

НЕСПЕЦИФІЧНЕ ГРАНУЛЕМАТОЗНЕ ЗАПАЛЕННЯ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ПРИ ХВОРОБІ КРОНА ТА ІНШИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Резюме. Порівняльне морфологічне вивчення тканин кишкової стінки при таких хронічних захворюваннях товстої кишки, як хвороба Крона, виразковий коліт і банальні свищі прямої кишки, дозволяє вважати формування гігантських клітин сторонніх тіл і їх гранульом, а також гранульом саркоїдного типу неспецифічним. Їх поширення по оболонках кишки та за її межі обумовлено міграцією сторонніх агентів по лімфатичних судинах. Різноманітні за формою та будовою сторонні включення в цитоплазмі гігантських клітин свідчать про те, що у вмісті кишечнику присутні численні частинки різної антигенної природи, що викликають уніфіковану морфологічну реакцію, опосередковану клітинами вродженого й адаптивного імунітету. Тому загальноприйняте до теперішнього часу обґрунтування діагнозу хвороби Крона наявністю гранульом є малопереконливим.

Ключові слова: хвороба Крона, саркоїдні гранульоми, гранульоми сторонніх тіл.

Актуальність проблеми. Хвороба Крона (ХК) – хронічне захворювання, що вражає всі відділи шлунково-кишкового тракту. Етіологія і патогенез його з'ясовані недостатньо. Дослідження останніх років свідчать про значну роль порушення антибактеріальних механізмів вродженого імунітету: виявлено асоціацію з генами, відповідальними за розпізнавання (NOD2) і внутрішньоклітинний процесинг (ATG16L1, IRGM) бактеріальних компонентів [5].

Домінуючими мікроскопічними ознаками захворювання є хронічне запалення з наявністю гранульом саркоїдного типу та інфільтрат з перевагою лімфоцитів і плазмоцитів, нерідко трансмуральний. Гранульоми розташовуються ізольовано, містять епітеліоїдні і гігантські клітини типу сторонніх тіл Пирогова – Лангханса, оточених лімфоцитами [1, 3]. Е. Моонеу і співавтори [10] показали, що 46,1% (15,3–90,4%) гранульом розташовувалися поблизу лімфатичних судин, а 10,1% – поблизу кровоносних. Частота виявлення саркоїдних гранульом варіює в межах 20–50%. На думку більшості авторів [8], провідна роль у розвитку запального процесу при ХК належить субпопуляції CD4 + Т-лімфоцитів, які набувають здатності тривало персистувати в осередку запалення завдяки резистентності до апоптозу. «Наївні» CD4 + Т-лімфоцити під впливом поляризуючих цитокінів ІЛ-12, ІЛ-18, ІЛ-23 та Th17 (ІЛ-17) дифе-

ренціюються при БК у Th1 CD4 Т-клітини, які дають імунну відповідь з переважною продукцією гамма-інтерферону (γ -IFN) і фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α), активацією моноцитів і макрофагів, що веде до розвитку запального процесу за типом гіперчутливості уповільненого типу.

Накопичені в останні роки дані дозволяють стверджувати, що дефектна взаємодія бактеріальної флори з системою вродженого імунітету відіграє вирішальну роль у патогенезі ХК. Відомо, що формування інфекційних гранульом, у тому числі при кишкових інфекціях, відбувається в присутності специфічного бактеріального компоненту. Частота виявлення гранульом в операційних препаратах тонкої і товстої кишки хворих з ХК зростала в дистальному напрямку в міру збільшення спектру і кількості бактерій у вмісті кишечнику: 63% – у тонкій кишці, 72% – у висхідному відділі товстої кишки, 88% – в її низхідному відділі і 90% – у прямій кишці [11]. Наявність гранульом не корелювала з генотиповими ознаками ХК – CARD/NOD2 і ASP 299 Gly в TLR4 (toll-подібний рецептор 4), відповідальними за взаємодію з певними PAMP (патогенасоційовані молекулярні патерни) мікроорганізмів – мурамілпептидними структурами, ЛПС та ін. Автори вважають, що гранульоми при ХК розвиваються в результаті хронічної імунної відповіді на персистуючі, поки ще

