

К ВОПРОСУ О МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА И БОЛЕЗНИ КРОНА

Морозова В.В.¹, Неженец С.П.¹

¹ ФГБОУ ВО «Петрозаводский Государственный университет», Петрозаводск, e-mail: violetochka_m@mail.ru, mailnwoc2k5f@mail.ru

Аннотация. В последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваемости неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона. Обе патологии имеют много общего в этиологии и патогенезе, морфологических проявлениях. Несмотря на общность, прогноз этих заболеваний разный, поэтому требуется как можно более раннее начало специфической терапии, что позволяет избежать многих осложнений. Однозначных критериев морфологической диагностики этих заболеваний не разработано, в связи с чем попытки систематизации накопленных гистологических данных являются актуальными. Целями исследования стали изучение морфологических признаков неспецифического язвенного колита и болезни Крона и разработка критериев их дифференциальной диагностики. Материалом для исследования явились описательные ответы биопсийного, операционного и секционного материала ГБУЗ Республиканская больница имени В.А. Баранова Республики Карелия пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет с установленными диагнозами «неспецифический язвенный колит» и «болезнь Крона». В ходе исследования установлено, что наиболее значимым морфологическим критерием диагностики болезни Крона является обнаружение эпителиоидноклеточной гранулемы с гигантскими клетками Пирогова–Лангханса или инородных тел, а для неспецифического язвенного колита – обнаружение «крипт-абсцессов», воспалительных полипов и лимфоидной инфильтрации. Такие морфологические признаки, как эрозии, язвы, участки фиброза и метаплазии, не могут трактоваться однозначно и должны оцениваться комплексно.

Ключевые слова: морфологическая диагностика, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона.

ON THE QUESTION OF MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS OF NON-SPECIFIC ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE

Morozova V.V.¹, Nezhenets S.P.¹

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, e-mail: violetochka_m@mail.ru, e-mail: mailnwoc2k5f@mail.ru

Annotation. In recent years, there has been a steady increase in the incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease. Both pathologies have much in common in etiology, pathogenesis, and morphological manifestations. Despite their commonality, the prognosis of these diseases is different, so the earliest possible start of specific therapy is required, which avoids many complications. Unambiguous criteria for the morphological diagnosis of these diseases have not been developed, and therefore attempts to systematize the accumulated histological data are irrelevant. The purpose of the study was to study the morphological signs of nonspecific ulcerative colitis and Crohn's disease and to develop criteria for their differential diagnosis. The material for the study was descriptive responses from biopsy, surgical and sectional material from the State Budgetary Healthcare Institution of the Republican Hospital named after V.A. Baranova Republic of Karelia patients of both sexes aged 18 to 75 years with a diagnosis of nonspecific ulcerative colitis and Crohn's disease. The study found that the most significant morphological criterion for diagnosing Crohn's disease is the detection of epithelioid cell granuloma with Pirogov-Landhans giant cells or foreign bodies, and for nonspecific ulcerative colitis - detection of «crypt abscesses», inflammatory polyps and lymphoid infiltration. Morphological signs such as the detection of erosions, ulcers, areas of fibrosis and metaplasia cannot be interpreted unambiguously and must be assessed comprehensively.

Keywords: morphological diagnosis, nonspecific ulcerative colitis, Crohn's disease.

В последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваемости неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона [1]. Обе патологии имеют много общего в этиологии и патогенезе, морфологических проявлениях. Несмотря на общность, прогноз этих заболеваний разный, поэтому требуется как можно более раннее начало специфической терапии, что позволяет избежать многих осложнений. Однозначных критериев

морфологической диагностики этих заболеваний не разработано, в связи с чем попытки систематизации накопленных гистологических данных являются актуальными.

