

ТРУДНОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА НА МАТЕРИАЛЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ БИОПСИЙ У ДЕТЕЙ

Тертычный А.С., Шумилов П.В., Мухина Ю.Г., Цымбалова Е.Г., Андреев А.И.

Российский государственный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

Тертычный Александр Семенович
125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5
Тел.: 8 916-973-3464
E-mail: atertychnyy@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Морфологическая диагностика воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей на материале колонобиопсий представляет значительные трудности. Окончательное морфологическое подтверждение диагноза возможно не более чем у половины больных, направляемых на колоноскопию с подозрением на ВЗК. К диагнозу неклассифицируемого колита приходится прибегать более чем в 25% случаев. При использовании данного термина желательно дополнительно указать, относится ли невозможность классифицировать колит между неспецифическим язвенным колитом (НЯК) и болезнью Крона (БК) или дифференциальный диагноз должен включать более широкий спектр хронических колитов. Подобная ситуация всегда требует углубленного междисциплинарного обсуждения и последующего динамического наблюдения за больным.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника (ВЗК); патологоанатомическая диагностика; неклассифицируемый колит.

SUMMARY

Pathology diagnostics of inflammatory bowel diseases (IBD) in children on the material of colonobiopsies presents considerable difficulties. Definitive morphological diagnosis could be done probably no more than at half of the patients with suspicion on IBD. Diagnosis of unclassified colitis it is necessary to use to the diagnosis in more than 25% of cases. Whether at use of the given term it is desirable to specify in addition the impossibility to classify colitis between ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) concerns or the differential diagnosis should include wider spectrum chronic colitides. The similar situation always demands profound interdisciplinary discussion and the subsequent dynamic follow up the patient.

Keywords: inflammatory bowel disease (IBD); pathology diagnostics; unclassified colitis.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия регистрируется повышение частоты встречаемости воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) во всем мире и отмечается рост заболеваемости неспецифическим язвенным колитом (НЯК) и болезнью Крона (БК) у детей. По данным итальянского регистра ВЗК [1], частота встречаемости НЯК и БК с 1993 по 2003 г. возросла с 0,89 до 1,39 на 100 тысяч населения младше 18 лет. Причем дети младше 6 лет составили в регистре 20% от всех зарегистрированных случаев. Подобная тенденция отмечается во многих западноевропейских

странах, а также в США и Канаде [2; 3]. Россия в этом отношении не является исключением [4].

ВЗК, которые традиционно включают НЯК и БК, а также неопределенный колит или неклассифицируемый колит (НК), на сегодняшний день не имеют точно установленной этиологии, несмотря на большое количество работ, в которых подробно разбираются возможные патогенетические механизмы и предлагаются различные этиологические факторы [5–7]. Подобная ситуация крайне затрудняет постановку диагноза, в особенности у детей. Диагноз ВЗК



комплексный и обязательно включает данные клинического, рентгенологического, эндоскопического, иммунологического и молекулярно-генетического методов исследования. Морфологическая диагностика является неотъемлемым и обязательным компонентом в этом списке диагностических мероприятий. Материалом для морфологического исследования являются колонобиоптаты, получаемые при проведении эндоскопических исследований. Классические морфологические критерии для постановки диагноза НЯК и БК хорошо известны и позволяют поставить точный диагноз в большинстве случаев [8; 9]. Сложности и трудности возникают при отсутствии в биоптатах классической морфологической картины, а также при отсутствии клинико-лабораторных данных. Такие ситуации могут приводить к неверной трактовке обнаруженных морфологических изменений и ошибочному морфологическому заключению.

Морфологическая диагностика ВЗК у детей имеет свои особенности и требует крайне взвешенного подхода в оценке обнаруженных морфологических изменений. Во многих случаях для постановки окончательного диагноза приходится прибегать к повторным взятиям биопсий. У детей по сравнению с взрослыми чаще используется диагноз неопределенного или неклассифицируемого колита, а также смена первоначально установленного диагноза НЯК на БК и наоборот [9–11].

ЦЕЛЬ нашего исследования — провести анализ результатов морфологической диагностики ВЗК и выявить особенности и трудности постановки окончательного патогистологического диагноза у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы провели ретроспективный анализ 40 случаев, которые были направлены нам для консультации с диагнозами НЯК, БК или с подозрением на ВЗК. Возраст детей был от 4,5 месяца до 17 лет. В процессе консультаций были изучены как множественные колонобиоптаты, подвергшиеся дальнейшей стандартной гистологической обработке, так и готовые гистологические препараты.

