденція до зменшення розмірів ЖМ ($p < 0,05$) за рахунок склерозування. Частіше зустрічались множинні конкременти, порівняно з такими ж

при ХКХ без ЦД. У хворих на ХКХ без супутнього ЦД характерним було збільшення товщини стінки ЖМ за рахунок гіперплазії слизової оболонки та гіпертрофії м'язового шару. Виявлені особливості слід враховувати при хірургічному веденні хворих.

Висновки

1. Хронічний калькульозний холецистит без супутньої патології в 1,8 разів частіше зустрічався у жінок, а у випадку супутнього цукрового діабету достовірної різниці між показниками у чоловіків та жінок не виявлено ($p > 0,05$).

2. Середній вік прооперованих хворих на хронічний калькульозний холецистит зі супутнім цукровим діабетом був нижчим у порівнянні з показниками I групи хворих ($54,7 \pm 15,4$ років проти $61,2 \pm 13,2$ років).

3. У хворих на ХКХ з супутнім ЦД на 13,9% частіше виявлялись множинні конкременти у просвіті ЖМ та на 57,5% частіше діагностовано хронічний гіпопластичний холецистит.

4. У стінці ЖМ хворих на ЦД та ХКХ при патогістологічному дослідженні виявлені явища різко вираженого склерозування слизової та м'язової оболонок, ліпідна інфільтрація з утворенням ксантомних клітин і зменшення секреторної активності епітелію складок слизової оболонки.

Перспективи подальших розробок

Отримані результати дослідження обґрунтовують необхідність розробки нового хірургічного алгоритму дій для хворих на ХКХ з супутнім ЦД, пошуку нових фармацевтичних середників, які б допомагали оптимізувати лікування та зменшити кількість ускладнень у даних хворих, що є підставою для подальших наукових досліджень в даному напрямку.

Інформація про конфлікт інтересів.

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела

References

1. Balabaj AA. [Structural organization of the gallbladder mucosa]. *Visn. probl. biol. i med.* 2006;2:174-177. Ukrainian.
2. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. [Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I]. *Eur. Heart J.* 2013;34:2436-2446. Ukrainian.
3. Satoh H, Koga A. Fine structure of cholesterosis in the human gallbladder and the mechanism of lipid accumulation. *Microsc. Res. Tech.* 1997;39(1):14-21.
4. Lutsyk AJ, Yvanova KS, Kabak YuB, Chajkovskij OD, authors. *Gistologiya lyudyny* [Human Histology]. Kyiv: Knyga plyus; 2003. 592

p. Ukrainian.

5. Kanikovskij OY, Bondarchuk OI, Karyj YV, Babijchuk YV, Pavlyk IV. [Surgical tactics in the treatment of complicated forms of gallstone disease in elderly and senile patients]. *Ukrainskij zhurnal xirurgiyi.* 2014;2(25):63-66. Ukrainian.

6. Shherbynina MB, Zakrevskaya EV, Korolenko AS, Lymar LY. [Cholesterosis and chronic cholecystitis: a comparative analysis of the state of the gallbladder wall]. *Morphologia.* 2007;3:94-100. Russian.

7. Morozov YA, Homeryky SG, Jilchenko AA. [Ultrastructural changes in the mucous membrane of the gallbladder in case of cholesterol formation].

Пюрик М.В. Морфологічні зміни жовчного міхура у хворих на хронічний калькульозний холецистит на фоні цукрового діабету 2 типу.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) зустрічається у приблизно 15% дорослого населення. Щорічно кількість пацієнтів на ЖКХ зростає і кожне десятиріччя збільшується в 1,5–2 рази. На сьогодні хронічний калькульозний холецистит (ХКХ) є одним з найпоширеніших захворювань органів черевної порожнини. **Мета:** покращити результати лікування шляхом вивчення патогістологічних особливостей стінки жовчного міхура у хворих на хронічний калькульозний холецистит із супутнім цукровим діабетом. **Методи.** Проведено аналіз лікування хворих у відділенні малоінвазивної хірургії Івано-Франківської обласної лікарні. З метою вивчення вказаних особливостей провели морфологічне дослідження жовчних міхурів 73 хворих на хронічний калькульозний холецистит (І група) та 69 хворих на хронічний калькульозний холецистит із супутнім цукровим діабетом II типу (II група). **Результати.** Встановлено, що у хворих на ХКХ із супутнім ЦД достовірно частіше (у 33,3% хворих), порівняно з хворими на ХКХ (у 13,7%), виявлялось тотальне ураження всього органу. При дослідженні ЖМ у хворих II групи виявлено прояви запального процесу, вираженого склерозу, інфільтрацію слизової оболонки ксантомними клітинами, зменшення секреторної активності епітелію слизової оболонки, а також спостерігалась тенденція до зменшення у пацієнтів цієї групи розмірів ЖМ за рахунок склерозування. Для хворих I групи характерним було збільшення товщини стінки ЖМ за рахунок гіперплазії слизової та гіпертрофії м'язової оболонок. У досліджуваних нами хворих II групи частіше зустрічалися множинні конкременти, порівняно з даними пацієнтів I групи. **Висновки.** 1. Хронічний калькульозний холецистит без супутньої патології в 1,8 разів частіше зустрічався у жінок, а у випадку супутнього цукрового діабету достовірної різниці між показниками у чоловіків та жінок не виявлено ($p>0,05$). 2. Середній вік прооперованих хворих на хронічний калькульозний холецистит зі супутнім цукровим діабетом був нижчим у порівнянні з показниками I групи хворих (54,7+15,4 років проти 61,2+13,2 років). 3. У хворих на ХКХ з супутнім ЦД на 13,9% частіше виявлялись множинні конкременти у просвіті ЖМ та на 57,5% частіше діагностовано хронічний гіпопластичний холецистит. 4. У стінці ЖМ хворих на ЦД та ХКХ при патогістологічному дослідженні виявлені явища різко вираженого склерозування слизової та м'язової оболонок, ліпідна інфільтрація з утворенням ксантомних клітин і зменшення секреторної активності епітелію складок слизової оболонки.

Ключові слова: хронічний калькульозний холецистит, жовчний міхур, цукровий діабет.