

НОВЫЕ ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ИЛЕИТА У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

ТЕРТЫЧНЫЙ А.С.¹, АХРИЕВА Х.М.², СЕЛИВАНОВА Л.С.¹, БИРГ Т.М.¹, АНТОНОВА Т.В.³, ОХЛОБЫСТИНА О.З.⁴, АНДРОСОВА Л.Н.⁴, КОРОЛЕВ А.В.⁴, ШИФРИН О.С.⁴, ЗАЙРАТЬЯНЦ О.В.⁵

NEW IMMUNOMORPHOLOGICAL DIAGNOSTIC CRITERIA OF ILEITIS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

TERTYCHNY A.S., AHRIEVA H.M., SELIVANOVA L.S., BIRG T.M., ANTONOVA T.V., OHLIBISTINA O.Z., ANDROSOVA L.M., KOROLEV A.V., SHIFRIN O.S., ZAYRATYANTS O.V.

¹Кафедра патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова (зав. кафедрой – профессор В.С.Пауков) Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва; ²кафедра факультетской терапии (зав. кафедрой – доцент Х.М.Ахриева) ФГБОУ ВПО медицинского факультета ИнГГУ, г. Назрань; ³отделение эндоскопии (зав. отделением – к.м.н. Т.В.Антонова) клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко г. Москва; ⁴кафедра пропедевтики внутренних болезней (зав. кафедрой – академик РАН, профессор В.Т.Ивашкин) лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва; ⁵кафедра патологической анатомии (зав. кафедрой – профессор О.В.Зайратьянц) ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России, г. Москва.

Изучены илеобиоптаты 50 пациентов, из них 18 с болезнью Крона, 11 - с неклассифицируемым колитом и 21 – с неизменной слизистой оболочкой подвздошной кишки. Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к Хромогранину А и CD3. При болезни Крона число нейроэндокринных клеток на одну ворсину составило от 0 до 28 (в среднем - 13±8), при неклассифицируемом колите - от 3 до 31 (в среднем - 15±8), в неизменной слизистой оболочке - от 1 до 19 (в среднем - 9±5). При подсчете количества нейроэндокринных клеток на всю крипту выявлено, что при болезни Крона минимальные и максимальные значения содержания этих клеток составили от 4 до 24 (в среднем - 13±5), при неклассифицируемом колите - от 0 до 26 (в среднем - 14±8), в неизменной слизистой оболочке - от 1 до 26 (в среднем - 9±5). Число СВ3+интраэпителиальных лимфоцитов при на ворсину размерами 400 мкм и менее при болезни Крона составило от 7 до 62 (в среднем - 23±11), при неклассифицируемом колите – от 11 до 49 (в среднем - 24±8), в неизменной слизистой оболочке - от 3 до 50 (в среднем - 18±9). При подсчете количества интраэпители-

альных лимфоцитов на 100 и более эпителиальных клеток при размерах ворсин от 401 мкм и более, выявлено, что при болезни Крона количество CD3⁺-лимфоцитов составило от 28 до 63 (в среднем - 39,5±11), при неклассифицированном колите - от 26 до 70 (в среднем - 46±13), в неизменной слизистой оболочке - от 22 до 40 (в среднем - 29±6). Установлено, что среднее содержание нейроэндокринных клеток и интраэпителиальных лимфоцитов в илеобиоптатах достоверно выше при воспалительных заболеваниях кишечника по сравнению с неизменной слизистой оболочкой, что демонстрирует их участие в патогенезе этой группы заболеваний. Вычислены реверсные значения данных показателей как дополнительные морфологические критерии в их диагностике.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, неклассифицируемый колит, нейроэндокринные клетки, интраэпителиальные лимфоциты.

Ileal biopsies of 50 patients, from them 18 with Crohn's disease, 11 - with inflammatory bowel disease unclassified and 21 – with not changed mucous membrane are studied. Immunohistochemical research with antibodies to Chromogranin A and CD3 is conducted. At Crohn's disease the number of neuroendocrine cells in one villus was 0 - 28 (mean - 3±8), at inflammatory bowel disease unclassified – 3 - 31 (mean - 15±8), in not changed mucous membrane – 1 - 19 (mean - 9±5). At calculation of quantity of neuroendocrine cells on all crypt it is revealed that at Crohn's disease the minimum and maximum values of the maintenance of these cells were 4 - 24 (mean - 13±5), at inflammatory bowel disease unclassified - 0 - 26 (mean - 14±8), in not changed mucous membrane – 1 - 26 (mean - 9±5). Number CD3+intraepithelial lymphocytes in one villus with the sizes 400 мкм and less at Crohn's disease was 7 - 62 (mean - 23±11), at inflammatory bowel disease unclassified – 11 - 49 (mean - 24±8), in not changed mucous membrane – 3 - 50 (mean - 18±9). At calculation of quantity the intraepithelial lymphocytes

on 100 and more epithelial cells at the sizes of villus from 401 μm and more, it is revealed that at Crohn`s disease the quantity of CD3⁺ cells was 28 - 63 (mean - 39,5 \pm 11), at inflammatory bowel disease unclassified – 26 - 70 (mean - 46 \pm 13), in not changed mucous membrane – 22 - 40 (mean - 29 \pm 6). It is established that the average content of neuroendocrine cells and the intraepithelial lymphocytes in the ileal biopsies reliable is above at inflammatory bowel diseases in comparison with not changed mucous membrane that shows their participation in pathogenesis of this group of diseases.

Key words: *inflammatory bowel diseases, Crohn`s disease, inflammatory bowel disease unclassified, neuroendocrine cells, intraepithelial lymphocytes.*

Введение. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это группа заболеваний, которая включает болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). В связи с тем, что провести дифференциальный диагноз между БК и ЯК зачастую довольно сложно, было введено понятие неклассифицируемый колит (НК) [1].