не ідентифіковані бакматеріальні компоненти [11]. Встановлено, що макрофаги, які розвинулися з моноцитів крові у людей з ХК, знижують секрецію прозапальних цитокінів та хемокінів, які регулюють міграцію гранулоцитів у вогнище інфекції. Дефект цитокінів не пов'язаний з порушенням транскрипції генів і трансляції відповідних РНК. Цитокіни піддавалися внутрішньоклітинній деградації, а застосування лізосомальних інгібіторів відновлювало їх секрецію [12]. Тому передбачається, що вторинне щодо дефекту макрофагів порушення хемотаксису гранулоцитів веде до зниження напруженості запалення у відповідь на інвазію слизової оболонки мікрофлорою кишечника, зниження кліренсу бактерій і тканинного детриту, які в свою чергу викликають опосередковане Т-лімфоцитами хронічне гранулематозне запалення [4, 12]. Генетична детермінованість активності запального процесу показана на моделі гранулематозного запалення, індукованого у мишей лінії C57B1/6 і Balb/c з вакциною БЦЖ-М. Так, запалення у мишей лінії C57B1/6, опосередковане Th1-лімфоцитами, відрізнялося більш високою активністю в порівнянні з мишами лінії Balb/c з Th2 типом імунної відповіді [2]. Ряд публікацій [6, 9] присвячений перспективним дослідженням клінічного значення гранульом при ХК. Т. Molnar і співавтори [9] навели результати обстеження 56 первинних хворих із ХК, у 25 (44,6%) з яких у біоптатах слизової оболонки шлунково-кишкового тракту виявлено гранульоми. У групі хворих з наявністю гранульом виявлена більш висока активність захворювання і більш важкий його перебіг: кількість пацієнтів з пенетруючою формою ХК за наявності гранульом і без них становила відповідно 44 і 22,6%, з позакишковими проявами – 40 і 22,6%. Однак важкий перебіг захворювання і виникнення ускладнень не можуть бути обумовлені наявністю гранульом. Очевидно, утворення гранульом спостерігається частіше при значно виражених запально-деструктивних змінах у кишечнику. Не зовсім правильно вважати, що саркоїдні гранульоми слід розглядати як «золотий стандарт» у діагностиці ХК. Комісія експертів Європейської організації з лікування та діагностики хвороби Крона (ЕССО) [13] вважає, що для діагностики необхідно виявити ще

хоча б одну морфологічну ознаку ХК. Ми поділяємо думку А.І. Струкова і О.Я. Кауфмана [3] про те, що гранульоми при гранулематозних хворобах, маючи певні особливості, не мають специфічності, достатньої для того, щоб керуватися нею в морфологічній діагностиці.

Мета роботи: дослідити особливості характеру неспецифічного гранулематозного запалення шлунково-кишкового тракту при ХК та інших запальних захворюваннях, що супроводжуються утворенням гранульом.

Матеріали та методи дослідження. З цією метою ми досліджували операційний матеріал, що був надісланий у патолого-анатомічне відділення клінічної лікарні «Феофанія» ДУС для гістологічної верифікації в період 2014–2015 рр.

Гістологічні зрізи товщиною 3–5 мкм, пофарбовані гематоксиліном і еозином, було переглянуто для уточнення характеристики запального процесу (якісний та кількісний склад запального інфільтрату, поширення його відносно стінки органа, наявність чи відсутність сторонніх тіл) та верифікації заключного діагнозу.