Неспецифический язвенный колит – это идиопатическое хроническое заболевание рецидивирующего течения с непрерывным поражением слизистой оболочки прямой кишки и переменной части толстой кишки. В соответствии с Монреальской классификацией (2005) выделяют клинко-морфологические формы по протяженности поражения толстой кишки: проктит (частота 9–12%), проктосигмоидит, или поражение левых отделов толстой кишки, (23–67%) и панколит – субтотальный и тотальный (24–37%) [2]. Среди причин развития неспецифического язвенного колита отмечают наследственную предрасположенность, роль бактерий и вирусов, которая до конца не изучена, и факторы внешней среды, такие как прием оральных контрацептивов и курение. Болезнь Крона – это идиопатическое мультисистемное хроническое заболевание, характеризующееся фокальным, трансмуральным и (половина наблюдений) гранулематозным воспалением, которое поражает, прежде всего, желудочно-кишечный тракт от полости рта до ануса. Терминальный отдел подвздошной и проксимальные отделы толстой кишки являются наиболее частой локализацией поражений при болезни Крона (75%), за ними следуют аноректальная зона и толстая кишка (14–76%). Прямая кишка обычно не поражается [2]. Среди причин развития болезни Крона, кроме наследственной предрасположенности и инфекционных факторов, большое значение придают аутоиммунизации. Именно наличие иммунологических механизмов патогенеза принципиально отличает неспецифический язвенный колит от болезни Крона. По данным А.Ю. Созыкиной с соавторами, в течение первых пяти лет с момента появления симптомов у 10% пациентов диагноз «неспецифический язвенный колит» будет снят или изменен на «болезнь Крона» [3]. Это указывает на объективные трудности морфологической дифференциальной диагностики этих патологий, что требует дальнейшего изучения проблемы. Основными специфическими структурными проявлениями неспецифического язвенного колита являются: выраженная лимфоидная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, воспалительные полипы, фиброз, появление «крипт-абсцессов», образование фистул. К характерным морфологическим проявлениям болезни Крона можно отнести редкие глубокие, но узкие язвы, метаплазию поверхностного эпителия слизистой на протяжении значительных участков толстого и тонкого кишечника, наличие гранул [3]. Однако у одного и того же пациента могут присутствовать морфологические признаки из двух групп, что существенно затрудняет диагностику.

Цель исследования: изучить морфологические признаки неспецифического язвенного колита и болезни Крона и выявить критерии их дифференциальной диагностики.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования стали описательные ответы биопсийного, операционного и секционного материала ГБУЗ Республиканская больница имени В.А. Баранова Республики Карелия пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет с установленными диагнозами «неспецифический язвенный колит» (128 человек) и «болезнь Крона» (63 человека). Диагноз устанавливался при комплексном обследовании с учетом клинических, лабораторных, рентгенологических и морфологических данных. Микроскопические изменения оценивались в комплексе: наличие или отсутствие гранулем, эрозий, язв, лейкоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация, фиброз.

Для статистической обработки полученных данных применяли программу Statistica 10. Полученные количественные данные проверяли на нормальность распределения путем определения стандартизированной асимметрии (Stand. skewness) и стандартизированного эксцесса (Stand. kurtosis). При получении показателей в пределах от -2 до $+2$ распределение считалось нормальным и обрабатывалось с помощью параметрического критерия Стьюдента; если же один из показателей в модуле превышал 2, то распределение вариантов считалось асимметричным и обрабатывалось с помощью непараметрических критериев, использовался тест Краскела–Валлиса (Kruskal–Wallis Test.) Для определения статистически значимого различия между группами проводился дисперсионный анализ (ANOVA). При оценке нулевой гипотезы различия считались значимыми при критерии значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Заболеваемость неспецифическим язвенным колитом у жителей Карелии почти в 2 раза выше, чем болезнью Крона. Различия статистически значимы ($p=0,034$). Полученные данные соответствуют литературным [4]. Распределение заболевших по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона по полу и возрасту

Неспецифический язвенный колит						
Возраст	18–30	30–40	40–50	50–60	60–70	70 и более
Муж.	15	25	17	9	5	8
Жен.	12	10	14	10	1	2
Итого	27	35	31	19	6	10
Болезнь Крона						
Возраст	18–30	30–40	40–50	50–60	60–70	70 и более
Муж.	18	10	3	1	–	–

Жен.	15	7	5	3	1	–
Итого	33	17	8	4	1	–

Согласно полученным данным, неспецифическим язвенным колитом чаще болеют мужчины, различия статистически значимы ($p=0,041$). Пик заболеваемости приходится на возраст 30–40 лет. Полученные данные соответствуют литературным [2]. Статистически значимых половых отличий у пациентов с болезнью Крона выявлено не было. Пик заболеваемости приходится на возраст от 18 до 40 лет. Полученные данные также соответствуют литературным [2]. Обращают на себя внимание отсутствие случаев болезни у пациентов старше 70 лет и единичные случаи у пациентов старше 60 лет. При анализе морфологических особенностей в зависимости от пола и возраста было установлено, что лимфоидная инфильтрация описывалась у всех пациентов в возрасте до 30 лет как с неспецифическим язвенным колитом, так и с болезнью Крона. Напротив, в группе старше 60 лет лимфоидная инфильтрация описана только у одного пациента с неспецифическим язвенным колитом. Другие морфологические изменения не имели зависимости от пола и возраста. В доступных литературных источниках анализ особенностей морфологических изменений в зависимости от пола и возраста не встречался.