Существует много микроскопических признаков, на основании которых можно поставить диагноз и провести дифференциальную диагностику между различными формами ВЗК. К ним, в частности, относятся следующие: протяженность хронического воспаления, глубина поражения, локализация поражения в определенных отделах кишки, наличие лимфоидных узелков и гранулем, развитие крипт-абсцессов, уменьшение количества муцина и т. д. [1,2]. Однако далеко не во всех случаях диагноз ВЗК столь очевиден. Многие из диагностических критериев трудно воспроизводимы при использовании разными патологоанатомами и могут носить субъективный характер. Морфологическая диагностика ВЗК традиционно включает обязательную оценку биопсий подвздошной кишки. При этом гистологическое подтверждение поражения этого отдела считается характерным проявлением БК [2,3]. В тоже время, при ЯК с тотальным поражением толстой кишки может наблюдаться т.н. ретроградный илеит, который связан с забросом толстокишечного содержимого в подвздошную кишку и развитием там воспалительных изменений. Следует так же подчеркнуть, что гиперплазия лимфоидной ткани подвздошной кишки, которая также обнаруживается при БК, может быть вызвана воздействием разнообразных антигенов, в том числе и кишечных инфекций, что еще больше затрудняет интерпретацию обнаруживаемых в илеобиоптатах морфологических изменений [1].

Примерно в 5% случаев ВЗК провести дифференциальный диагноз между ЯК и БК не

представляется возможным, наиболее часто это происходит в связи с наличием неполных клинических и эндоскопических данных, а так же в результате обнаружения при морфологическом исследовании признаков, характерных как для ЯК, так и для БК; в подобных случаях патологи вынуждены диагностировать НК. Этот диагноз так же используется у пациентов без клинических проявлений, характерных для ВЗК, с воспалительными изменениями, ограниченными ободочной кишкой без вовлечения тонкой кишки, при условии, что признаки, характерные для БК и ЯК отсутствуют, а инфекционный колит и другие возможные причины колита исключены [1]. В связи с тем, что из-за различий в используемых подходах к терапии у пациентов с ВЗК проведение дифференциальной диагностики между различными формами ВЗК крайне важно, возникает необходимость разработки новых критериев их диагностики. Поэтому поиск новых диагностических маркеров для постановки диагноза илеита является крайне актуальным.

Хотя этиологические факторы ВЗК все еще остаются неизвестны, считается, что в возникновении ВЗК одну из главных ролей играет длительная патологическая реакция иммунной системы на микроорганизмы кишечника, которая усиливается при наличии генетической предрасположенности. Таким образом, на сегодняшний день, ведущими в патогенезе ВЗК считают сложные взаимодействия между генетическими и микробиологическими факторами, а так же иммунным (в особенности, Т-клеточным) ответом [4]. Иммунная система ЖКТ представлена лимфоидными фолликулами, в т.ч., Пейеровыми бляшками и диффузно расположенными в собственной пластинке и в поверхностном эпителии Т- и В-лимфоцитами. Иммунные клетки в подавляющем большинстве являются Т-лимфоцитами CD8⁺ фенотипа (80-90%), и располагаются среди поверхностного эпителия, в то время как основная масса Т-лимфоцитов фенотипа CD4⁺/CD8⁻ находится в собственной пластинке [2,4,5,6,7]. Данные о количественной оценке числа интраэпителиальных лимфоцитов встречаются крайне редко. На сегодняшний день проведено несколько исследований, одно из которых посвящено оценке количества CD3⁺ клеток неизменной слизистой оболочки подвздошной кишки у здоровых людей [5]. Согласно результатам данной работы число интраэпителиальных лимфоцитов, которое в норме может обнаруживаться у пациентов при морфологическом исследовании илеобиоптатов, составляет от 0 до 9 клеток (M=3,8 \pm 2). То есть в норме на 100 энтероцитов, покрывающих ворсину подвздошной кишки, может встречаться примерно 4 лимфоцита. Данные о количестве интраэпителиальных лимфо-

цитов при ВЗК отсутствуют.

Существует мнение, что одним из патогенетических механизмов развития ВЗК, наряду с иммунологическими реакциями, является изменение местной эндокринной регуляции кишечника [8]. ЖКТ представляет собой один из наиболее крупных эндокринных органов тела человека. Огромное число эндокринных (нейроэндокринных) клеток рассеяно среди энтероцитов, покрывающих слизистую кишечника и реагирует на изменения в пищеварительном тракте с помощью выброса биологически активных веществ [9]. Существует, по крайней мере, 14 различных популяций кишечных эндокринных (нейроэндокринных) клеток. В связи с их диффузным расположением среди клеток слизистой оболочки кишечника возникло предположение, что взаимодействие между иммунной и эндокринной системами играет важную роль в активации иммунных процессов при различных заболеваниях ЖКТ, включая ВЗК [8].

Цель исследования – обосновать новые морфологические критерии диагностики илеита у больных ВЗК основанные на иммуногистохимическом выявлении нейроэндокринных клеток и интраэпителиальных Т-лимфоцитов слизистой оболочки.

Материал и методы исследования. Для определения характера изменений в нейроэндокринной системе подвздошной кишки при ВЗК, проведено иммуногистохимическое исследование илеобиоптатов с антителом к Хромогранину А. Хромогранин А относится к семейству гранинов, является маркером специфических эндокринных гранул и представляет собой кислый гликопротеин, который обнаруживается в секреторных гранулах большинства нормальных клеток, где он накапливается вместе с пептидными гормонами и биогенными аминами [9, 10]. Семейство гранинов содержит по крайней мере три разновидности водорастворимых гликопротеинов которые включают Хромогранин А, Хромогранин В и секретогранин II, который иногда называют Хромогранином С. Хромогранин А является наиболее полно изученным представителем семейства и был первым обнаружен в клетках мозгового слоя надпочечника, он используется в качестве диагностического маркера при нейроэндокринных нарушениях и в диагностике нейроэндокринных опухолей [10, 11, 12].

Имуногистохимическому (ИГХ) исследованию с антителом к Хромогранину А были подвергнуты биоптаты подвздошной кишки от 50 пациентов, среди которых у 18 была диагностирована БК, а у 11 провести дифференциальный диагноз между БК и ЯК на момент исследования не представлялось возможным (НК). В качестве контроля была выбрана группа из 21 пациента,

в которой диагноз ВЗК не подтвердился (группа «норма»). Возраст пациентов составил от 22 лет до 83 лет (средний возраст 39 лет), среди них 24 женщины и 26 мужчин.

