

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА НА ОСНОВАНИИ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА

DOI 10.17691/stm2015.7.1.11

Поступила 01.12.2014 г.



Н.С. Робакидзе, доцент, к.м.н. и.о. зав. кафедрой ортопедической стоматологии¹; старший научный сотрудник НИИ БМТ²

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, 41;

²Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Цель исследования — совершенствование дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника на основании комплексной оценки морфологических данных, результатов прижизненной оптической визуализации тканей и иммуногистохимических исследований слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы. Изучены морфологические и иммуногистохимические характеристики слизистой оболочки полости рта у 26 больных с болезнью Крона (БК) и у 17 — с язвенным колитом (ЯК). Проведены визуальные сопоставления и количественная оценка изображений кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ) и данных морфологического исследования коллагеновых волокон в поляризационной микроскопии при окрашивании гистологических препаратов пикросириусом красным.

Результаты. На основании количественной оценки КП ОКТ-изображений (вычисление интегрального фактора деполяризации) предложен новый объективный дифференциально-диагностический критерий БК и ЯК по состоянию слизистой оболочки полости рта. По результатам иммуногистохимического исследования выявлены наиболее важные показатели, которые могут быть использованы в качестве дифференциально-диагностических критериев БК и ЯК, и создана математическая модель, включающая четыре наиболее значимых признака (площадь окрашивания и степень экспрессии CD16, яркость окрашивания CD31 и степень экспрессии CD57). Определено пороговое значение площади экспрессии триптазы тучных клеток слизистой оболочки щеки, при котором обеспечиваются максимальные показатели точности дифференциальной диагностики БК и ЯК. Операционные характеристики иммуногистохимического метода превышают показатели диагностической эффективности КП ОКТ.

Заключение. Учитывая неинвазивность и достаточно высокую диагностическую точность КП ОКТ, рекомендовано использование количественной оценки КП ОКТ-изображений на первом этапе оперативной дифференциальной диагностики заболеваний по состоянию слизистой оболочки полости рта. В случае получения сомнительных результатов целесообразно проведение биопсии слизистой оболочки полости рта с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием.

Ключевые слова: болезнь Крона; язвенный колит; слизистая оболочка полости рта; оптическая когерентная томография; иммуногистохимическое исследование.

English

Optimization of Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Diseases Based on an Integrated Assessment of Oral Mucosa Status

N.S. Robakidze, PhD, Associate Professor, Acting Head of the Department of Orthopedic Dentistry¹; Senior Research Fellow, Research Institute of Biomedical Technologies²

¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015; Russian Federation;

²Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

The objective of the investigation was to improve the differential diagnosis of inflammatory bowel diseases, on the basis of an integrated assessment of morphological data, the findings of optical imaging of tissues, and immunohistochemical examinations of the oral mucosa.

Materials and Methods. We studied morphological and immunohistochemical characteristics of the oral mucosae in each of 26 patients with Crohn's disease (CD) and 17 patients with ulcerative colitis (UC). We performed both visual comparisons and quantitative assessments of cross-polarization optical coherence tomography (CP OCT) images and morphological data on collagen fibers obtained from polarization microscopy using picosirius red staining.

Для контактов: Робакидзе Наталья Серафимовна, e-mail: rona24@list.ru

Results. We suggest a new and objective differential diagnostic criterion for CD and UC which makes use of the condition of the oral mucosa, based on a quantitative assessment of CP OCT images (by calculation of the integral depolarization factor). In accordance with the results of immunohistochemical studies, we have revealed the most significant indices, and that these can be used as differential diagnostic criteria in CD and UC. We have developed a mathematical model including the four most immunohistochemical significant attributes (relative area of staining, the degree of CD16 expression, CD31 staining intensity and the degree of CD57 expression). We have determined a threshold level for the area of tryptase expression by the mast cells of the buccal mucosa, which achieves the maximum differential diagnostic accuracy for the CD and UC indices. The most significant characteristics of the immunohistochemical method exceed the diagnostic efficiency parameters of CP OCT.

Conclusion. Given that CP OCT is non-invasive and has high diagnostic accuracy, we recommend using a quantitative assessment of CP OCT images as the first stage of an operational differential diagnosis of the diseases, based on the condition of the oral mucosa. In the case of inconclusive results, an oral mucosa biopsy, followed by morphological and immunohistochemical examination, would be expedient.

Key words: Crohn's disease; ulcerative colitis; oral mucosa; optical coherence tomography; immunohistochemical examination.

Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) — два типа воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). По ряду клинических проявлений БК и ЯК до некоторой степени схожи между собой, но вместе с тем имеют целый ряд принципиальных особенностей. Оба заболевания характеризуются неспецифическим иммунным воспалением. При ЯК поражается только толстая кишка (за исключением ретроградного илеита), в процесс обязательно вовлекается прямая кишка, воспаление чаще всего ограничивается слизистой оболочкой (за исключением фульминантного колита) и носит диффузный характер. БК характеризуется трансмуральным сегментарным воспалением любого отдела желудочно-кишечного тракта. Диагностика этих заболеваний основывается на комбинации клинических, эндоскопических, гистологических и рентгенологических данных [1, 2]. Дифференциальный диагноз между этими заболеваниями может быть затруднительным, когда воспаление при БК ограничено толстой кишкой и эндоскопические и гистологические признаки БК и ЯК частично совпадают, при отсутствии так называемого золотого стандарта. К сожалению, такие патогномичные признаки, как «бульжная мостовая», штампованные и афтоидные язвы, стриктуры, свищи и другие, помогающие верифицировать диагноз, присутствуют далеко не у всех пациентов с БК. Болезнь Крона в течение ряда лет может протекать под маской ЯК или неклассифицированного колита, и зачастую только при развитии осложнений становится понятным истинный характер поражения [3].

Течение обоих заболеваний носит прогрессирующий характер: БК сопряжена с развитием стриктурирующих и пенетрирующих, в том числе перианальных, осложнений, риском потребности в оперативных вмешательствах; прогрессирование ЯК связано с увеличением протяженности поражения толстой кишки, риском развития дисплазии и колоректального рака. Необходимость в точном диагнозе продиктована не только сходством естественного течения заболеваний, но и разным ответом на медикаментозную терапию, особенностями выбора лекарственных препаратов и объема оперативного вмешательства.

Микроскопический анализ множественных коло-ректальных биопсий позволяет поставить надежный

диагноз БК лишь в 64%, а ЯК — в 74% случаев. При болезни, ограниченной толстой кишкой, даже в специализированных центрах точный диагноз ЯК и БК может быть не установлен в 5–10% случаев [4]. В этой ситуации Европейское общество по изучению болезни Крона и колита (ЕССО) рекомендует использовать термин «неклассифицированный колит», когда точное различие между ЯК и БК не может быть сделано после изучения истории болезни, анализа эндоскопических проявлений, гистологического исследования множественных биопсий слизистой оболочки кишечника и рентгенологического исследования. Попытки дифференцировать ЯК и БК с помощью антител pANCA и ASCA недостаточно успешны, так как чувствительность метода составляет лишь 40–60%, что ограничивает его ценность при неклассифицированном колите [5, 6].

По мнению большинства отечественных и зарубежных авторов, ЯК и БК различаются по типам клеточной иммунной реакции [7, 8]. Иммуногистохимические исследования позволяют ответить на отдельные вопросы патогенеза обоих заболеваний, однако их место в диагностическом алгоритме остается неясным [9].

Существуют различные мнения о вовлеченности слизистой оболочки полости рта (СОПР) в воспалительный процесс при БК. Одни авторы рассматривают поражение полости рта с точки зрения особой локализации БК, другие видят в этом лишь внекишечные проявления заболевания [10, 11]. В ранее проведенных исследованиях [12] на препаратах резецированного кишечника, а затем *in vivo* при эндоскопии показаны диагностические возможности оптической когерентной томографии (ОКТ) при дифференциальной диагностике БК и ЯК. При этом авторами проведена корреляция результатов ОКТ с данными гистологических исследований, определены критерии для ОКТ-изображений при разных типах ВЗК (трансмуральное воспаление с разрушением слоистости структуры стенки кишки при БК и поверхностное воспаление с четко дифференцируемыми слоями при ЯК), показана высокая диагностическая точность ОКТ. Применение такой модификации ОКТ, как кросс-поляризационная ОКТ (КП ОКТ), дает возможность не только провести прижизненное исследование микроструктурных изменений тканей, но и получить представление об изменении структуры

коллагена на основе оценки его поляризационных характеристик.

Диагностическая информативность ОКТ показана во многих работах при ранней диагностике заболеваний зубов и мягких тканей полости рта [13–15]. Для расширения представлений о патогенезе сочетанной патологии полости рта и кишечника и разработки новых подходов к дифференциальной диагностике БК и ЯК весьма актуален поиск новых дифференциально-диагностических критериев проявления ВЗК в полости рта с применением современных методов исследования.

Цель исследования — совершенствование дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника на основании комплексной оценки морфологических данных, результатов прижизненной оптической визуализации тканей и иммуногистохимических исследований слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы. С целью изучения морфологических и иммуногистохимических характеристик СОПР обследовано 26 больных с БК и 17 — с ЯК, наблюдавшихся в Городском центре диагностики и лечения ВЗК Санкт-Петербурга с 2008 по 2013 г. Контрольную группу составили 20 человек без ВЗК и заболеваний СОПР.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом НижГМА. От каждого пациента получено информированное согласие.

