

РОЛЬ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА У ДЕТЕЙ

УДК 576.31:616.348.002—002.44—07
Поступила 18.03.2010 г.



П.П. Потехин, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лабораторно-диагностического отдела¹;
В.П. Обрядов, к.м.н., зам. директора по хирургии¹;
Г.М. Лукоянова, д.м.н., профессор кафедры хирургии ФПКВ²;
Е.А. Рожденкин, младший научный сотрудник отдела клиники патологии толстой кишки¹;
Э.Н. Федулова, к.м.н., начальник отдела клиники патологии толстой кишки¹;
А.Р. Богомолов, к.м.н., зав. отделением эндоскопии и функциональной диагностики¹;
Т.А. Кузнецова, к.б.н., научный сотрудник лабораторно-диагностического отдела¹;
Г.В. Медянцева, врач-педиатр 2-го отделения гастроэнтерологии¹

¹ Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Росмедтехнологий, Н. Новгород;

² Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

На примере наблюдения первичного непрерывно-рецидивирующего течения неспецифического язвенного колита с агрессивным вариантом патоморфоза у ребенка 12 лет показаны возможности морфологического исследования для постановки объективного диагноза и прогнозирования заболевания.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, патоморфоз, хирургическое лечение, морфологические исследования.

English

Role of a morphological investigation in diagnosis of a nonspecific ulcerous colitis in children

P.P. Potekhin, M.D., professor, chief scientific worker of a laboratory and diagnostic department¹;
V.P. Obryadov, c.m.s., deputy director on surgery¹;
G.M. Lukoyanova, M.D., professor of the FPhQI surgery chair²;
E.A. Rozhdyonkin, junior scientific worker of the large intestine pathology clinic department¹;
E.N. Fedulova, c.m.s., head of the large intestine pathology clinic department¹;
A.R. Bogomolov, c.m.s., head of the endoscopy and functional diagnosis department¹;
T.A. Kuznetsova, c.b.s., scientific worker of a laboratory and diagnostic department¹;
G.V. Medyantseva, pediatrician of the 2nd gastroenterology department¹

¹ Nizhny Novgorod SRI of the Rusmedtechnology infantile gastroenterology, N. Novgorod;

² Nizhny Novgorod state medical academy, N. Novgorod

The possibilities of morphological investigation for objective diagnosis and disease prognosis are demonstrated at an example of the nonspecific ulcerous colitis with a pathomorphosis aggressive variant primary continuously-recurring flow observation in a 12-year child.

Key words: nonspecific ulcerous colitis, pathomorphosis, surgical treatment, morphological investigation.

Неспецифический язвенный колит — хроническое заболевание, которое протекает пожизненно, — является одним из тяжелых, до конца не изученных заболеваний в детской гастроэнтерологии. Тяжелые обост-

рения, хроническое, непрерывное с клинической точки зрения, течение, гормональная зависимость или резистентность, высокая частота кишечных осложнений являются показателями агрессивного варианта пато-

Для контактов: Потехин Павел Павлович, тел. раб. 8(831)436-93-39.

морфоза, что требует оперативного вмешательства [1]. При наличии у первичного больного неспецифического язвенного колита непрерывно рецидивирующего течения развивающийся процесс без соответствующей осторожности на этот диагноз и без своевременной коррекции схемы лечения, необходимой для этой категории больных, может привести к утяжелению состояния больного ребенка и развитию осложнений. Прогностические критерии неспецифического язвенного колита разного характера течения при морфологической оценке биоптатов слизистой оболочки (СО) толстой кишки практически отсутствуют, актуальность их разработки обусловлена необходимостью быстрого решения диагностических задач и стандартизацией лечения при введении ФОМС.

Цель исследования — показать возможности морфологического исследования для постановки диагноза и прогнозирования патоморфоza неспецифического язвенного колита непрерывно рецидивирующего течения с установленным гистологическим диагнозом при первом обращении, осложненным кишечным кровотечением, потребовавшим хирургического вмешательства.

Материалы и методы. Фиксация колонобиоптатов и операционного материала осуществлялась в 10% забуференном формалине. Серии парафиновых срезов окрашивались гематоксилином и эозином, альциановым синим и реактивом Шиффа. Микроскопирование осуществлялось на микроскопе Nikon eclipse E 400.