Учитывая вариабельность расположения крипт в илеобиоптатах, подсчет количества Хромогранин А позитивных нейроэндокринных клеток (НЭК) был проведен исходя из расчета на одну крипту и на ворсину подвздошной кишки, срезаемых продольно. В результате было получено два цифровых показателя по каждому изучаемому случаю (для нормальной слизистой, в случае БК и НК), что позволило провести сравнение содержания НЭК в разных группах. Чтобы оценить изменения местного иммунного ответа при ВЗК, исследовали состояние Т-лимфоцитарного звена, для чего было проведено ИГХ исследование илеобиоптатов с антителом к CD3, которое является универсальным маркером, специфичным для всех популяций Т-лимфоцитов. Подсчет CD3⁺ окрашенных клеток (интраэпителиальных лимфоцитов) производился на поверхности слизистой одной ворсины (в среднем на 100 клеток), однако, учитывая вариабельность размера ворсин, все ворсины были разделены на две группы. В первую вошли крупные ворсины, поверхность которых насчитывала приблизительно 100 и более эпителиальных клеток (размер от 401 μm и более) во вторую группу - ворсины среднего и маленького размера, эпителий которых насчитывал менее 100 клеток (от 400 μm и менее). В результате было получено 2 цифровых показателя для каждой группы (БК, НК и контрольная группа), благодаря чему было проведено сравнение содержания Т-лимфоцитов в исследуемых группах. Статистическая достоверность полученных результатов была определена с помощью 95% доверительного интервала ($p < 0,05$). ИГХ исследование было выполнено на аппарате для автоматического окрашивания Бонд (фирмы «Лейка», Германия) с использованием антител и реактивов той же фирмы. Среди отсканированных на слайд-сканере Панорамик (фирмы «ЗД Гистек», Венгрия) гистологических препаратах были отобраны слайд-сканы препаратов для последующего количественного подсчета НЭК и CD3 позитивно окрашенных клеток.

Результаты исследования и их обсуждение. У больных БК при подсчете НЭК на одну ворсину (показатель «на ворсину») минимальные и максимальные значения содержания составили от 0 до 28 (в среднем - 13 ± 8). При подсчете количества НЭК на всю длину крипты (показатель «на крипту») было выявлено, что у пациентов с БК минимальные и максимальные значения НЭК колеблются от 4 до 24 (в среднем - 13 ± 5) (рис. 1). У пациентов с НК при подсчете НЭК на ворсину минимальные и максимальные значения составили

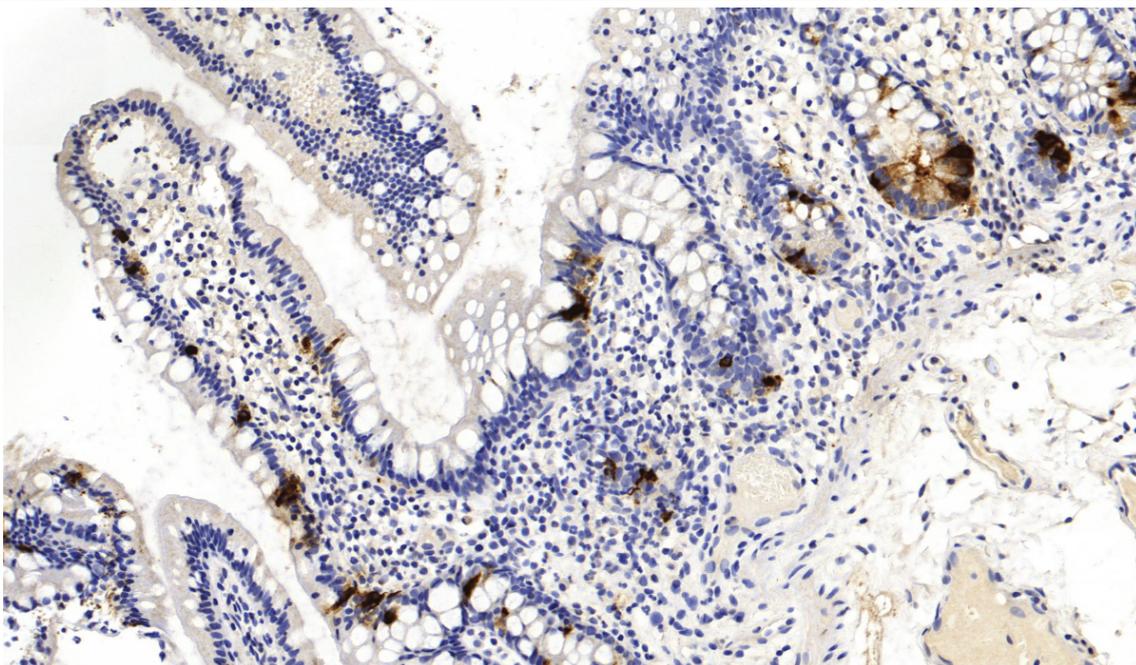


Рис. 1. НЭК среди эпителия, выстилающего крипты при БК. ИГХХромогранин А. Ув. 200.