При анализе описательных ответов были учтены все морфологические изменения. Их распределение по пациентам с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона представлено в таблице 2.

Таблица 2

Морфологические изменения, выявленные у пациентов с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона

Морфологические признаки	Неспецифический язвенный колит (количество больных с данным морфологическим признаком)	Болезнь Крона (количество больных с данным морфологическим признаком)
«крипт-абсцессы»	128	11
метаплазия эпителия	52	22
нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки	46	15
лимфоидная инфильтрация слизистой оболочки	97	10
язвенные дефекты слизистой оболочки	115	38
эрозии слизистой оболочки	67	18
воспалительные полипы (продуктивное	78	3

воспаление)		
фиброз	102	47
гранулемы	15	36
Всего больных	128	63

«Крипт-абсцессы» – это обнаружение нейтрофилов в просвете крипт. По данным исследования, «крипт-абсцессы» были описаны у 100% пациентов с неспецифическим язвенным колитом и только у 17,5% пациентов с болезнью Крона. Различия статистически значимы ($p=0,028$). Нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки наблюдалась у 35,9% больных неспецифическим язвенным колитом и у 23,8% пациентов с болезнью Крона. Полученные различия статистически значимы ($p=0,045$). По данным Х.М. Ахриевой с соавторами, у 41% больных, страдающих неспецифическим язвенным колитом, нейтрофилы обнаруживаются межэпителиально (криптит) и в просвете крипт («крипт-абсцессы») [5]. Таким образом, обнаружение нейтрофилов как в просвете крипт, так и между ними может являться важным критерием в дифференциальном диагнозе. Статистически значимых отличий в частоте встречаемости эрозий и язвенных дефектов у пациентов с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона выявлено не было. Косвенное диагностическое значение может иметь морфология язв. Так, по данным А.Ю. Созыкиной с соавторами, при болезни Крона язвы чаще глубокие и узкие, а при неспецифическом язвенном колите поверхностные и широкие [3]. Однако в данном исследовании такой закономерности найдено не было. Метаплазия эпителия была описана у 40,6% пациентов с неспецифическим язвенным колитом и у 34,9% пациентов с болезнью Крона. Статистически значимые отличия не выявлены, однако для неспецифического язвенного колита было более характерны исчезновение крипт и их «почкование», а также появление в основании крипт клеток Панета (панетовская метаплазия). При болезни Крона описывалась более тяжелая метаплазия, в том числе плоскоклеточная. Лимфоидная инфильтрация слизистой оболочки была описана у 75,8% пациентов с неспецифическим язвенным колитом и у 15,8% пациентов с болезнью Крона. Различия статистически значимы ($p=0,022$). По данным Х.М. Ахриевой с соавторами, диффузная воспалительная лимфоплазмноклеточная инфильтрация с примесью нейтрофилов распространяется на базальные отделы собственной пластинки слизистой оболочки и, реже, поверхностные отделы подслизистого слоя (вертикальная и латеральная инфильтрация), считается диагностической для неспецифического язвенного колита [5]. Характерно накопление плазматических клеток между основанием крипт и мышечной пластинкой слизистой оболочки (базальный плазмоцитоз). Оно выявляется в 70% наблюдений [5]. Полученные данные соответствуют литературным. Участки продуктивного

воспаления в виде воспалительных полипов были описаны у 60,9% пациентов, страдающих неспецифическим язвенным колитом, и у 4,7% пациентов с болезнью Крона. Различия статистически значимы ($p=0,019$). У нескольких пациентов с неспецифическим язвенным колитом была описана эктопия слизистой оболочки – погружение участков слизистой в подслизистую основу. Полученные данные соответствуют литературным [5].

По данным литературы, наиболее значимым диагностическим критерием дифференциальной диагностики неспецифического язвенного колита и болезни Крона является наличие гранулем [3, 5, 6]. Гранулема при болезни Крона эпителиоидноклеточная, без участков некроза, расположена рыхло (рисунок).



Микропрепарат. Гранулема при болезни Крона (собственное наблюдение)

Клетки расположены рыхло без участков некроза. В центре располагается гигантская многоядерная клетка (1), по периферии – лимфоциты (2). Окраска: гематоксилин-эозин.