Больная К., 12 лет, впервые поступила в ННИИДГ 5.12.2008 г. с жалобами на разжиженный стул с примесью крови, болезненные дефекации. Считает себя больной с лета 2008 г., когда появился кашицеобразный стул, наблюдалась кровь в кале и боль в анусе. В начале ноября обратилась к хирургу по месту жительства — выявлена трещина ануса. Местное лечение с помощью пантенол-геля и витаона дало минимальный эффект.

В стационаре проведено полное клиническое обследование с включением фиброколоноскопии и гистологического анализа.



Рис. 1. Сигмовидная кишка. Эпителиальная аркада из мoномoрфного эпителиа, не связанная с экстрацеллюлярным матриксом (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

Колоноскопия от 10.12.2008 г. выполнена до средней трети сигмовидной кишки. Далее исследование прервано из-за высокого риска перфорации толстой кишки. Заключение: неспецифический язвенный колит 2—3-й степени активности.

Морфологическое заключение. Сигмовидная кишка: в одном из биоптатов определяются гнойные наложения на слизистой оболочке толстой кишки, в двух биоптатах — участки уплощения поверхностного эпителиа с наличием многочисленных интраэпителиальных эозинофильных гранулоцитов и микроабсцессов. Обнаруживаются эпителиальные аркады из мoномoрфного эпителиа, не связанные с экстрацеллюлярным матриксом (рис. 1). Выявляются «крипты в крипте», микрополиповидные образования в ряде крипт (3 биоптата), «крипт-абсцессы» и формирующиеся — в деформированных криптах (2 биоптата). Обнаруживается равномерно выраженная усиленная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки с присутствием в инфильтрате многочисленных эозинофильных гранулоцитов. Определяются «опустошенные» лимфоидные фолликулы в двух биоптатах, в том числе — рядом с «крипт-абсцессом», в одном из биоптатов — картина «узелка в узелке».

Прямая кишка: определяются «крипты в крипте», формирующаяся «крипта в крипте», в одном из биоптатов выявляется «крипт-абсцесс» в деформированной крипте (рис. 2); во всех биоптатах обнаруживаются тканевая эозинофилия и скопления лимфоцитов по типу лимфоидного узелка. **Заключение:** неспецифический язвенный колит, непрерывно рецидивирующее течение, гистологическая активность 3-й степени.

Терапия: салoфальк — 3 г/сут с последующим постепенным снижением, местно — макмирор-комплекс.

В июне 2009 г. находилась на плановом обследовании в ННИИДГ в связи с появившейся примесью крови в стуле на фоне терапии препаратом 5-АСК (салoфальк) — 1,5 г/сут. Состояние при поступлении оценивалось как средней степени тяжести. «Активно» жалоб не предъявляла. Живот — мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Стул — ежедневный, оформленный, иногда с задержками

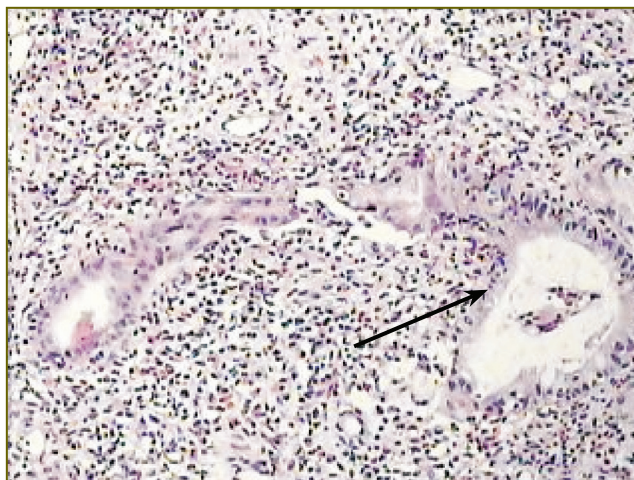


Рис. 2. Прямая кишка. «Крипт-абсцесс» в деформированной крипте (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

до 2—4 дней, периодически в стуле наблюдаются прожилки крови (их появление не связано с задержкой стула).