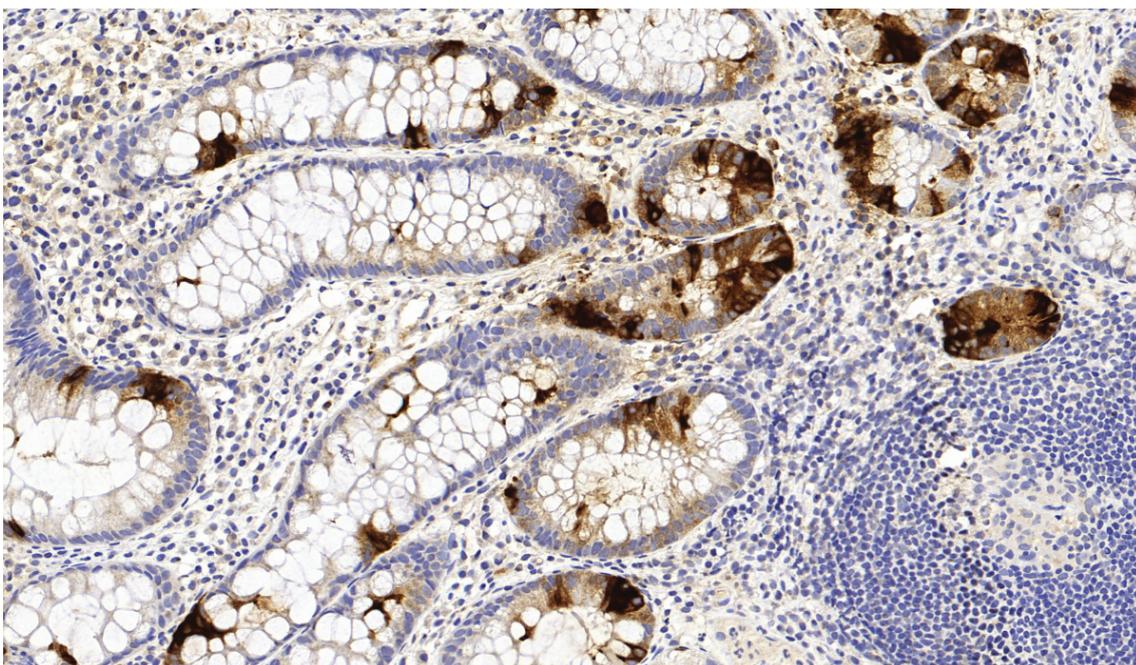


Рис. 2. НЭК среди эпителия, выстилающего крипты при НК. ИГХХромогранин А. Ув. 200

от 3 до 31 (в среднем - 15 ± 8). При подсчете количества НЭК на всю длину крипты НК минимальные и максимальные значения содержания НЭК - от 0 до 26 (в среднем - 14 ± 8) (рис. 2). У пациентов с неизменной слизистой оболочкой (контрольная группа) минимальные и максимальные значения содержания НЭК на ворсину находились в пределах от 1 до 19 (в среднем - 9 ± 5). При подсчете количества НЭК на крипту у пациентов данной

группы было выявлено, что минимальные и максимальные значения содержания НЭК составили от 1 до 26 (в среднем - 9 ± 5) (рис. 3).

Результаты статистической обработки полученных данных представлены на диаграммах 1 и 2.

Статистическая обработка полученных данных показала, что содержание НЭК в подвергнутых подсчету структурах биоптатов подвздошной кишки оказалась достоверно выше при воспали-

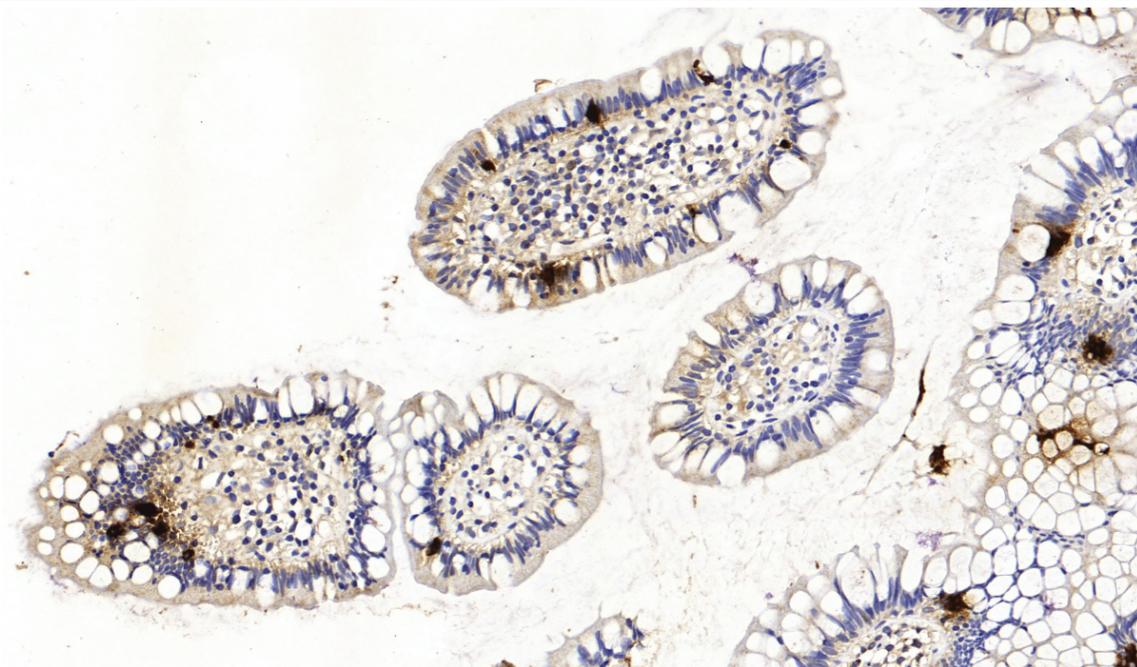


Рис. 3. НЭК среди эпителия, выстилающего крипты при нормальной слизи. ИГХ Хромогранин А. Ув. 200