Результати дослідження та їх обговорення. Гранулематозне запалення – особлива форма хронічного запалення, що характеризується розвитком гранульом навколо пошкоджуючого агента. У процесі еволюції таке запалення сформувалося у безхребетних для відмежування чужорідних структур, які через розмір або токсичні властивості агента не можуть бути знищені шляхом фагоцитозу. Так само, як у вищих хребетних, гранулематозне запалення виникає у відповідь на дію персистуючих антигенів при їх масивному надходженні для того, щоб відмежувати їх, створивши бар'єр у вигляді гранульом. Виявлення в біоптатах або операційних препаратах поодиноких гранульом не є підставою для того, щоб відносити ці випадки до групи гранулематозних хвороб, оскільки не гранульоми визначають характер захворювання. Останні є лише однією з морфологічних ознак хронічного запалення. Крім того, при ХК гранульоми виявляються менш ніж у половині спостережень. Ця обставина дозволяє не погоджуватися з думкою окремих дослідників, які називають ХК гранулематозним ілеїтом або колітом. Реакція на чужорідне тіло складається

з ряду послідовних стадій, що включають адсорбцію білків плазми, активацію комплементу, утворення тромбу, гостре і хронічне запалення, розвиток грануляційної тканини, утворення гігантських клітин сторонніх тіл і фіброзної капсули. Гранулематозне запалення є варіантом хронічного запалення, при якому в клітинному інфільтраті визначаються макрофаги, епітеліоїдні і гігантські багатоядерні клітини, що формують гранульоми [14]. У багатьох гранульомах у цитоплазмі гігантських клітин виявляються різноманітні включення у вигляді світлих зірчастих або округлих тілець чи чужорідних тіл з чіткими межами (тільца Шаумана).

Наш досвід дослідження операційних препаратів, видалених з приводу ХК, свідчить про те, що при ХК зустрічаються різні форми макрофагальних запальних реакцій – від скупчення макрофагів або гігантських клітин сто-

ронніх тіл до гранульом саркоїдного типу, а сторонні включення в цитоплазмі гігантських клітин можуть мати різноманітний характер. У наших спостереженнях у гігантських клітинах іноді виявлялися прозорі вакуолі округлої форми (рис. 1, а), рідше чужорідні тіла мали витягнуту форму з чіткими межами (рис. 1, б). У поодиноких препаратах можна було спостерігати формування гранульом навколо гігантських клітин сторонніх тіл (рис. 1, в). Нерідко гігантські клітини чужорідних тіл зустрічалися на дні виразок (рис. 1, з), іноді вони набували форми клітин Пирогова – Лангханса (рис. 1, б).

Найчастіше гігантські клітини чужорідних тіл і гранульоми зустрічаються в субсерозній, рідше – в підслизовій основі або м'язовій оболонці. Іноді вони виявляються в лімфатичних вузлах або клітковині брижі по ходу лімфатичних судин. Зрідка скупчення макрофагів і гі-