Материал колонобиоптатов подвергали специальной обработке, предусматривающей фиксацию биоптатов в жидкости Карнуа с ускоренной проводкой в спиртах и ксилолах, полностью исключив контакт материала с водными растворами. Данная методика позволяет получать гистологические препараты высокого качества, без деформации ткани. Характеристики обработанных биоптатов позволяют провести их правильную ориентацию при заливке в парафин без необходимости ориентации на этапе забора биоптатов, что может привести к травматизации и высыханию ткани биоптата. Серийные срезы толщиной 2–4 μm окрашивали гематоксилином и эозином.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После оценки обнаруженных гистологических изменений весь изученный материал был распределен на три группы. Первую группу составили дети с морфологически подтвержденными признаками ВЗК (19 детей), из них 12 НЯК и 7 БК (в 3 случаях были обнаружены гранулемы). В 11 случаях в результате морфологического исследования были выявлены признаки колита, не имевшего специфических диагностических признаков (неклассифицируемого колита (НК)), в 4 из этих 11 случаев изменения были подозрительными, но недостаточными для постановки ВЗК. У 10 детей в колонобиоптатах были выявлены только неспецифические изменения, воспалительных и структурных изменений у этих детей обнаружено не было.

Большинство детей в группе с ВЗК были подросткового возраста, средний возраст в исследуемой группе составил 13 лет, только трое пациентов были в возрасте младше 10 лет (6, 3 и 2,4 года). Соотношение по полу мальчики/девочки 12/7. В группе детей с НЯК это соотношение составило соответственно 8/4, в группе детей с БК — 4/3. Подробные клинические данные, включая протокол эндоскопического исследования, были представлены в 53% случаев (10 больных). Всего в этой группе было изучено 100 биоптатов, что в среднем составило 5,3 биоптата на одного пациента. Биоптаты подвздошной кишки были взяты у 58% больных. В 43% случаев БК в биоптатах были обнаружены типичные саркоидоподобные гранулемы. Всего у больных БК было исследовано 37 биоптатов, в которых было выявлено всего 4 гранулемы, тем самым вероятность выявления гранулемы в биоптате у больного с БК составила 1:9. При морфологическом исследовании обнаруживался тяжелый (+++, 6 случаев НЯК), умеренно выраженный (++, 6 НЯК и 3 БК) и слабо выраженный (+, 4 БК) колит. Высокая активность воспаления (+++) была отмечена в 6 случаях НЯК. В большинстве случаев отмечались проявления активности воспаления в виде криптитов (+, 8 случаев НЯК и 3 случая БК), крипт-абсцессов (++, 2 случая НЯК и 1 БК), образования эрозий и разрастания грануляционной ткани (+++, 1 случай НЯК). Отмечались структурные изменения в виде выраженного повышения пролиферативной активности, изменения формы (+/-, 4 случая НЯК и 4 случая БК), деформации, укорочения и почкования крипт (+, 4 случая НЯК и 3 случая БК), неровной ворсинчато-подобной поверхности биоптатов (++, 4 случая НЯК). Тяжелых структурных изменений слизистой оболочки (СО) толстой кишки (+++), представленных атрофическими и диспластическими изменениями, в исследованной группе детей обнаружено не было. Полученные результаты пред-



ставлены в *таблице*. В качестве примера приводим следующие наблюдения.

Больной С., 16 лет (*рис. 1 см. на цветной вклейке*).

Биоптат СО прямой кишки с неровной поверхностью, эпителий с признаками повреждения и регенерации. Крипты деформированы, отмечается укорочение и почкование крипт. Отмечается диффузное повышение плотности воспалительного инфильтрата со значительной примесью сегментоядерных лейкоцитов, лейкоцитарная инфильтрация эпителия крипт и формирование крипт-абсцессов.

Гистологическое заключение: хронический активный эрозивный колит. Морфологические изменения характерны для (неспецифического) язвенного колита.

Больной К., 14 лет (*рис. 2 и 3 см. на цветной вклейке*).

Рис. 2. Биоптат СО поперечно-ободочной кишки содержит крупное лимфоидное скопление, распространяющиеся на мышечную пластинку слизистой. Отмечается незначительное повышение плотности клеточного инфильтрата в окружающих отделах собственной пластинки. Крипты глубокие, распределены равномерно. Отмечается

незначительная деформация и расширение просвета крипт. В эпителиальной выстилке крипт отмечается высокое содержание бокаловидных клеток (гиперкриния). В базальных отделах крипт обнаруживаются клетки Панета (панетовская метаплазия). Биоптат содержит участок ткани из глубже расположенных отделов стенки кишки, представленный скоплением эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток — типичная саркоидоподобная гранулема.