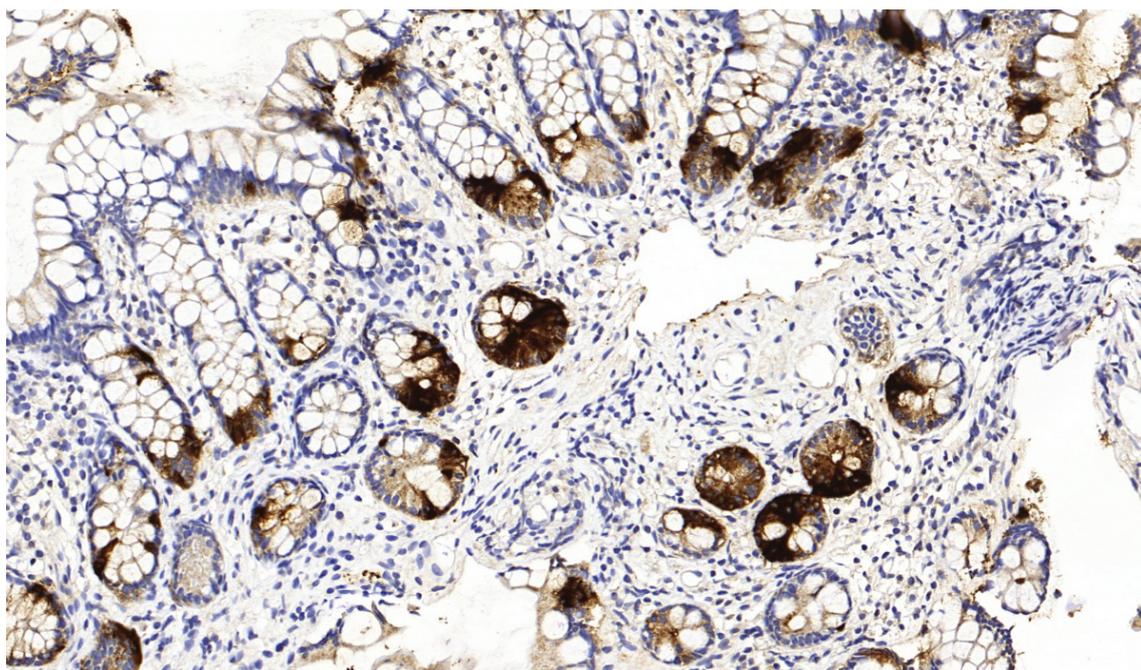


Рис. 4. Интраэпителиальные лимфоциты среди эпителия ворсины размером более 100 клеток при БК. ИГХ CD3⁺. Ув. 200

тельных заболеваниях кишечника – БК и НК, по сравнению с неизменной слизистой оболочкой, и, несмотря на то, что максимальные значения НЭК в последней при подсчете на крипту совпали с числом Хромогранин А - позитивных клеток при НК, их среднее значение было значительно ниже. Достоверных различий в количестве НЭК при БК и НК установить не удалось, хотя при НК отмечено незначительное увеличение числа Хромогранин

А-позитивных клеток.

Для оценки иммунологических изменений при ВЗК, проведен анализ результатов, полученных при подсчете CD3 позитивных клеток на поверхности ворсин (интраэпителиальных Т-лимфоцитов). Их количество у пациентов с БК, полученное при расчете числа CD3⁺ клеток при размере ворсин от 400 μ m и менее, составило от 7 до 62 (в среднем - 23 \pm 11). Максимальное и

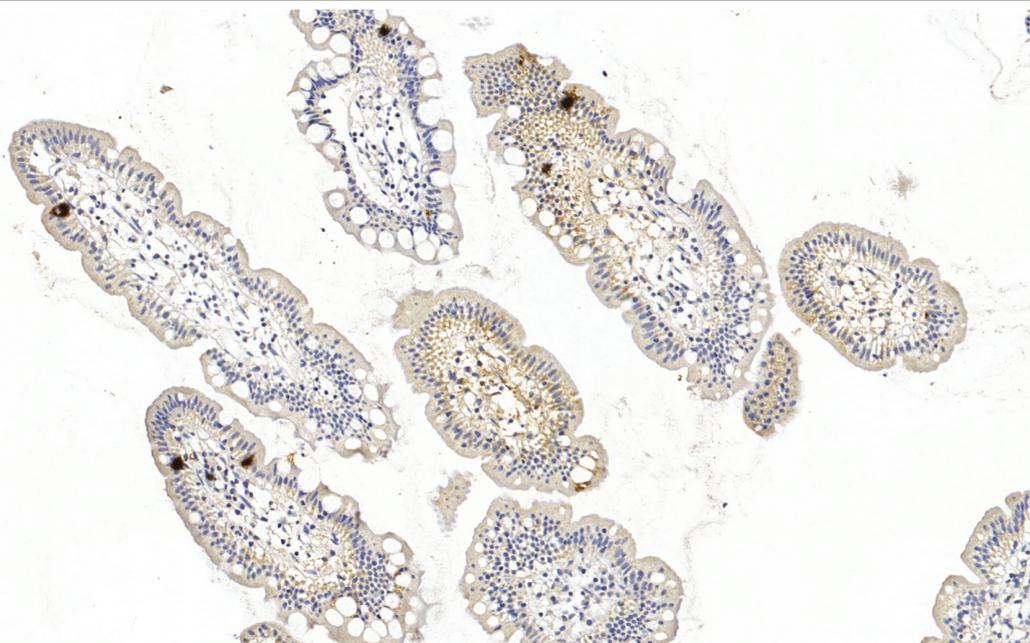


Рис. 5. Интраэпителиальные лимфоциты среди эпителия ворсины размером более 100 клеток при нормальной слизи. ИГХ CD3⁺. Ув. 200

минимальное значения, полученные при подсчете Т-лимфоцитов на поверхности ворсин, количество эпителиальных клеток которых превышало 100 клеток (размер ворсин более 401 μm), равнялись 28 и 63, соответственно (в среднем - $39,5 \pm 11$). (рис. 4).

В результате количественной оценки изменений Т-клеточного звена при НК были получены следующие результаты: число интраэпителиальных лимфоцитов среди ворсин, насчитывающих менее 100 энтероцитов (размер ворсин от 400 μm и менее) составило от 11 до 49 клеток (в среднем - 24 ± 8). Максимальные и минимальные значения CD3 позитивно окрашенных клеток на поверхности ворсин, количество эпителиальных клеток которых превышало 100 клеток (размер ворсин более 401 μm) равнялось 26 и 70 соответственно (в среднем - 46 ± 13).

В контрольной группе минимальные и максимальные значения CD3 позитивных клеток, в расчете на ворсину, поверхностный эпителий которой составлял менее 100 клеток, соответствовали 3 и 50 клеткам (в среднем - 18 ± 9). А интраэпителиальные лимфоциты среди эпителия ворсин, поверхность которых покрывало более 100 энтероцитов, составили от 22 до 40 клеток (в среднем - 29 ± 6). (рис. 5).