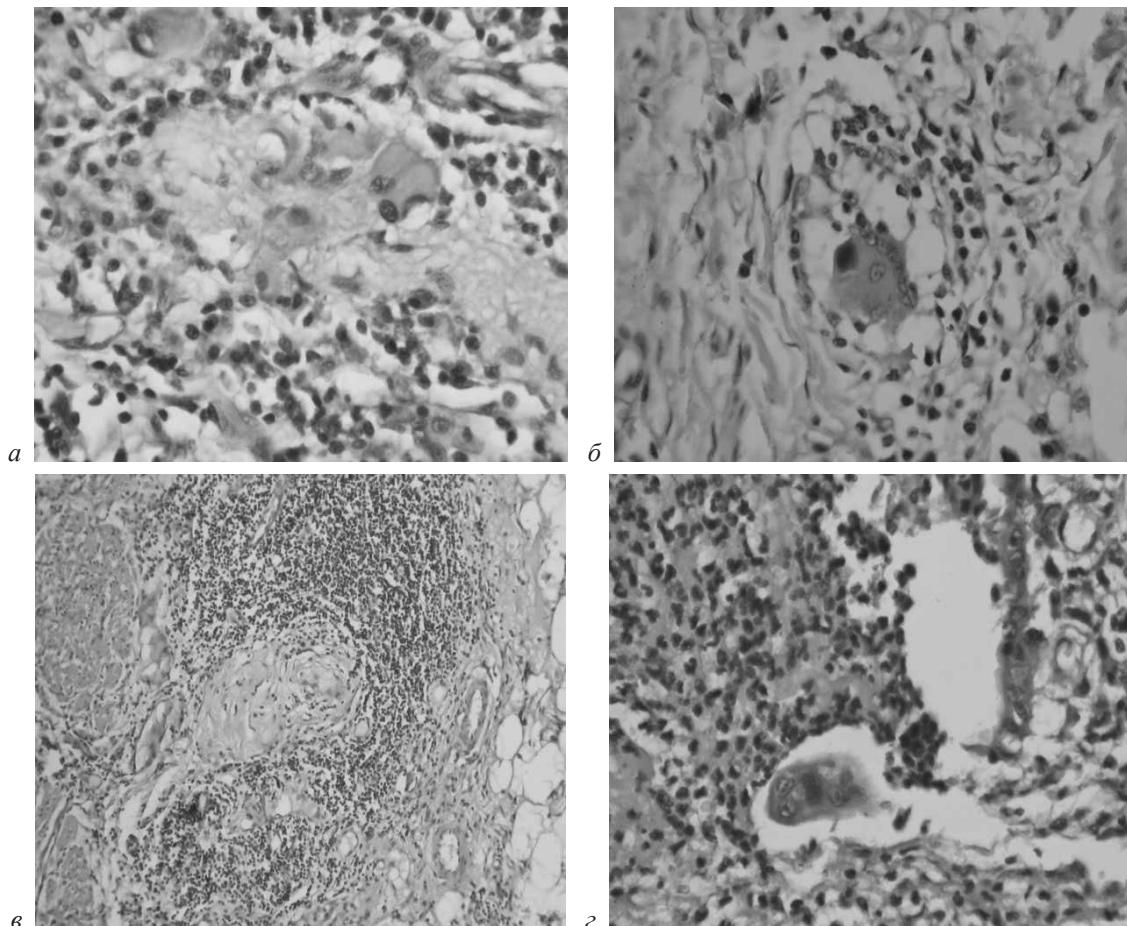


Фото 1. Хвороба Крона: а – гігантські клітини сторонніх тіл з прозорими вакуолями в цитоплазмі, $\times 400$; б – в цитоплазмі гігантської клітини кристалічне включення, $\times 400$; в – формування гранульоми навколо гігантської клітини стороннього тіла, $\times 200$; з – група гігантських клітин сторонніх тіл на дні виразки $\times 400$. Фарбування гематоксиліном і еозином

гантських клітин можна виявити в стінках лімфатичних судин. Крім окремих гігантських клітин, у стінці кишки зустрічаються гранульоми саркоїдного типу. Не можна виключити, що їх виникнення є реакцією на проникнення в стінку кишки частинок зі своєрідними антигенними властивостями. Виявлення в гігантських клітинах різноманітних чужорідних тіл свідчить про наявність у кишковому вмісті численних частинок з антигенними властивостями. Особливо добре це розмаїття клітин чужорідних тіл видно на прикладі інших хронічних запальних процесів, зокрема тих, що виникають у стінках норичних ходів при хронічному парапроктиті. У цих спостереженнях серед запального інфільтрату, як правило, виявляються гігантські клітини сторонніх тіл навколо частинок харчових мас, що проникають через внутрішній отвір нориці (рис. 2, *а*). Інколи в цитоплазмі цих клі-

тин виявляються вакуольні включення (рис. 2, *б*). Окремі гігантські клітини набувають форми клітин Пирогова – Лангханса (рис. 2, *в*). У поодиноких випадках виявляються гігантоклітинні гранульоми з ознаками склерозу, що надає їм тотожність із саркоїдними (рис. 2, *г*).