При обследовании в анализе крови анемии не отмечалось, но в лейкоцитарной формуле имелся небольшой палочкоядерный сдвиг. Установлены признаки активности процесса по иммунограмме в виде повышения уровня сывороточных иммуноглобулинов G, M, A. Обращает внимание значительное превышение уровня общего IgE — в 3 раза по сравнению с нормой. При контрольной тотальной фиброколоноскопии 17.06.2009 обнаружены признаки перенесенного язвенного процесса в слепой кишке, признаки псевдомембранозного проктита, хроническая анальная трещина. Заключение: неспецифический язвенный колит. Признаки перенесенного язвенного процесса в слепой кишке, минимальная степень активности воспалительного процесса в области устья аппендикса. В остальных отделах толстой кишки картина полной эндоскопической ремиссии.

При исследовании кала токсин клостридий (*C. difficile*) обнаружен не был, что позволило исключить классический псевдомембранозный колит. В соскобе с анальных трещин обнаружена ДНК папилломавируса. На фоне противовирусной терапии анальная трещина эпителизировалась. Рекомендовано продолжение терапии препаратом 5-АСК в суточной дозе 1,5 г и 1 г ректально с постепенной отменой.

В течение одного месяца примеси крови в стуле не отмечалось. Но впоследствии на фоне нарушения диеты (получала белок коровьего молока в виде большого количества сливочного масла и заквашенного сметаной настоя чистотела, который родственники больной давали ребенку без согласования с врачом) у девочки в стуле вновь стали появляться слизь и кровь. Также самостоятельно родителями была увеличена доза препарата 5-АСК до 4 г/сут (в том числе 1 г ректально). Но состояние девочки продолжало ухудшаться, и 29.09.2009 г. больная поступила в НИИ-ИДГ в третий раз с жалобами на частый (до 10 раз) жидкий стул с примесью темной и алой крови, боли в животе перед дефекацией — схваткообразные и тянущие, иногда тенезмы, урчание в животе.

На фоне строгого соблюдения безмолочной диеты, дальнейшего увеличения дозы препаратов 5-АСК, инфузионной, в том числе антибактериальной, терапии стойкого положительного эффекта не получено, сохранялись проявления интоксикации, симптомы гемоколита, анемии тяжелой степени. Кроме того, впервые появились лабораторные признаки гепатита и панкреатита, расцененных как внекишечные проявления основного заболевания. По жизненным показаниям ребенку была начата терапия глюкокортикостероидами парентерально с переходом на пероральный прием в суточной дозе 1 мг/кг. Несмотря на адекватную, проводимую в полном объеме терапию, положительного клинического эффекта снова не было, девочка потеряла в массе тела, сохранялись выраженные явления гемоколита и тяжелой анемии, что свидетельствует о гормонорезистентности неспецифического язвенного колита. Врачебным консилиумом принято решение об оперативном вмешательстве.

10.11.09 г. девочка поступила в 8-е хирургическое отделение НОДКБ. Диагноз: «неспецифический язвенный

колит, тотальный, непрерывно рецидивирующее течение. Профузное кишечное кровотечение. Анемия тяжелой степени, постгеморрагическая. Реактивный гепатит. Реактивный панкреатит». Проведено обследование. Общий анализ крови при поступлении: Hb — 75 г/л; эр. — $2,57 \cdot 10^{12}/л$; лейкоц. — $5,1 \cdot 10^9/л$; палочкояд. — 12%; сегментояд. — 53%; эозин. — 1%; моноц. — 4%; лимф. — 30%; СОЭ — 40 мм/ч; $83,5 \cdot 10^9$. Группа крови — А (II), резус — положительный. HBsAg, анти-HVC — отрицательные. Общий белок — 63,9 г/л; АЛТ — 0,19 мккат/л, АСТ — 0,23 мккат/л. Общий анализ мочи — в норме.

После предоперационной подготовки в условиях ОРИТ — инфузионная терапия, переливание кровезаменителей, противовоспалительная терапия, общеукрепляющая терапия.