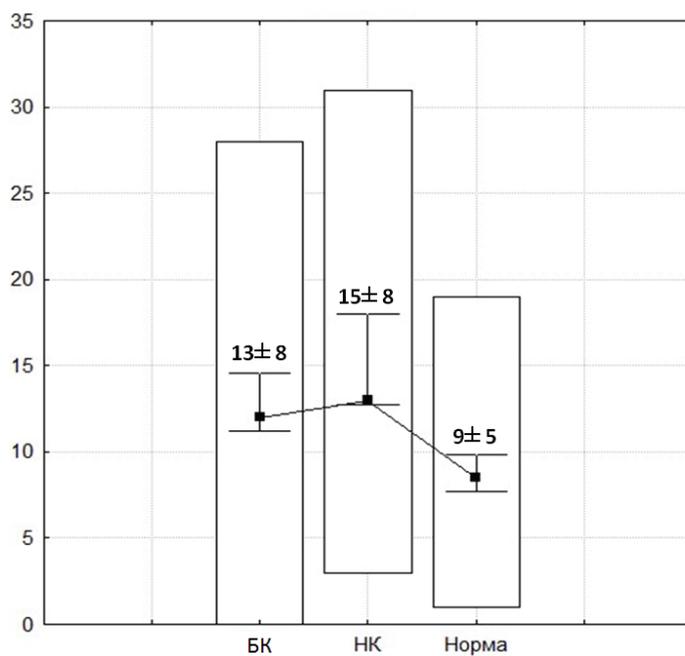
Результаты статистической обработки полученных данных представлены на диаграммах 3 и 4.

По результатам статистической обработки данных трех групп пациентов следует отметить, что содержание интраэпителиальных Т-лимфоцитов во всех подвергнутых подсчету структурах

биоптатов подвздошной кишки оказалось достоверно выше при воспалительных заболеваниях кишечника – БК и НК по сравнению с неизменной слизистой оболочкой. Однако достоверных различий в изменении числа CD3⁺ клеток при БК и НК, достаточных для проведения дифференциального диагноза при подсчете интраэпителиальных лимфоцитов на менее чем 100 энтероцитов, отмечено не было (при НК отмечается незначительно более высокое число CD3 позитивных клеток). При оценке количества интраэпителиальных Т-лимфоцитов на 100 и более эпителиальных клеток кишечника было замечено превышение числа клеток при НК по сравнению с БК.

Таким образом, в результате проведенного исследования удалось установить достоверные различия между числом НЭК и интраэпителиальных лимфоцитов при ВЗК и в норме и получить статистически достоверную взаимосвязь между повышением НЭК и CD3⁺ клеток в подвздошной кишке и наличием воспалительного процесса. Таким образом, подтверждены существующие на сегодняшний день гипотезы о роли в возникновении и развитии ВЗК иммунологического (в частности Т-клеточного) и нейроэндокринного факторов. Помимо этого, проведенное исследование наглядно демонстрирует односторонний характер процессов, происходящих при ВЗК в иммунной и нейрогуморальной системах кишечника (увеличение как числа НЭК, так и количества интраэпителиальных лимфоцитов при ВЗК по сравнению с нормой). Результаты, полученные при оценке изменений числа НЭК,

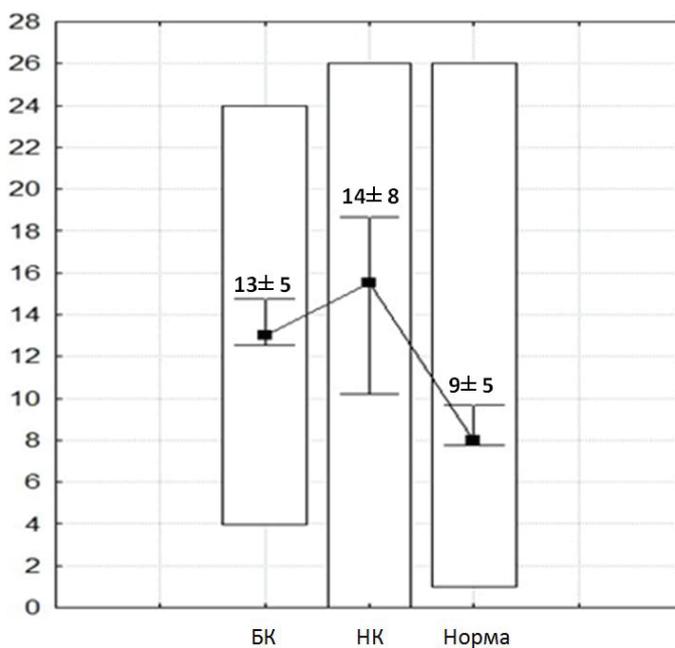
Диаграмма 1. Количество НЭК при подсчете на ворсину



Среднее значение

Доверительный интервал

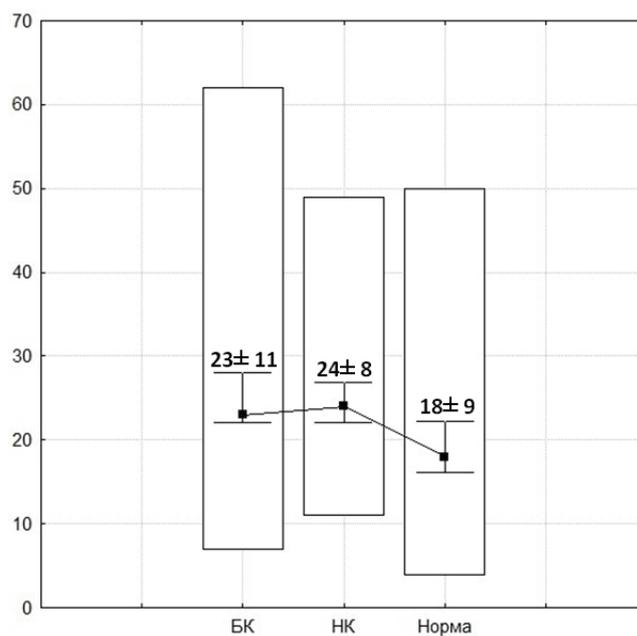
Диаграмма 2. Количество НЭК при подсчете на крипту