Рис. 3. Биоптат СО сигмовидной кишки содержит участок лимфоидной ткани и скопления гигантских многоядерных и эпителиоидных клеток, расположенных непосредственно под базальной мембраной.

Гистологическое заключение: хронический слабовыраженный неактивный колит с морфологическими признаками, характерными для БК.

Группа детей с НК состояла из 11 детей в возрасте от 5 мес до 14 лет (средний возраст 7 лет, мальчики/девочки 7/4). Протокол эндоскопического исследования был представлен в 6 из 11 случаев (55%). Всего в этой группе было исследовано 65 биоптатов, среднее количество биоптатов

Таблица

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ВЗК										
№	Пол	Возраст, лет	Клин. диагноз	Количество биоптатов	Илеум биоптат/ илеит	Колит	Активность	Структурные изменения	Особенности	Морфологический диагноз
1	ж	17	НЯК	7	+ / —	+++	+++	++		НЯК
2	м	3	НЯК	8	нд	++	+	+		НЯК
3	ж	14	НЯК	7	+ / —	+++	+	++		НЯК
4	м	16	НЯК	2	+ / —	++	++	+ / —		НЯК
5	ж	11	НЯК	3	+ / —	++	+	++		НЯК
6		16	НЯК	6	нд	+++	+	+ / —		НЯК
7	ж	14	НЯК	4	нд	++	++	+ / —		НЯК
8	м	14	НЯК	4	нд	+++	+	+		НЯК
9	м	14	НЯК	5	нд	+++	++	++		НЯК
10	м	16	НЯК	8	+ / —	+++	+	+ / —		НЯК
11	м	2,4	НЯК	4	нд	++	+	+		НЯК
12	м	13	БК	5	+ / —	++	+	+		НЯК
13	ж	14	НЯК	6	+ / —	+	+++	+ / —	Гранулема	БК
14	ж	10	БК	4	+ / —	+	+	+ / —	Гранулема	БК
15	м	6	БК	6	нд	++	+	+		БК
16	м	17	БК	8	+ / +	++	+ / —	+		БК
17	м	14	БК	3	нд	+	+ / —	+	Гранулема (2)	БК
18	ж	16	БК	6	+ / +	+	++	+ / —		БК
19	м	15	БК	4	+ / +	++	+	+ / —		БК



на одного больного составило 6,1. В 46% случаев в собственной пластинке СО отмечалось слабо-выраженное (+) и незначительное (+/-) повышение плотности клеточного инфильтрата, соответствующее слабо выраженному и минимальному колиту. Морфологические признаки активности не выявлялись. В 36% случаев в биоптатах обнаруживались крупные лимфоидные фолликулы с реактивными центрами размножения, что было расценено как фолликулярная гиперплазия лимфоидной ткани. Большинство случаев (80%) слабо-выраженного колита в сочетании минимальными структурными изменениями были подозрительны в отношении ВЗК, однако отсутствие дополнительных данных в пользу НЯК или БК не позволило сделать окончательного заключения.

В качестве примера приводим следующее наблюдение.

Больная М., 14 лет (рис. 4 см. на цветной вклейке).

Биоптат СО прямой кишки со слабовыраженным повышением плотности клеточного инфильтрата, с его диффузным распределением и распространением на базальные отделы. Клеточный инфильтрат представлен лимфоцитами, плазматическими клетками, гистиоцитами и немногочисленными сегментоядерными лейкоцитами. Эпителий крипт с повышенной митотической активностью, деформацией и неравномерным расположением крипт в базальных отделах биоптата. Отмечается относительное снижение содержания бокаловидных клеток.

Гистологическое заключение: хронический слабо-выраженный неактивный колит. При отсутствии дополнительных (клинико-лабораторных, анамнестических) данных в пользу ВЗК, а также при отсутствии данных о проводимом лечении следует трактовать обнаруженные изменения как неклассифицируемый колит. Рекомендуются динамическое наблюдение с повторным взятием биопсий.