13.11.2009 г. выполнена операция — средне-срединная лапаротомия, субтотальная колэктомия, илеоректальный анастомоз. При ревизии восходящей и поперечно-ободочной толстой кишки стенки незначительно утолщены, инфильтрированы, в просвете отмечается наличие крови. Произведена мобилизация брыжейки толстой кишки с помощью аппарата «ЛИГА-ШУ» до ректосигмоидного отдела толстой кишки. Дистальный отрезок (ректальный канал) демукозирован до уровня внутреннего сфинктера. Выполнена резекция толстой кишки до терминального отдела подвздошной кишки (рис. 3—5). Терминальный отдел подвздошной кишки после частичной мобилизации брыжейки низведен в анальный канал через эвагинированный на промежность слизистый цилиндр прямой кишки. Избыток слизистого цилиндра иссечен, последний фиксирован к низведенной тонкой кишке отдельными швами. В просвет низведенной и фиксированной тонкой кишки введена газоотводная трубка. Брюшная полость осушена, выполнена проверка гемостаза. Серозно-мышечный цилиндр прямой кишки фиксирован к серозной оболочке тонкой кишки, окно в брыжейке ушито. Послеоперационный диагноз: «неспецифический язвенный колит, тотальная форма, осложненная кишечным кровотечением».

При гистологическом исследовании операционного материала (дата поступления 13.11.2009 г.) в правых отделах слизистой оболочки толстой кишки обнаружено множество

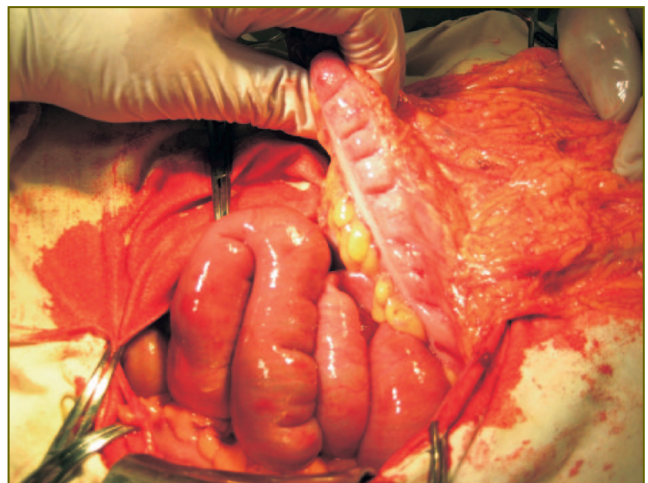


Рис. 3. Внешне не измененная толстая кишка



Рис. 4. Макропрепарат



Рис. 5. Просвет толстой кишки

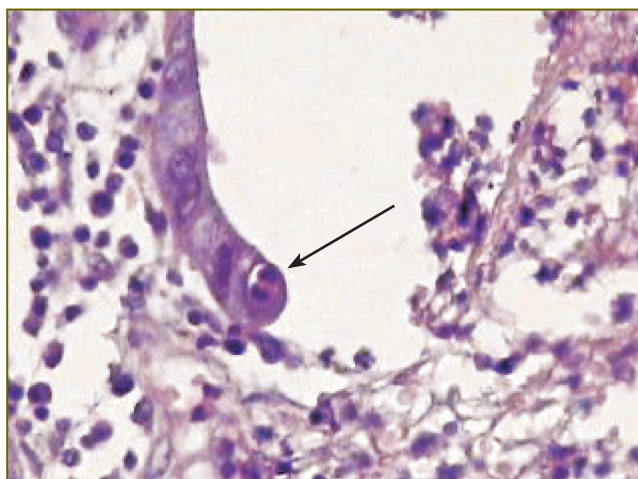


Рис. 6. Печеночный угол. Эрозия: край мноморфного эпителия с интраэпителиальными эозинофильными гранулоцитами (помечено стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

интраэпителиальных эозинофильных гранулоцитов, в том числе — по краю эрозий (рис. 6), определяются «крипт-аб-