Среднее значение

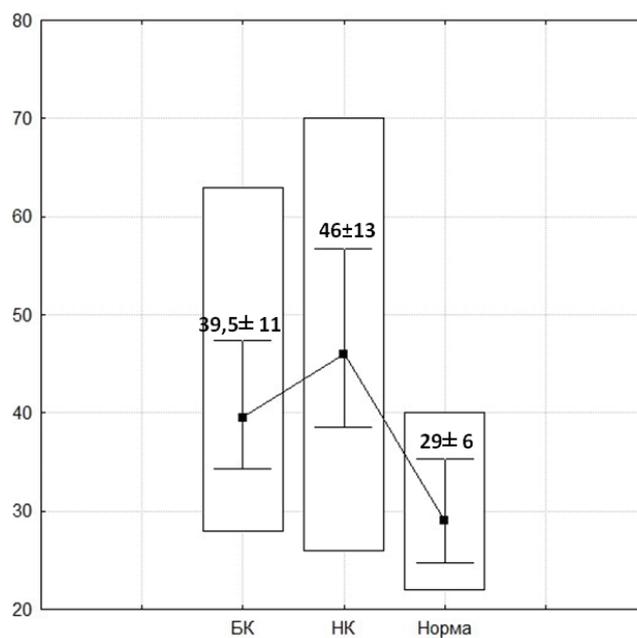
Доверительный интервал

Диаграмма 3. Интраэпителиальные лимфоциты на поверхности ворсины с эпителиальным покровом менее 100 энтероцитов



 Среднее значение
 Доверительный интервал

Диаграмма 4. Интраэпителиальные лимфоциты на поверхности ворсины с эпителиальным покровом более 100 энтероцитов



 Среднее значение
 Доверительный интервал

могут быть объяснены с позиций повышения регенераторной активности и пролиферации НЭК в воспаленной подвздошной кишке. Повышенное количество НЭК может также отражать нарушения при воспалительных заболеваниях кишечника в нейроэндокринной системе кишечника.

Данные о количественной оценке числа интраэпителиальных лимфоцитов встречаются крайне редко. По результатам немногочисленных исследований, посвященных количественной оценке числа Т-клеток в подвздошной кишке, было установлено, что при лимфоцитарном и коллагенозном колитах число интраэпителиальных лимфоцитов составляет от 0 до 4 [13] и от 4,7 до 14,7 [14] клеток. Количественные данные, касающиеся изменений в местном Т-клеточном иммунитете при ВЗК отсутствуют.

В результате проведенного исследования, при подсчете интраэпителиальных Т-лимфоцитов на поверхности ворсин было отмечено, что их число значительно выше при БК и НК, по сравнению с нормой, что подтверждает роль Т-клеточного звена в возникновении и развитии ВЗК. При сравнении числа интраэпителиальных лимфоцитов на 100 и более эпителиальных клеток ворсины в контрольной группе, с результатами ранее проведенного исследования по изучению CD3+ клеток у здоровых людей в илеобиоптатах [4], количество Т-лимфоцитов, обнаруженных в норме в проведенном исследовании, оказалось значительно выше. Столь существенные различия могут быть связаны с различными подходами к подсчету CD3 позитивно окрашенных клеток, а так же с разницей в выборе ворсин для подсчета.

Исследование показало, что изучаемые маркеры можно использовать в качестве дополнительных признаков для морфологической диагностики ВЗК в илеобиоптатах. Одновременное увеличение НЭК и Т-клеток при проведении ИГХ исследования илеобиоптатов с антителами к Хомогранину А и к CD3 свидетельствует о развитии воспалительной реакции. При количественной оценке данных критериев целесообразно использовать следующие реверсные значения: при подсчете НЭК среди эпителия одной ворсины или крипты, срезанной продольно, число окрашенных антителом к Хомогранину А клеток >10 следует рассматривать, как подозрительный в отношении возникновения ВЗК критерий, и должно насторожить морфолога. Количество НЭК в илеобиоптатах >20 можно считать диагностическим критерием, и в случае сомнений в диагнозе, склоняться в пользу ВЗК. Повышение числа Хомогранин А позитивно окрашенных клеток должно сочетаться с увеличением интраэпителиальных Т-лимфоцитов. Однако, как показывают полученные данные, различия при подсчете числа интраэпителиальных

Т-лимфоцитов при ВЗК и у здоровых пациентов более очевидны при подсчете CD3+клеток на 100 и более энтероцитов одной ворсины (при размере ворсины от 401 μm и более). В этом случае число положительно окрашенных при ИГХ исследовании клеток >30 следует считать подозрительным в отношении ВЗК, а количество интраэпителиальных Т-лимфоцитов >40 – можно считать диагностическим.

В результате проведенного исследования не удалось установить достоверных различий между числом исследуемых маркеров при БК и НК. Этот факт можно объяснить тем, что при изучении илеобиоптатов в случае, когда диагноз не совсем ясен, многие морфологи ставят диагноз НК при малейшем сомнении по поводу наличия у пациента БК. То есть можно предположить, что основная масса случаев, обозначенных, как НК, на самом деле являются БК. Помимо этого, полученные результаты еще раз подтверждают общность данных заболеваний и, возможно, ставят под вопрос правомерность использования диагноза НК. Однако как при расчете НЭК, так и интраэпителиальных Т-лимфоцитов, при НК было выявлено незначительное превышение обоих показателей по сравнению с БК. Данные изменения могут быть объяснены тем, что случаи, при которых диагностируется НК, являются первой манифестацией аутоиммунного воспалительного процесса при БК. То есть к моменту получения илеобиоптатов, выраженные морфологические изменения, характерные для классической картины БК, еще не успели развиться, а острота воспаления, напротив, находится на своем пике. Таким образом, можно предположить, что НК является первым проявлением ВЗК и в случае поражения подвздошной кишки, можно с большой вероятностью говорить о диагнозе БК.

Выводы. 1) Подтверждены существующие теории о роли в патогенезе ВЗК иммунологического (в частности Т-клеточного) и нейроэндокринного факторов. 2) Характер изменений иммунной и эндокринной систем однонаправленный: увеличение в илеобиоптатах числа НЭК и интраэпителиальных Т-лимфоцитов при НК и БК по сравнению с неизменной слизистой оболочкой. 3) Имеется статистически достоверная взаимосвязь между повышением НЭК и интраэпителиальных Т-лимфоцитов в подвздошной кишке и наличием воспалительного процесса. 4) Повышение числа НЭК и интраэпителиальных Т-лимфоцитов можно использовать в качестве дополнительных морфологических диагностических критериев ВЗК. 5) Достоверных различий между числом НЭК и интраэпителиальных Т-лимфоцитов при БК и НК не обнаружено, что подтверждает общность данных заболеваний и, возможно, ставит под