Предварительно всем больным была выполнена илеоколоноскопия с множественной биопсией и последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптатов слизистой оболочки толстой и тонкой кишки. Для гистологического исследования СОПР выбрана область щеки как пример ткани, покрытой многослойным плоским эпителием и имеющей выраженный соединительнотканый подэпителиальный слой. Биоптаты, полученные из точки на 0,5 см выше окклюзионной поверхности третьего моляра, помещали на фильтровальную бумагу и фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине. Последующую заливку в парафин проводили по общепринятой методике. С блоков одновременно изготавливали серию срезов толщиной 5 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. С применением метода обзорной микроскопии проводили оценку стромально-эпителиальных взаимоотношений, а также степени выраженности и характера воспалительной реакции.

С помощью метода КП ОКТ у 16 пациентов с БК и 10 больных ЯК получено 166 КП ОКТ-изображений слизистой оболочки щеки. Использован прибор ОКТ1300-У («БиоМедТех», Россия) с рабочей длиной волны 1300 нм, мощностью 3 мВт, разрешением по глубине 15–20 мкм, поперечным разрешением 25 мкм, сканированием по глубине до 1,5 мм, скоростью получения изображения 0,5 кадра в 1 с, разрешением КП ОКТ-изображения 200×256 пикселей. Более подробное описание системы, в том числе сведения об оптиче-

ской фазовой задержке кросс-поляризации, опубликовано ранее [16, 17]. КП ОКТ объединяет в себе два изображения, несущих разную информацию о внутренней структуре ткани. Изображение в исходной поляризации обеспечивает информацией о рассеивающих компонентах тканей и в первую очередь анализируется по такому критерию, как наличие/отсутствие слоистости. Изображение в ортогональной поляризации по яркости (интенсивности) сигнала отражает наличие/отсутствие анизотропных компонентов ткани, таких как коллагеновые волокна (КВ). Каждая область интереса сканировалась несколько раз до получения повторяемого изображения, затем из этой области выполнялась биопсия для проведения морфологического анализа. Проведены визуальные сопоставления и количественная оценка КП ОКТ-изображений и данных морфологического исследования КВ в поляризационной микроскопии при окрашивании гистологических препаратов пикросириусом красным. Количественная оценка КП ОКТ-изображений заключалась в автоматическом вычислении интегрального фактора деполяризации (ИФД) — интегрального отношения усредненных по поперечной координате яркостей ОКТ-сигнала в ортогональной поляризации к такой же величине, рассчитанной для ОКТ-сигнала в исходной поляризации [18]. Количественная обработка цифровых изображений заключалась в оценке средней яркости 72 гистологических препаратов слизистой оболочки щеки, окрашенных пикросириусом красным и сфотографированных в поляризованном свете при одинаковых условиях. Оценку яркости и толщины КВ проводили по методике, описанной S.D. Giattina и соавт. [19], в программе Photoshop 7.0.1.

Имуногистохимическое исследование биоптатов СОПР и кишечника выполнено с использованием моноклональных мышинных антител к CD5 (для выявления Т-лимфоцитов), CD20 (для выявления В-лимфоцитов); CD16 и CD57 (для выявления NK-клеток), CD31 (для выявления эндотелия сосудов), триптазы (для выявления тучных клеток) ф. Dako (Дания). Количественная оценка результатов выполнена с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400 (Япония), цифровой камеры Nikon DXM1200 (Япония), персонального компьютера, программного обеспечения АСТ-1, версия 2.12, и программы «Видеотест-Морфология 5.2» (Россия). Оценку содержания указанных маркеров производили в трех полях зрения при увеличении ×200, используя показатель средней яркости (колебания показателя средней яркости находились в интервале от 0 до 255 усл. ед.; отрицательная экспрессия характеризовалась значением 255) и показатель относительной площади иммуногистохимического окрашивания. Относительную площадь экспрессии (S, %) вычисляли как отношение площади иммунопозитивных клеток к общей площади поля зрения и выражали в процентах.

Результаты и обсуждение. По данным морфологических и иммуногистохимических исследований изучен характер воспалительного процесса при двух типах

ВЗК, определена частота отдельных признаков и выявлены различия между группами. На основании этого выделены дифференциально-диагностические критерии и оценены их операционные характеристики.

Гистологические исследования показали, что среди отдельных морфологических характеристик СОПР при ВЗК наиболее часто определяется мононуклеарная (преимущественно лимфоидная) инфильтрация: в 94,4% — при БК и в 66,7% — при ЯК ($\chi^2=6,44$; $p=0,01$). Реже в обеих группах встречаются акантоз и дистрофия эпителия ($p>0,10$). При этом очаговость инфильтрации является весьма специфичным признаком для БК. Очаговый инфильтрат выявлен в 94,4% наблюдений при БК и лишь в 33,3% — при ЯК. У трети больных ЯК наблюдалась скудная диффузная лимфоидная инфильтрация. Считается, что мононуклеарная инфильтрация тканей за пределами кишечника свидетельствует в пользу аутоиммунного характера ВЗК [20] и более выражена при БК [21].