Гранульоми в стінках ректальних свищів, що мають велику схожість з гранульомами при ХК, переконливо свідчать про те, що вони не є специфічними і їх наявність у стінці кишки не може бути підставою для діагнозу, про що пишуть і європейські експерти з вивчення ХК [13]. Проте в частині випадків ці знахідки можуть призводити до гіпердіагностики ХК через сформовані стереотипи. Зміни в стінці ректальних свищів свідчать про значну роль інфекції та сторонніх часток, що надходять з харчовими масами, в розвитку хронічного запалення. Ця обставина дозволяє нам припустити, що анало-

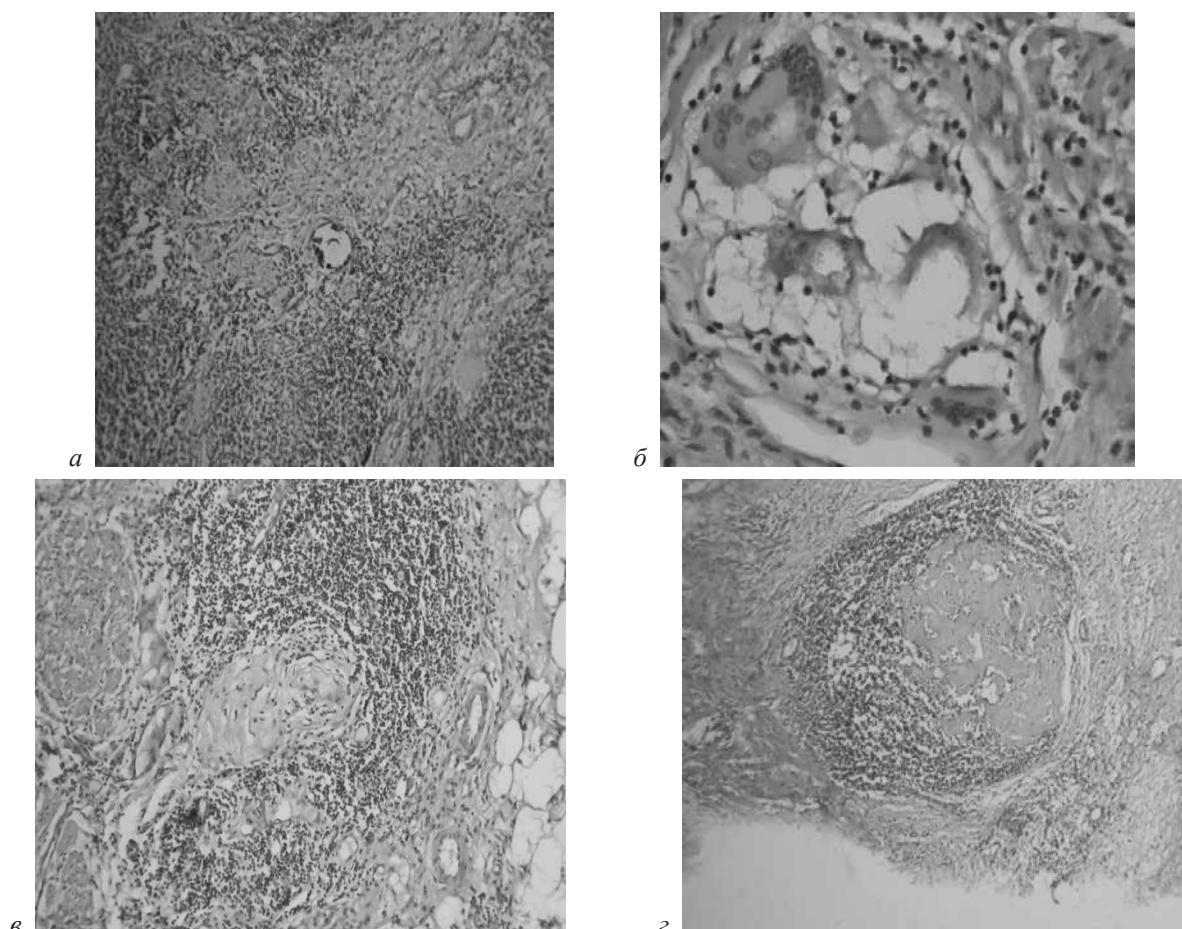


Фото 2. Хронічний парапроктит: *а* – гігантські клітини навколо частинок кишкового вмісту, $\times 200$; *б* – гігантська клітина стороннього тіла з прозорою вакуолею в цитоплазмі, $\times 400$; *в* – клітина Пирогова – Лангханса серед сторонніх тіл, $\times 400$; *г* – гранульома стороннього тіла з явищами склерозу, $\times 100$. Фарбування гематоксиліном та еозином

гічні зміни можуть виникати і при виразковому коліті, оскільки при ньому частки їжі можуть проникати в тканини кишкової стінки в ділянці країв виразок, де утворюються глибокі кишени. У цих випадках створюються умови, близькі до тих, які виникають у хронічних норицях.

Висновок

Порівняльне морфологічне вивчення тканин стінки кишки при таких хронічних захворюваннях товстої кишки, як ХК, виразковий коліт і нориці прямої кишки, дозволяє вважати формування гігантських клітин сторонніх тіл і їх гранульом, а також гранульом саркоїдного типу неспецифічними. Розташування та поширення гранульом по оболонках стінки кишки

свідчить про те, що антигенні частинки проникають в неї з просвіту кишки при пошкодженнях слизової оболонки, про що свідчить наявність гранульом і гігантських клітин на дні виразок. Їх поширення по оболонках кишки та за її межі обумовлено міграцією чужорідних агентів по лімфатичних судинах і, значно рідше, по дрібних венах. Різноманітні за формою і будовою чужорідні включення в цитоплазмі гігантських клітин свідчать про те, що у вмісті кишечнику присутні численні частинки з різними антигенними властивостями, що викликають уніфіковану морфологічну реакцію тканин стінки кишки, що значно ускладнює мікроскопічну диференційну діагностику ХК і виразкового коліту, а в деяких випадках робить її неможливою.