сцессы», в том числе в криптах с расширенным просветом, участки грануляционной ткани; усиленная, преимущественно плазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки заканчивается на границе с подслизистой основной, выявляются многочисленные вазоэктазии. В поперечно-ободочной кишке выявляются язвы (рис. 7), редкое расположение крипт, собственная пластинка слизистой оболочки умеренно инфильтрирована лимфоцитами, плазмócитами с преобладанием плазматических клеток, обнаруживаются единичные участки грануляционной ткани. Сигмовидная кишка: определяются язва с подрывтым краем, резко уплощенный поверхностный эпителий и эпителий крипт, «крипт-абсцесс» в деформированной крипте, усиленная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки с присутствием многочисленных эозинофильных гранулоцитов и лимфоидные агрегаты в глубоком отделе слизистой оболочки. Общее заключение: гистологическая картина подтверждает клинический диагноз.

После заживления наложенного анастомоза на 11-е сутки избыток низведенной подвздошной кишки отсечен электроножом. В послеоперационном периоде продолжена инфузионная терапия, антибактериальная терапия (цефотаксим, амикацин внутривенно курсом 10 дней).

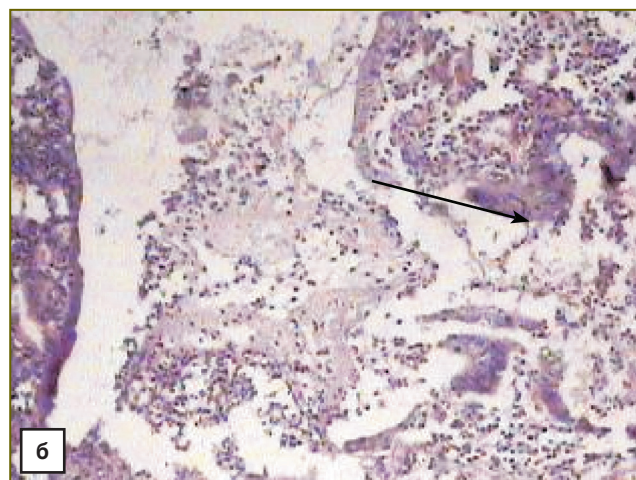
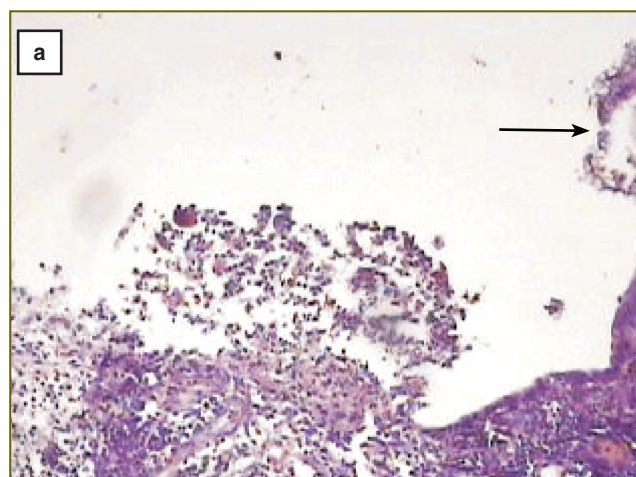


Рис. 7. Сигмовидная кишка: а — часть язвенного дефекта, стрелками помечены край и дно язвы; б — язва с подрывтым краем (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

Послеоперационное течение — гладкое, рана зажила первичным натяжением. Пациентка выписана домой 27.11.2009 г. в удовлетворительном состоянии на 14-е сутки после операции, жалоб нет. Анализ крови при выписке: Hb — 96 г/л; эр. — $3 \cdot 10^{12}/л$; лейкоц. — $6,3 \cdot 10^9/л$; сегментояд. — 28%; эозин. — 4%; моноц. — 3%; лимф. — 60%; СОЭ — 23 мм/ч. Общий белок — 68,78 г/л. Билирубин — 11,0 ммоль/л за счет непрямого; АЛТ — 0,23 мккат/л; АСТ — 0,34 мккат/л. Электролиты — в норме.

Девочка поступала на контрольное обследование через 1 мес после операции. Стул — 3—4 раза в сутки, кашицеобразный, без примеси крови, прибавила в массе 6 кг. Показатели красной крови — на нижней границе возрастной нормы.