Возможности метода КП ОКТ позволили оценить микроструктурные изменения СОПР при воспалительных заболеваниях кишечника. КП ОКТ-изображения пациентов с БК отражают морфологические признаки воспаления слизистой оболочки, подтвержденного гистологическими исследованиями биоптатов в 100% наблюдений. По сравнению с нормой на КП ОКТ-изображениях в исходной (прямой) поляризации визуализируются ослабление или потеря контраста эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки, не наблюдается четкой слоистости. КП ОКТ-изображения пациентов с ЯК характеризуются незначительным снижением контраста четко дифференцируемых оптических слоев эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки и сохранением слоистой организации слизистой оболочки (рис. 1).

Учитывая доказанную склонность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта к фиброзу при БК [22], проведена оценка микроструктурных изменений

СОПР у больных с БК и ЯК. На ОКТ-изображениях в ортогональной поляризации у больных БК в сравнении с нормой и ЯК обнаружена повышенная интенсивность сигнала от фиброзированного коллагена собственной пластинки слизистой оболочки, сопоставимая с повышенной интенсивностью свечения КВ и пучков в поляризованном свете на гистологических препаратах, окрашенных пикросириусом красным, что свидетельствует об избыточном накоплении коллагена в соединительнотканной строме.

Для увеличения диагностической точности метода кроме визуальной оценки патологических процессов проведен количественный анализ изображений с вычислением ИФД. Выявлена повышенная интенсивность сигнала от фиброзированного коллагена собственной пластинки СОПР у больных БК по сравнению с интенсивностью сигнала у больных ЯК. Обнаружено статистически значимое отличие показателя ИФД при БК в сравнении с ЯК ($0,17\pm 0,01$ против $0,13\pm 0,01$; $p<0,05$).

Достоверные различия количественного показателя деполяризации зондирующего излучения свидетельствуют об изменении структурной и пространственной организации КВ стромы слизистых оболочек при различных заболеваниях: избыточное накопление и утолщение КВ (выраженный фиброз) при БК и слабый фиброз — при ЯК. Таким образом, показатель ИФД может быть использован для диагностики степени фиброза, что согласуется с результатами морфометрического анализа, показавшими различие в толщине и плотности КВ при двух нозологиях. Установлен высокий коэффициент корреляции между ИФД и средней яркостью гистологических препаратов, окрашенных пикросириусом красным ($r=0,72$; $p=0,0001$; $n=26$).

Расчет показателей диагностической эффективности для различных значений ИФД с шагом 0,01 показал, что при ИФД, равном 0,13, обеспечиваются максимальные показатели диагностической эффективности при дифференциальной диагностике БК и ЯК. Для поста-

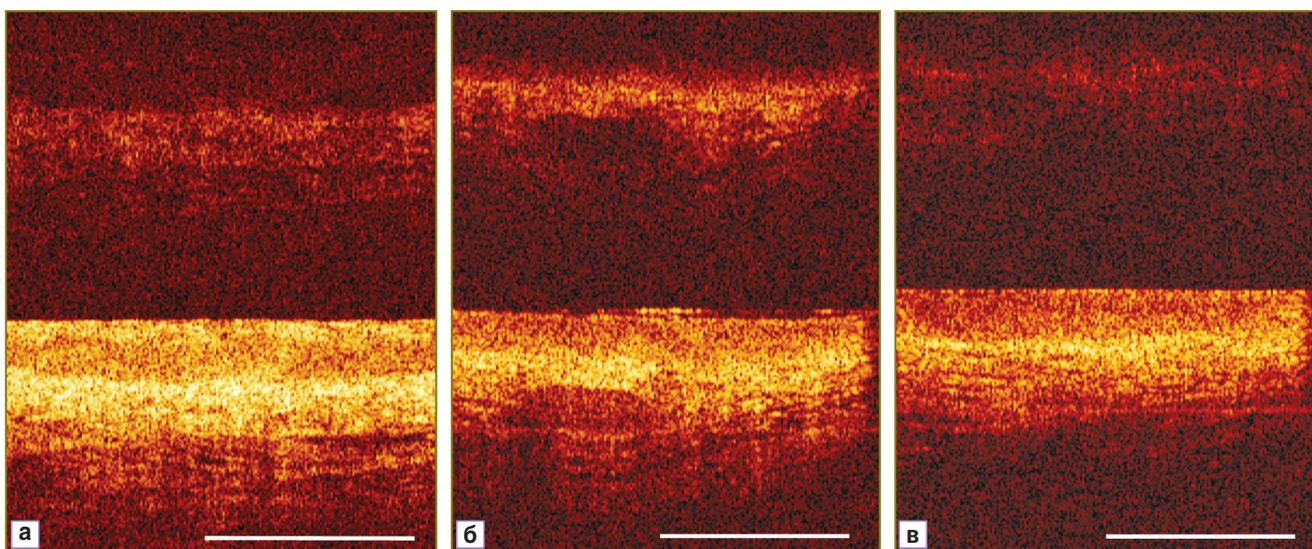


Рис. 1. КП ОКТ-изображения (вверху — ортогональная поляризация, внизу — исходная поляризация) в нормальных тканях (а), при болезни Крона (б), язвенном колите (в). Бар — 1 мм