Группа детей с неспецифическими изменениями в биоптатах была представлена 10 пациентами в возрасте от 5 до 15 лет. Средний возраст 9,8 года, соотношение по полу 1:1, протокол эндоскопического исследования был представлен только в одном случае. Всего было исследовано 53 биоптата, среднее количество биоптатов составило 5,3 биоптата на 1 больного, только в одном случае была взята биопсия из подвздошной кишки. В половине случаев в биоптатах обнаруживались крупные лимфоидные фолликулы с реактивными центрами размножения. Морфологические признаки колита отсутствовали во всех исследованных биоптатах. Отмечалось относительное повышение содержания эозинофильных лейкоцитов (3 случая) и макрофагов (3 случая) в составе клеточного инфильтрата собственной пластинки СО. Помимо этого, отмечались отек стромы и очаги острых кровоизлияний более чем в половине исследованных случаев.

В качестве примеров приводим следующие наблюдения.

Больной К., 7 лет (рис. 5 см. на цветной вклейке).

Биоптат СО нисходящей части ободочной кишки содержит крупный лимфоидный фолликул с реактивным центром размножения. Воспалительных и структурных изменений не обнаружено.

Гистологическое заключение: очаговая гиперплазия лимфоидной ткани сигмовидной кишки. Морфологические изменения нехарактерны для ВЗК.

Больная С., 5 лет (рис. 6 см. на цветной вклейке).

В биоптате восходящей ободочной кишки в базальных отделах обнаруживаются единичные клетки и мелкие скопления гистиоцитов с обильной эозинофильной цитоплазмой. Крипты распределены равномерно, клеточный инфильтрат расположен в верхних отделах собственной пластинки, состав и плотность инфильтрата не изменены.

Гистологическое заключение: морфологические изменения нехарактерны для ВЗК. Обнаружение скоплений макрофагов может соответствовать появлению так называемых муцинофагов, но также требует исключения у ребенка заболеваний и состояний, сопровождающихся появлением в органах и тканях клеток накопления.

Строго говоря, с морфологических позиций диагноз «колит» подразумевает повышение плотности и изменение состава клеточного инфильтрата собственной пластинки СО. Этот показатель во многом зависит от качества и толщины гистологических препаратов. Поэтому его оценка требует определенной осторожности. Необходимо помнить, что в норме плотность клеточного инфильтрата выше в правых отделах толстой кишки, помощь в интерпретации может оказать характер распределения клеток. В норме отмечается тенденция к более плотному расположению клеток в верхней трети СО. Изменения в клеточном составе в виде повышения содержания плазматических клеток, диффузный характер распределения клеточного инфильтрата, а также скопление плазматических клеток у основания крипт (базальный плазмоцитоз) являются достоверным признаком колита [12; 13]. Оценка количества эозинофильных лейкоцитов в биоптатах крайне затруднительна ввиду вариабельности опубликованных данных в разных странах и в разных возрастных группах. «Нормальные значения» содержания эозинофилов варьируют от 15 до 40 в поле зрения микроскопа при большом увеличении [12]. Альтернативным и легко воспроизводимым критерием можно признать преобладание эозинофильных лейкоцитов в составе клеточного инфильтрата.

С морфологических позиций хронизация (длительность заболевания) дополнительно подтверждается структурной перестройкой, которая начинается с изменений формы, размеров и характера



распределения крипт и в итоге приводит к изменениям ровной поверхности на псевдоворсинчатую, к укорочению и исчезновению крипт. Все вышеописанные изменения являются фоном для развития последующих диспластических и опухолевых изменений, наблюдаемых при ВЗК. Следует отметить, что у детей в норме наблюдается некоторое расширение просвета крипт и незначительное укорочение крипт в СО прямой кишки. Помимо этого, в биоптатах могут обнаруживаться правильно делящиеся, расходящиеся под острым углом на две одинаковые, вновь образованные крипты.

К классическим морфологическим признакам НЯК относятся диффузный активный колит с признаками хронизации, с поражением прямой и сигмовидной кишки, распространяющимся на вышележащие отделы толстой кишки. Такая картина обнаруживается у большинства взрослых больных, однако у детей могут наблюдаться очаговость поражения в ректосигмоидном отделе, отсутствие признаков хронизации приблизительно в трети случаев и полное отсутствие изменений в биоптатах прямой и сигмовидной кишки в 4–8% случаев [12; 14]. Часто такая ситуация наблюдается у детей младше 10 лет, при коротком анамнезе заболевания до проведения первого эндоскопического исследования. Очаговый активный колит у детей не позволяет провести дифференциальный диагноз между НЯК и БК, поэтому основными морфологическими признаками БК у детей является поражение подвздошной кишки (илеит) и обнаружение типичной саркоидоподобной гранулемы. В нашем исследовании изменения первоначального диагноза НЯК на БК и наоборот имели место в 2 случаях. В связи с вышесказанным у детей большой процент составляют случаи так называемого неопределенного колита, который, по мнению ряда авторов, правильнее называть неклассифицируемый. Учитывая тот факт, что термин неопределенный колит ранее