Классическая гранулема при болезни Крона содержит пять или более эпителиоидных клеток с примесью гигантских клеток Пирогова–Лангханса или инородных тел либо без них [5]. По полученным данным, гранулемы при болезни Крона были обнаружены у 57,1% больных, при этом «классический вариант» гранулемы был описан только у 11,1% пациентов. При неспецифическом язвенном колите гранулемы описаны у 11,7% больных, при этом ни в одном случае не были описаны гигантские клетки Пирогова–Лангханса или клетки инородных тел. Различия являются статистически значимыми ($p=0,043$). Аналогичные данные приводит О. Fabián с соавторами [7]. В его работе особо отмечается наличие лимфоцитов в гранулеме, что подчеркивает иммунный характер воспаления. Однако для постановки морфологического диагноза скорее всего имеет значение не сам факт наличия или отсутствия гранулемы, а особенности ее клеточного строения. Участки фиброза

были описаны у 79,7% пациентов с неспецифическим язвенным колитом и у 74,6% пациентов с болезнью Крона. Статистически значимых различий между группами нет, что противоречит литературным данным. Так, по мнению Х.М. Ахриевой с соавторами, фиброз значительно чаще встречается при неспецифическом язвенном колите и может являться критерием дифференциальной диагностики [5].

По данным литературы, однозначных морфологических критериев дифференциальной диагностики неспецифического язвенного колита и болезни Крона не существует [3, 5, 6]. Все эти критерии должны оцениваться в комплексе. Однако некоторые из них имеют большее значение. Так, по данным G. Tomasello с соавторами, выявление специфической гранулемы однозначно позволяет диагностировать болезнь Крона, даже если другие микроскопические признаки носят спорный характер [8]. Морфологические диагностические критерии, указывающие на болезнь Крона, – эпителиоидноклеточные гранулемы, наличие относительно неизменных крипт или сегментарное распределение атрофичных и деформированных крипт в сочетании с фокальным либо очаговым характером воспалительных изменений и сохранением продукции слизи в эпителии краев язв, а также биоптаты без патологических изменений (взяты с непораженных участков) [5]. Гранулемы могут обнаруживаться в неизменной слизистой оболочке или на фоне воспалительных изменений, могут локализоваться во всех оболочках стенки кишки, но чаще – в подслизистой основе. В 20–50% наблюдений их можно обнаружить в регионарных лимфатических узлах [5]. Морфологические диагностические критерии, указывающие на неспецифический язвенный колит, – это развитие патологического процесса в пределах слизистой оболочки кишки и различные изменения крипт, которые встречаются в 57–100% случаев [5].

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования установлены наиболее значимые морфологические критерии дифференциальной диагностики неспецифического язвенного колита и болезни Крона. Первоочередным для распознавания болезни Крона является обнаружение эпителиоидноклеточной гранулемы с гигантскими клетками Пирогова–Лангханса или инородных тел, а для неспецифического язвенного колита – обнаружение «крипт-абсцессов», воспалительных полипов и лимфоидной инфильтрации. Такие морфологические признаки, как эрозии, язвы, участки фиброза и метаплазии, не могут трактоваться однозначно и должны оцениваться комплексно.

Список литературы

1. Главнов П. В., Лебедева Н. Н., Кашенко В. А., Варзин С. А. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор

литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2015. № 4. С. 48-72.

2. Солдатова А.И., Ладягина А.В., Суворова А.О. Сравнительная характеристика заболеваний кишечника: болезнь Крона и неспецифический язвенный колит // Научный аспект. 2016. № 1. С. 105-108.

3. Созыкина А.Ю., Дерibas В.Ю., Датхужева Д.А., Насырова В.А. К вопросу о морфологических аспектах при дифференциальной диагностике болезни Крона от неспецифического язвенного колита // Научное наследие российских морфологических школ: материалы научной конференции, посвященной 150-летию со дня рождения профессора Г.М. Иосифова (Воронеж, 19 июня 2020 года). Воронеж: Издательско-полиграфический центр "Научная книга", 2020. С. 131-136.

4. Официальный сайт министерства здравоохранения РФ. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/176_1 (дата обращения 11.01.2024).

5. Ахриева Х.М., Тертычный А.С., Маев И.В., Зайратьянц О.В. Классификация и морфологическая диагностика язвенного колита и болезни Крона // Клиническая и экспериментальная морфология. 2017. № 3 (23). С. 4-15.

6. Стяжкина С.Н., Климентов М.Н., Неганова О.А. Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. Их дифференциальная диагностика, морфологическая картина и анализ распространенности среди заболеваний кишечника // Столица науки. 2020. № 1 (18). С. 28-39.

7. Fabián O., Kamaradová K. Morphology of inflammatory bowel diseases // Cesk Patol. 2022. Vol. 58 (1). P. 27-37.

8. Tomasello G., Scaglione M., Mazzola M., Gerges Geaga A., Jurjus A., Gagliardo C., Sinagra E., Damiani P., Carini F., Leone A. Cohn's disease and extra intestinal granulomatous lesions // J. Biol. Regul Homeost Agents. 2018. Vol. 32 (1). P. 7-11.