Список використаних джерел

1. *Кануллер Л.Л.* Патолого-анатомические изменения толстой кишки при неспецифических воспалительных заболеваниях кишечника. В кн.: Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Воспалительные заболевания кишечника.— М.: Миклош, 2008.— С. 71–105.
2. *Макарова О.В., Михайлова Л.П.* Иммуноморфология гранулематозного воспаления при Тх1- и Тх2-типе иммунного ответа. Архив патологии, 2008; 6: 48–53.
3. *Струков А.И., Кауфман О.Я.* Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни.— М.: Медицина, 1989.— С. 143–148.
4. *Casanova J.-L., Abel L.* Revisiting Crohn's disease as a primary immunodeficiency of macrophages. J. Exp. Med. 2009; 206 (9): 1839–43.
5. *Cho J.H.* The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. Nat. Rev. Immunol. 2008; 8: 458–66.
6. *Freeman H.J.* Granuloma-positive Crohn's disease. Can. J. Gastroenterol. 2007; 21: 583–7.
7. *Fuss I.J.* The adaptive immune responses in inflammatory bowel disease. In: Dignass A., Rachmilewitz D., Stange E.-F., Weinstock J.V., eds. Immunoregulation in inflammatory bowel diseases. — Current understanding and innovation. Series: Falk symposium N 153. New York: Springer – Verlag; 2007: 12–20.
8. *MacDonald T.T., Monteleone G.* Adaptive immunity: Effector and inhibitory cytokine pathways in gut inflammation. In: Targan S.R., Shanahan F., Karp L.C., eds. Inflammatory bowel disease. Translating basic science into clinical practice. Chichester: Wiley – Blackwell; 2010: 82–91.
9. *Molnar T., Tiszlavicz L., Gyulai C., Nagy F., Lonovics J.* Clinical significance of granuloma in Crohn's disease. World J. Gastroenterol. 2005; 11: 3118–21.
10. *Mooney E.E., Walker J., Hourihane D.O.* Relation of granulomas to lymphatic vessels in Crohn's disease. J. Clin. Pathol. 1995; 48 (4): 335–8.
11. *Pierik M., De Hertogh G., Vermeire S., Van Assche G., Van Eyken P., Joossens S. et al.* Epithelioid granulomas, pattern recognition receptors and phenotypes of Crohn's disease. Gut. 2005; 54: 223–7.
12. *Smith A.M., Rahman F.Z., Hayee B.H., Graham S.J., Marks D.J.B., Sewell G.W. et al.* Disordered macrophage cytokine secretion underlies impaired acute inflammation and bacterial clearance in Crohn's disease. J. Exp. Med. 2009; 206 (9): 1883–97.
13. *Stange E.-F., Travis S.P.L., Vermeire S., Beglinger C., Kupcinkas L., Geboes K. et al.* Европейский консенсус по диагностике и лечению болезни Крона.— Прага, 2004. В кн.: Барановский А.Ю., Щукина О.Б. Болезнь Крона (диагностика и лечение): Метод. рекомендации.— СПб., 2007: 6; 28–30.
14. *Williams G.T., Williams W.J.* Granulomatous inflammation. A review. J. Clin. Pathol. 1983; 36: 723–33.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ГРАНУЛЕМАТОЗНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

А.В. Каленская, В.Н. Рыбка, А.Б. Садовый, Л.В. Каленская

Резюме. Сравнительное морфологическое изучение тканей кишечной стенки при таких хронических заболеваниях толстой кишки, как болезнь Крона, язвенный колит и банальные свищи прямой кишки, позволяет считать формирование гигантских клеток инородных тел и их гранул, а также гранул саркоидного типа неспецифическим. Их распространение по слоям кишки и за ее пределы обусловлено миграцией инородных агентов по лимфатическим сосудам. Разнообразные по форме и строению инородные включения в цитоплазме гигантских клеток свидетельствуют о том, что в содержимом кишечника присутствуют многочисленные частицы различной антигенной природы, вызывающие унифицированную морфологическую реакцию, опосредованную клетками врожденного и адаптивного иммунитета. Поэтому общепринятое до настоящего времени обоснование диагноза болезни Крона присутствием гранул представляется малоубедительным.

Ключевые слова: болезнь Крона, саркоидные гранулемы, гранулемы инородных тел.

NONSPECIFIC GRANULOMATOUS INFLAMMATION IN CROHN'S DISEASE AND OTHER DISEASES

O. Kalensky, V. Rybka, O. Sadovyy, L. Kalensky

Summary. A comparative morphological study of intestinal wall tissues in such chronic colonic diseases, such as Crohn's disease, ulcerative colitis, and catarrhal rectal fistulas, allows the formation of giant cells of foreign bodies and their granulomas and sarcoidtype ones to be nonspecific. Their spread through and outside the colon is due to the migration of foreign bodies along the lymphatic vessels. Foreign inclusions of different shapes and structures in the cytoplasm of giant cells suggest that the colon contains the multiple particles of varying antigenic nature, which induce a unified morphological response mediated by innate and adaptive immunity cells. Consequently, the universally accepted substantiation of the diagnosis of Crohn's disease by the presence of granulomas is unconvincing.

Keywords: Crohn's disease, sarcoid granulomas, foreign body granulomas.