вопрос правомерность использования диагноза НК; по-видимому, при наличии воспалительных изменений подвздошной кишки, можно с большой вероятностью говорить о диагнозе БК.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Langner C., Magro F., Driessen A., et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. // *Virchows Arch.* 2014;464(5):511-27
2. Cuvelier C, Demetter P, Mielants, et al. Interpretation of ileal biopsies: morphological features in normal and diseased mucosa. // *Histopathology.* 2001;38(1):1-12
3. McHugh J. B., Appelman H.D., McKenna B.J. The Diagnostic Value of Endoscopic Terminal Ileum Biopsies. // *Am J Gastroenterol.* 2007;102(5):1084-9
4. Zhang Y., Li Y., Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. // *World J Gastroenterol.* 2014; 20(1): 91-99
5. Istvanic S., Yantiss R.K., Baker S.P. et al. Normal Variation in Intraepithelial Lymphocytes of the Terminal Ileum. // *Am J Clin Pathol.* 2007;127(5):816-819
6. Chang F, Mahadeva U, Deere H. Pathological and clinical significance of increased intraepithelial lymphocytes (IELs) in small bowel mucosa. // *APMIS.* 2005;113(6):385-399
7. Robert ME. Inflammatory disorders of the small intestine. // *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas.* Philadelphia, PA: Saunders; 2004:183-185.
8. Khan W. I., Ghia J. E., Gut hormones: emerging role in immune activation and inflammation. // *Clin Exp Immunol.* 2010;161(1):19-27
9. Miller LJ. Gastrointestinal hormones and receptors. // *Textbook of gastroenterology, 3rd edn.* Philadelphia, PA: Lippincott-Williams and Wilkins, 1999:35-66.
10. Zatelli M.C., Torta M., Leon A. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian multicenter Study. // *Endocr Relat Cancer.* 2007;14(2):473-82.
11. Taupenot L., Harper K.L., O'Connor D.T. The Chromogranin- Secretogranin Family. // *N Engl J Med.* 2003;348(12):1134-49.
12. Prestifilippo A., Blanco G., Vitale M.P., Giuffrida D. (2012). Chromogranin A and Neuroendocrine Tumors, Neuroendocrine Tumor, Dr. Anthony Lowell (Ed.), In Tech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/neuroendocrine-tumor/chromogranin-a-and-neuroendocrine-tumors>
13. Sapp H, Ithamukkala S, Brien TP, et al. The terminal ileum is affected in patients with lymphocytic or collagenous colitis. // *Am J Surg Pathol.* 2002;26(11):1484-92.
14. Padmanabhan V, Callas PW, Li SC, Trainer T.D. Histopathologic features of the terminal ileum in

lymphocytic and collagenous colitis: a study of 32 cases and review of the literature. // *Mod Pathol* 2003;16:115-9.

15. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона, 2013 г. www.gnck.ru/rec/recommendation_bk_v16.pdf

REFERENCES:

1. Langner C., Magro F., Driessen A., et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. // *Virchows Arch.* 2014;464(5):511-27
2. Cuvelier C, Demetter P, Mielants, et al. Interpretation of ileal biopsies: morphological features in normal and diseased mucosa. // *Histopathology.* 2001;38(1):1-12
3. McHugh J. B., Appelman H.D., McKenna B.J. The Diagnostic Value of Endoscopic Terminal Ileum Biopsies. // *Am J Gastroenterol.* 2007;102(5):1084-9
4. Zhang Y., Li Y., Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. // *World J Gastroenterol.* 2014; 20(1): 91-99
5. Istvanic S., Yantiss R.K., Baker S.P. et al. Normal Variation in Intraepithelial Lymphocytes of the Terminal Ileum. // *Am J Clin Pathol.* 2007;127(5):816-819
6. Chang F, Mahadeva U, Deere H. Pathological and clinical significance of increased intraepithelial lymphocytes (IELs) in small bowel mucosa. // *APMIS.* 2005;113(6):385-399
7. Robert ME. Inflammatory disorders of the small intestine. // *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas.* Philadelphia, PA: Saunders; 2004:183-185.
8. Khan W. I., Ghia J. E., Gut hormones: emerging role in immune activation and inflammation. // *Clin Exp Immunol.* 2010;161(1):19-27
9. Miller LJ. Gastrointestinal hormones and receptors. // *Textbook of gastroenterology, 3rd edn.* Philadelphia, PA: Lippincott-Williams and Wilkins, 1999:35-66.
10. Zatelli M.C., Torta M., Leon A. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian multicenter Study. // *Endocr Relat Cancer.* 2007;14(2):473-82.
11. Taupenot L., Harper K.L., O'Connor D.T. The Chromogranin- Secretogranin Family. // *N Engl J Med.* 2003;348(12):1134-49.
12. Prestifilippo A., Blanco G., Vitale M.P., Giuffrida D. (2012). Chromogranin A and Neuroendocrine Tumors, Neuroendocrine Tumor, Dr. Anthony Lowell (Ed.), In Tech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/neuroendocrine-tumor/chromogranin-a-and-neuroendocrine-tumors>
13. Sapp H, Ithamukkala S, Brien TP, et al. The terminal ileum is affected in patients with lymphocytic or collagenous colitis. // *Am J Surg Pathol.*

2002;26(11):1484-92.

14. Padmanabhan V, Callas PW, Li SC, Trainer T.D. *Histopathologic features of the terminal ileum in lymphocytic and collagenous colitis: a study of 32 cases and review of the literature.* // *Mod Pathol* 2003;16: 115–9.

15. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона, 2013 г.* www.gnck.ru/rec/recommendation_bk_v16.pdf

Авторская справка :

1. Тертычный Александр Семенович – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава РФ; Телефон: 8(916)973-34-64, e-mail: atertychnyy@yandex.ru

2. Ахриева Хава Мусаевна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ингушский государственный университет» Минобрнауки РФ.

3. Селиванова Лилия Сергеевна - аспирант кафедры патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава РФ;

4. Бирг Татьяна Михайловна - ординатор кафедры патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова»

Минздрава РФ;

5. Антонова Тамара Владимировна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндоскопии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава РФ;

6. Охлобыстина Ольга Зурабовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава РФ;

7. Андросова Людмила Михайловна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава РФ;

8. Королев Александр Владимирович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава РФ;

9. Шифрин Олег Самойлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

10. Зайратьянц Олег Вадимович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава РФ.