новки дифференциального диагноза сформулировано решающее диагностическое правило: если ИФД $\geq 0,13$, принимается решение о наличии у больного БК, если ИФД $< 0,13$ — о наличии ЯК. Чувствительность метода дифференциальной диагностики КП ОКТ при БК составляет 88,9%, специфичность — 70,6%, предсказательная ценность отрицательного теста — 61,5%, пред-

сказательная ценность положительного теста — 92,3%. Общая диагностическая точность — 76,9%.

Иммуногистохимическое исследование биоптатов слизистой оболочки щеки показало отсутствие экспрессии CD5, CD16, CD20 и слабую экспрессию CD31 и CD57 у пациентов контрольной группы. В то же время в обеих группах с ВЗК с различной частотой выявля-

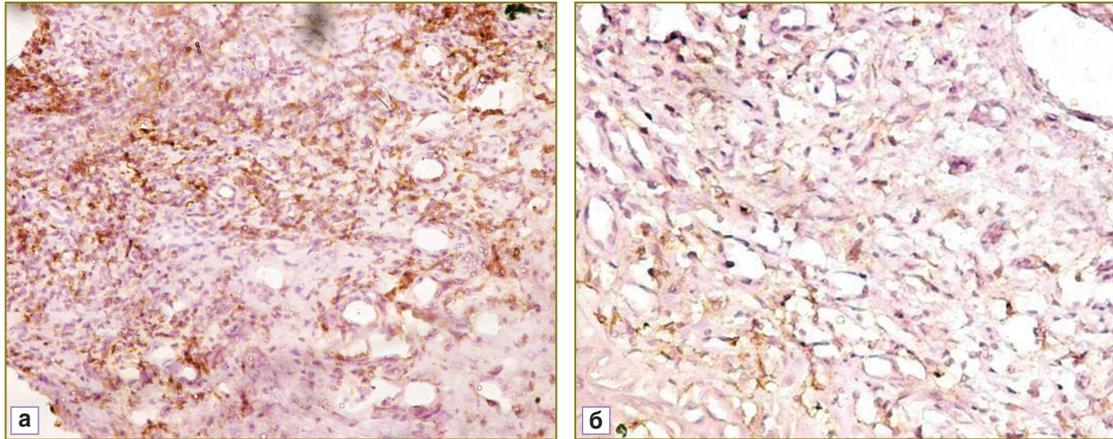


Рис. 2. Экспрессия CD16 в слизистой оболочке щеки при болезни Крона (а) и язвенном колите (б); $\times 200$

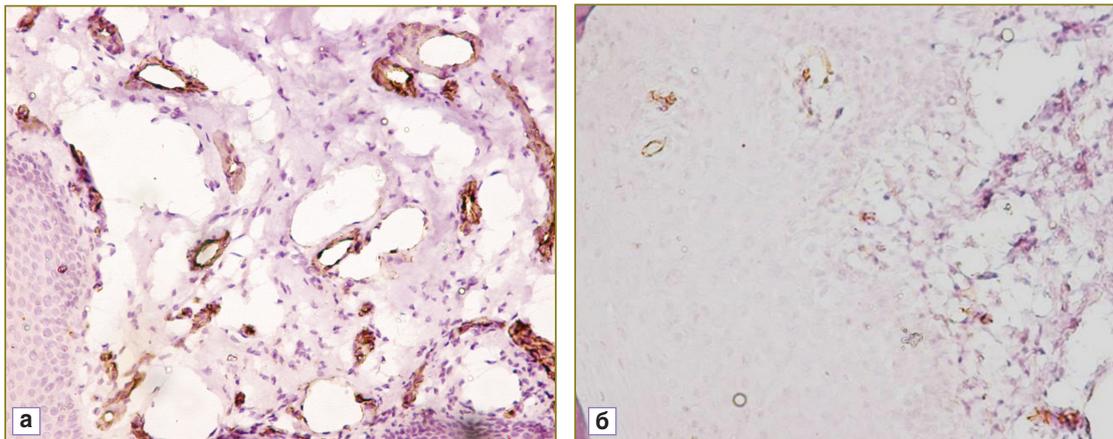


Рис. 3. Экспрессия CD31 в слизистой оболочке щеки при болезни Крона (а) и язвенном колите (б); $\times 200$