использовался исключительно для постановки диагноза при изучении операционного материала, а затем в литературе появились разные, иногда несогласованные между собой морфологические описания, относимые в разряд неопределенных колитов, использование термина «неопределенный колит» следует избегать [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологическая диагностика ВЗК на материале колонобиопсий представляет значительные трудности. Окончательное морфологическое подтверждение диагноза возможно только у трети детей, направляемых на колоноскопию с подозрением на ВЗК. У трети больных диагноз ВЗК не подтверждается, а в части случаев требуется дальнейшее динамическое наблюдение для окончательного уточнения диагноза.

Эти данные существенно расходятся с данными, полученными у взрослых больных, у которых морфологическая верификация возможна в 90% случаев. Подобная ситуация может быть объяснена временем, необходимым для формирования иммунологических нарушений и развития диагностически значимых морфологических изменений. Стоит также указать на необходимость особого морфологического подхода в диагностике ВЗК у детей.

Окончательный диагноз ВЗК у детей должен быть комплексным и включать обязательно данные клинических и лабораторных методов исследования. Детские гастроэнтерологи обязаны быть информированы об особенностях работы морфолога с материалом колонобиопсий.

Активное и заинтересованное участие большой междисциплинарной команды специалистов, занимающихся проблемой ВЗК у детей, и проведение межколлегальных клиничко-морфологических консультаций позволят улучшить качество диагностики и лечения детей с ВЗК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Castro M., Papadatou B., Baldassare M. et al. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: Data from the pediatric national IBD register (1996–2003) // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2008. — Vol. 14, № 9. — P. 1246–1252.
2. Karolewska-Bochenek K., Lazowska-Przeorek I., Albrecht P. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease among children in Poland. A prospective, population-based, 2-year study, 2002–2004 // *Digestion.* — 2009. — Vol. 79, № 2. — P. 121–129.
3. Herrinton L.J., Liu L., Lewis J.D. et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a Northern California managed care organization, 1996–2002 // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103, № 8. — P. 1998–2006.
4. Щиголева Н.Г., Бельмер С.В., Румянцев В.Г. и др. Предложение по классификации хронических неспецифических воспалительных заболеваний толстой кишки // *Вопр. дет. диетол.* — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 87–103.
5. Strober W., Fuss I., Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 514–521.
6. Yamamoto-Furusho J.K., Podolsky D.K. Innate immunity in inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13, № 42. — P. 5577–5580.
7. Podolsky D.K. IBD: the dialectic of clinical advances and challenges // *Dig. Liver. Dis.* — 2005. — Vol. 37, № 1. — P. 1–2.
8. Gurudu S., Fiocchi C., Katz J.A. Inflammatory bowel disease // *Best Practice & Res. Clin. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 16, № 1. — P. 77–90.
9. Goldman H. Interpretation of large intestinal mucosal biopsy specimens // *Hum. Pathol.* — 1994. — Vol. 25. — P. 1150–1159.
10. Geboes K., Van Eyken P. Inflammatory bowel disease unclassified and indeterminate colitis: the role of the pathologist // *J. Clin. Pathol.* — 2009. — Vol. 62, № 3. — P. 201–205.
11. Яблокова Е.А., Горелов А.В., Ратникова М.А. и др. Клиничко-эндоскопически-морфологические диссоциации у детей с воспалительными заболеваниями кишечника // *Consilium Medicum. Педиатрия.* — 2008. — № 2. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.consilium-medicum.com/magazines/magazines/cm/pediatric/article/16553>.
12. Antonioli D. A. Pediatric inflammatory bowel disease // *Pediatric and Developmental Pathol.* — 2005. — Vol. 8. — P. 2–19.
13. Diefenbach K.A., Breuer C.K. Pediatric inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, № 20. — P. 3204–3212.
14. Beattie R.M., Croft N.M., Fell J.M. et al. Inflammatory bowel disease // *Arch. Dis. Child.* — 2006. — Vol. 91. — P. 426–432.
15. Geboes K. Pathology of inflammatory bowel disease (IBD): variability with time and treatment // *Colorectal Disease.* — 2001. — Vol. 3. — P. 2–12.