Обсуждение. Достоинствами превентивного гистологического исследования являются не только возможности постановки объективного диагноза, но и анализ тех изменений, которые расцениваются как новые структурные признаки, являющиеся результатом стойкого нарушения эпителиально-соединительнотканых взаимодействий в многокомпонентной системе слизистой оболочки толстой кишки при воспалительно-деструктивном процессе [2]. Необходимо подчеркнуть, что при первом обращении был поставлен гистологический диагноз: «неспецифический язвенный колит, непрерывно рецидивирующее течение». Естественно, что в клиническом диагнозе подобное заключение не могло учитываться, так как больная поступила впервые. Выявление в слизистой оболочке толстой кишки эпителиальных аркад из мономорфного эпителия, «крипт-абсцессов» в деформированных криптах является показателем стойкого и вместе с тем продолжающегося нарушения в системе ткани органного уровня. Эти и ряд других изменений рассматриваются в качестве критериев непрерывно рецидивирующего течения заболевания уже при первом обращении пациентов [3, 4]. В работе [5] на основе анализа течения болезни у 71 ребенка с неспецифическим язвенным колитом не только подчеркивается необходимость, но и раскрывается возможность уточненного клинического диагноза язвенного колита уже при первой госпитализации.

Проведенный авторами анализ по методике Кульбака показал, что для непрерывно рецидивирующего варианта заболевания наиболее высоким прогностическим значением обладают морфологические признаки. И при повторной госпитализации в институт 11.06.2009 г. с обострением заболевания у больной были отмечены признаки анемии, а при третьей (29.09.2009 г.) уже диагностирована анемия — тяжелая, нормохромная, что подтверждает пролонгацию процесса в слизистой оболочке толстой кишки. Следует отметить, что желе-

зодефицитная анемия даже при легком течении заболевания выделяется в качестве ведущего признака [6]. Промедление с переходом от консервативного лечения к оперативному, недооценка тяжести состояния больных и бесперспективность медикаментозной терапии ухудшают непосредственные результаты лечения [7]. Макро- и микроскопическая картина слизистой оболочки резецированной толстой кишки с резким полнокровием и многочисленными язвами, в том числе сливающимися между собой (рис. 5—7), соответствует тем необратимым изменениям, которые подробно описаны у взрослых пациентов [8], что свидетельствует о своевременности хирургической тактики лечения.

Заключение. Уже при первом поступлении в специализированное учреждение морфологическое исследование позволяет сделать заключение о наличии неспецифического язвенного колита непрерывно-рецидивирующего течения. Тотальный воспалительно-деструктивный процесс в течение короткого времени вызывает осложненное течение заболевания.

Литература

1. Малахова Н.С., Халиф И.Л., Михайлова Т.Л., Головенко О.В. Трансформация дистальных форм неспецифического язвенного колита. Колопроктология 2003; 3: 18—20.
2. Потехин П.П., Пауков В.С. Проблема регенерации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при эрозивно-язвенных поражениях. Архив патологии 1997; 2: 68—81.
3. Потехин П.П., Федулова Э.Н. Способ прогнозирования течения неспецифического язвенного колита у детей. Изобретения и полезные модели 32: 163.
4. Потехин П.П., Федулова Э.Н., Копейкин В.Н., Богомолов А.Р., Лукоянова Г.М., Тутина О.А. Способ прогнозирования течения неспецифического язвенного колита у детей. Изобретения и полезные модели 32: 564.
5. Федулова Э.Н., Потехин П.П., Тутина О.А., Федорова О.В., Копейкин В.Н. Неспецифический язвенный колит у детей: прогнозирование течения. Медицинский альманах 2009; 1: 81—84.
6. Рольф Беренс, Штефан Будерус, Клаус-Михаэль Келлер, Инес фон дер Остен-Сакен. Болезнь Крона и язвенный колит у детей и подростков. Практическое руководство. 2005.
7. Farmer R.G. Clinical patterns natural history & progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. Dig Dis Sci 1993; 38: 1137—1141.
8. Капуллер Л.Л. Толстая кишка. В кн.: Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: «Три-ада-Х»; 1998; с. 342—469.