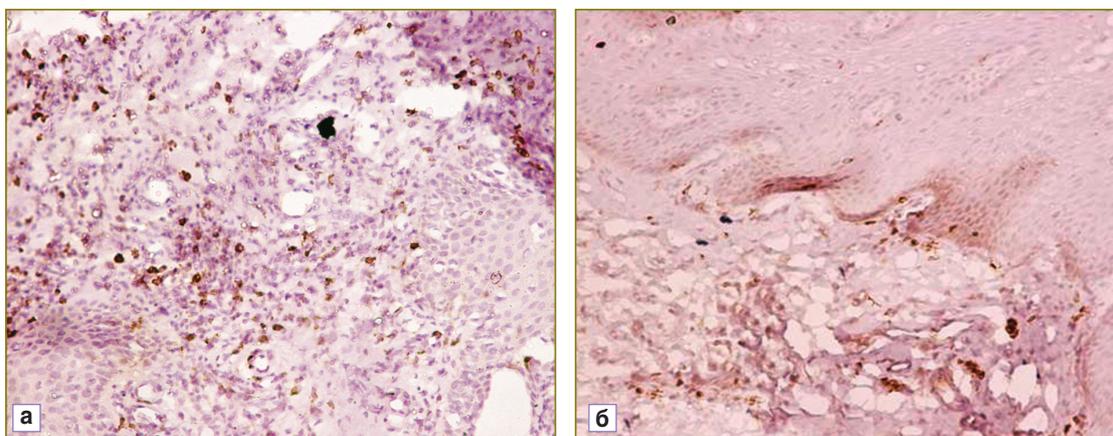


Рис. 4. Экспрессия CD57 в слизистой оболочке щеки при болезни Крона (а) и язвенном колите (б); $\times 200$

Т а б л и ц а 1
Показатели экспрессии иммуногистохимических маркеров в слизистой оболочке щеки

	Показатель	Болезнь Крона (n=26)	Язвенный колит (n=17)	p
CD5	Площадь, %	1,11±0,34	1,61±0,51	>0,10
	Яркость, усл. ед.	226,69±8,94	191,81±15,49	0,04
CD16	Площадь, %	4,61±0,93	3,07±0,66	>0,10
	Яркость, усл. ед.	180,63±11,32	229,06±6,92	0,003
CD20	Площадь, %	0,24±0,09	0,71±0,23	0,03
	Яркость, усл. ед.	242,51±6,06	229,39±8,00	>0,10
CD31	Площадь, %	2,36±0,30	1,46±0,19	0,03
	Яркость, усл. ед.	140,57±8,57	198,38±12,13	0,001
CD57	Площадь, %	2,00±0,66	0,26±0,09	0,04
	Яркость, усл. ед.	153,69±10,38	231,12±6,39	<0,001

ны все изучаемые клетки (рис. 2–4). Получены достоверные различия значений показателей экспрессии CD16, CD31 и CD57 при БК и ЯК. Степень экспрессии указанных маркеров в полости рта значительно более выражена при БК, чем при ЯК, что свидетельствует об общей активации клеточного звена иммунной системы и умеренной активности воспаления в полости рта при БК (табл. 1).

С целью дифференциальной диагностики применен дискриминантный анализ, позволяющий выявить наиболее важные показатели, которые могут быть использованы в качестве дифференциально-диагностических критериев БК и ЯК. Включение показателей в дискриминантное уравнение основывалось на величине F-критерия Фишера. В результате проведенного анализа создана математическая модель, включающая четыре наиболее значимых признака:

$$DF=2,036-0,491 \cdot zICD57+0,00274 \cdot INTCD31-0,418 \times zICD16+0,297 \cdot zSCD16 (R^2=0,72; F=27,98; p<0,0001),$$

где *DF* — дискриминантная функция (безразмерная величина); *zICD57* — степень экспрессии (код: 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — выраженная); *INTCD31* — средняя яркость окрашивания (абс. ед.); *zICD16* — степень экспрессии (код: 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — выраженная); *zSCD16* — площадь окрашивания (код: 0 — нет, 1 — есть).

Согласно разработанной методике, процедура диагностики ВЗК заключается в вычислении дискриминантной функции для каждого больного с последующим сравнением полученного результата с пороговым значением. Установлено, что при значении,

равном 1,46, обеспечиваются максимальные показатели диагностической эффективности. Для постановки диагноза сформулировано решающее диагностическое правило: если показатель дискриминантной функции $\leq 1,46$, то наиболее вероятный диагноз — БК, если показатель $> 1,46$, делается вывод о наличии ЯК. Проведена проверка модели путем сопоставления фактического и предсказанного диагнозов БК и ЯК. Чувствительность метода составляет 100%, специфичность — 92,3%, предсказательная ценность отрицательного теста — 100%, предсказательная ценность положительного теста — 89,5%. Общая точность прогноза — 95,3%.

С учетом участия тучных клеток в воспалительных реакциях [23] для поиска дополнительных дифференциально-диагностических критериев ЯК и БК проведено иммуногистохимическое исследование тучных клеток слизистой оболочки щеки с использованием антител к триптазе. Известно, что тучные клетки вовлечены в ремоделирование тканей при БК. Хемокины, выделяемые тучными клетками, могут селективно привлекать макрофаги и CD4⁺-клетки, усугубляя воспалительную реакцию в месте повреждения [24].

Анализ показателей площади и яркости экспрессии триптазы при БК и ЯК выявил их достоверные различия (табл. 2). Установлено, что площадь экспрессии триптазы является важным показателем ($F=25,18; p<0,0001$), который может быть использован в качестве дифференциально-диагностического критерия БК и ЯК. При расчете показателей диагностической эффективности для различных значений площади экспрессии триптазы установлено, что при значении, равном 7,18%, обеспечиваются максимальные показатели

эффективности дифференциальной диагностики БК и ЯК. Для постановки диагноза сформулировано решающее диагностическое правило: если показатель экспрессии $\geq 7,18\%$, принимается решение о наличии у больного БК, если $< 7,18\%$, делается вывод о наличии ЯК. Чувствительность метода составляет 100%, специфич-

Т а б л и ц а 2
Показатели экспрессии триптазы тучными клетками слизистой оболочки щеки

Показатель	Болезнь Крона (n=12)	Язвенный колит (n=8)	t	p
Площадь, %	16,60±1,74	4,96±2,01	4,31	<0,001
Яркость, усл. ед.	174,01±1,39	159,83±1,49	3,59	0,002

ность — 92,3%, предсказательная ценность отрицательного теста — 100%, предсказательная ценность положительного теста — 87,5%. Общая точность прогноза — 95,0%. Операционные характеристики иммуногистохимического метода свидетельствуют о его высокой точности в отношении диагностики БК и превышают показатели диагностической эффективности КП ОКТ.

С учетом влияния тучных клеток на метаболизм коллагена при репаративном фиброзе [25] проведен анализ взаимосвязи показателей ИФД и площади экспрессии триптазы. Обнаружена корреляция между ИФД, показывающим накопление КВ при фиброзе, и площадью экспрессии триптазы ($r=0,53$; $p=0,019$; $rs=0,52$; $p=0,022$; $n=20$).

Заключение. Данные морфологических и иммуногистохимических исследований, а также результаты оптической когерентной томографии слизистой оболочки полости рта могут служить дифференциально-диагностическими критериями болезни Крона и язвенного колита и позволяют оптимизировать алгоритм дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника. При проведении комплексного диагностического обследования больного следует придерживаться определенной последовательности диагностических мероприятий. С учетом неинвазивности и достаточно высокой диагностической точности КП ОКТ следует использовать количественную оценку КП ОКТ-изображений (вычисление интегрального фактора деполяризации) на первом этапе оперативной дифференциальной диагностики этих заболеваний по состоянию слизистой оболочки полости рта. В случае получения сомнительных результатов целесообразно проведение биопсии слизистой оболочки полости рта с последующим морфологическим и иммуногистологическим исследованием.

Финансирование исследования. Исследование поддержано Российским научным фондом (Соглашение №14-15-00538).

Благодарности. Автор благодарит компанию «БиоМедТех» за предоставленную возможность использования в исследовании ОКТ-устройства ОКТ1300-У; О.Б. Щукину (СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург), И.М. Кветного (НИИАГ им. Отта, Санкт-Петербург), Н.Д. Гладкову, Е.Б. Киселеву (НижГМА, Нижний Новгород), М.Ю. Кириллина (ИПФ РАН, Нижний Новгород) за консультативную помощь.

Литература

1. Assche G., Dignass A., Reinisch W., van der Woude C.J., Sturm A., De Vos M., et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohn's Colitis* 2010; 41(1): 63–101, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2009.09.009>.
2. Dignass A., Lindsay J.O., Sturm A., Windsor A., Colombel J.F., Allez M., et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J. Crohn's*

Colitis 2012; 6(10): 991–1030, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>.

3. Щукина О.Б. Неопределенный колит: современное состояние проблемы. *Consilium Medicum* 2008; 10(8): 77–79.
4. Bentley E., Jenkins D., Campbell F., Warren B. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol* 2002; 55(12): 955–960, <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.55.12.955>.
5. Joossens S., Reinisch W., Vermeire S., Sendid B., Poulain D., Peeters M., Geboes K., Bossuyt X., Vandewalle P., Oberhuber G., Vogelsang H., Rutgeerts P., Colombel J.F. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* 2002; 122(5): 1242–1247, <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2002.32980>.
6. Mow W.S., Landers C.J., Steinhart A.H., Feagan B.G., Croitoru K., Seidman E., Greenberg G.R., Targan S.R. High-level serum antibodies to bacterial antigens are associated with antibiotic-induced clinical remission in Crohn's disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2004; 49(7–8): 1280–1286, <http://dx.doi.org/10.1023/b:ddas.0000037824.66186.e2>.
7. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: ООО Издательство «Триада»; 2002.
8. Brown S.J., Mayer L. The immune response in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(9): 2058–2069, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01343.x>.
9. Strioga M., Pasukoniene V., Characiejus D. CD8⁺ CD28⁻ and CD8⁺ CD57⁺ T cells and their role in health and disease. *Immunology* 2011; 134(1): 17–32, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2567.2011.03470.x>.
10. Geboes K. Crohn's disease, ulcerative colitis or indeterminate colitis — how important is it to differentiate? *Acta Gastroenterol Belg* 2001; 64(2): 197–200.
11. Lankarani K.B., Sivandzadeh G.R., Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol* 2013; 19(46): 8571–8579.
12. Shen B., Zuccaro G., Gamlich T.L., Gladkova N., Lashner B.A., Delaney C.P., Connor J.T., Remzi F.H., Kareta M., Bevins C.L., Feldchtein F., Strong S.A., Bambrick M.L., Trolli P., Fazio V.W. Ex vivo histology-correlated optical coherence tomography in the detection of transmural inflammation in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(9): 754–760, [http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565\(04\)00346-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1542-3565(04)00346-5).
13. Gladkova N., Kiseleva E., Robakidze N., Balalaeva I., Karabut M., Gubarkova E., Feldchtein F. Evaluation of oral mucosa collagen condition with cross-polarization optical coherence tomography. *J Biophotonics* 2013; 6(4): 321–329, <http://dx.doi.org/10.1002/jbio.201200059>.
14. Ganganna K., Shetty P., Shroff S.E. Collagen in histologic stages of oral submucous fibrosis: a polarizing microscopic study. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012; 16(2): 162–166, <http://dx.doi.org/10.4103/0973-029X.98446>.
15. Lee C.K., Tsai M.T., Lee H.C., Chen H.M., Chiang C.P., Wang Y.M., Yang C.C. Diagnosis of oral submucous fibrosis with optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2009; 14(5): 054008, <http://dx.doi.org/10.1117/1.3233653>.
16. Feldchtein F.I., Gelikonov V.M., Gelikonov G.V. Polarization-sensitive common path optical coherence reflectometry/tomography device. Patent US 7,728,985 B2. 2010.
17. Gelikonov V.M., Gelikonov G.V. New approach to cross-polarized optical coherence tomography based on orthogonal

arbitrarily polarized modes. *Laser Phys Lett* 2006; 3(9): 445–451, <http://dx.doi.org/10.1002/lapl.200610030>.

18. Gubarkova E.V., Kirillin M.Y., Sergeeva E.A., Kiseleva E.B., Snopova L.B., Prodanets N.N., Sharabrin E.G., Shakhov E.B., Nemirova S.V., Gladkova N.D. Cross-polarization optical coherence tomography in evaluation of atherosclerotic plaque structure. *Sovremennye Tehnologii v Medicine* 2013; 5(4): 45–55.

19. Giattina S.D., Courtney B.K., Herz P.R., Harman M., Shortkroff S., Stamper D.L., Liu B., Fujimoto J.G., Brezinski M.E. Assessment of coronary plaque collagen with polarization sensitive optical coherence tomography (PS-OCT). *Int J Cardiol* 2006; 107(3): 400–409, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.11.036>.

20. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М: Миклош; 2008; 400 с.

21. Veloso T.F. Extraintestinal manifestations of

inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol* 2011; 17(22): 2702–2707.

22. Graham M.F., Diegelmann R.F., Elson C.O., Lindblad W.J., Gotschalk N., Gay S., Gay R. Collagen content and types in the intestinal strictures of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 94(2): 257–265.

23. Walsh L.J. Mast cell and oral inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14(3): 188–198, <http://dx.doi.org/10.1177/154411130301400304>.

24. Middel P., Thelen P., Blaschke S., Polzien F., Reich K., Blaschke V., Wrede A., Hummel K.M., Gunawan B., Radzun H.J. Expression of the T-cell chemoattractant chemokine lymphotactin in Crohn's disease. *Am J Pathol* 2001; 159(5): 1751–1761, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63022-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63022-2).

25. Pujari R., Vidya N. Mast cell density in oral submucous fibrosis: a possible role in pathogenesis. *Int J Health Sci (Qassim)* 2013; 7(1): 23–29.