

УДК 616.345;611.018.67]-07:616.348-002.44-036.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.2.2022.494>

Гайдар Ю.А. , Стойкевич М.В. , Милостива Д.Ф. , Тарасова Т.С. 

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Морфологічні особливості слизової оболонки товстої кишки при неспецифічному виразковому коліті різних ступенів тяжкості

For citation: Gastroenterologia. 2022;56(2):95-102. doi: 10.22141/2308-2097.56.2.2022.494

Резюме. Актуальність. Хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗЗК) — одна із самих складних нозологічних груп в гастроентерології, що обумовлено постійним зростанням їх поширення, зміщенням дебюту на більш ранній вік, підвищенням частоти тяжких ускладнених форм. Найбільш поширеним представником ХЗЗК є неспецифічний виразковий коліт (НВК). В основі НВК лежить дифузне виразково-запальне ураження товстої кишки. Провідна роль у діагностиці НВК належить зіставленню результатів ендоскопічного і морфологічного методів дослідження. Морфологічний метод дослідження колонобіоптатів при НВК є золотим стандартом діагностики та дає можливість визначити ознаки активності захворювання навіть за ендоскопічної ремісії. На відміну від описової гістології, патологічної анатомії кількісна морфологія доповнює та уточнює дані досліджень, які проводяться звичайними морфологічними методами з позицій узагальнюючих підходів. Мета кількісної морфології — максимальна об'єктивізація вивчення якісних та кількісних проявів патологічних процесів, нозологічних одиниць, їх патогенезу, морфогенезу, а також виключення похибок вимірювань та, наскільки це можливо, суб'єктивізму дослідника. **Мета дослідження:** провести порівняльне гістологічне та морфометричне дослідження біоптатів слизової оболонки товстої кишки у пацієнтів з НВК різних ступенів тяжкості перебігу захворювання. **Матеріали та методи.** Проведено гістологічне та морфометричне дослідження біоптатів слизової оболонки кишечника у 55 пацієнтів з НВК. Пацієнти були розподілені за ступенем тяжкості перебігу захворювання. I група (n = 11) — легкий ступінь тяжкості, II група (n = 39) — середній ступінь тяжкості та III група (n = 5) — пацієнти з тяжким ступенем НВК. **Результати.** У 63,6 % при легкому ступені НВК набряк не відмічався, стан епітелію був без змін, архітектоніка не порушена. Крипт-абсцеси були виявлені в 54,6 % випадків, атрофічні зміни — у 90,9 %. Запальний інфільтрат у своєму складі мав переважно нейтрофіли ((176,0 ± 8,22) на 1 мм² строми) та мононуклеари ((232,4 ± 22,83) на 1 мм² строми), що вказує на активацію регенеративних функцій слизової оболонки. З морфометричних вимірів найвищим показником була висота епітелію крипт — (38,3 ± 1,49) мкм. При середньому ступені НВК у 33,3 % випадків було порушення цілісності епітелію, атрофічні зміни діагностували у 23,1 % випадків, порушення архітектоніки крипт — у 17,9 %, наявність крипт-абсцесів — у 48,8 %, набряк — у 64,1 %. При морфометричному вимірюванні біоптатів слизової оболонки кишечника при середньому ступені тяжкості НВК відмічались найвищі показники глибини крипт — (452,6 ± 8,12) мкм, висота епітелію крипт — (42,3 ± 0,33) мкм та кількість келихоподібних клітин — (26,6 ± 1,43). Висота епітелію крипт позитивно корелювала з кількістю келихоподібних клітин (r = 0,30; p < 0,05). У пацієнтів з тяжким ступенем НВК в 40 % відмічались як наявність ерозій, загальне порушення епітелію, крипт-абсцеси, так і атрофічні зміни. При тяжкому ступені НВК відмічалась найменша глибина крипт — (426,1 ± 22,37) мкм, висота епітелію крипт — (36,0 ± 2,57) мкм, кількість келихоподібних клітин — (10,5 ± 1,04) та найбільша товщина епітелію — (51,5 ± 2,81) мкм. **Висновки.** Наявність крипт-абсцесів в основному відмічалась у групі легкої та середньої форми захворювання. Набряк слизової частіше відмічався у групі з перебігом захворювання середньої тяжкості. Підвищена кількість еозинофілів та нейтрофілів відмічалась у групі з тяжкою формою захворювання.

Ключові слова: виразковий коліт; морфологічне дослідження; морфометрія

© 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Милостива Д.Ф., ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; контактний тел.: +380972460639

For correspondence: Mylostyva D.F., SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; contact phone: +380972460639

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗЗК) лишаються однією з найбільш вагомих проблем сучасної гастроентерології. ХЗЗК характеризуються хронічним запаленням шлунково-кишкового тракту з періодами рецидивів і ремісій та вимагають тривалого фармакологічного і/або хірургічного лікування [3, 7, 15].

У даний час спостерігається збільшення поширеності цих захворювань, у тому числі і розширення вікових категорій, включаючи пацієнтів дитячого віку [12].

Епідеміологічні дані про частоту ХЗЗК мають широкі межі, але можна стверджувати про ріст захворювання. В Європі захворюваність на неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хворобу Крона (ХК) у середньому становить 24,3 та 12,7 на 100 000 населення, у Північній Америці — 19,2 та 20,2 на 100 000, в Азії та на Середньому Сході — 6,3 та 5,0 на 100 000 населення відповідно. Найбільші показники поширення ХЗЗК реєструються у Європі, досягаючи 505 на 100 000 населення при НВК та 322 на 100 000 при ХК. У Канаді на частку ХЗЗК припадає до 0,7 % від загальної кількості гастроентерологічних захворювань у 2018 році, за прогнозами, у 2030 році доля цих захворювань збільшиться до 1,0 % [9, 13, 14, 17].

ХЗЗК — патологія індустріально розвинених країн і головним чином міського населення. Співвідношення захворюваності «місто/село» коливається у різних країнах в інтервалі від 6/1 до 2/1. Захворювання вражають переважно молодих людей (середній вік хворих — 20–40 років), але можуть стартувати у будь-якому віці. Значної різниці у частоті захворювань між чоловіками та жінками не спостерігається, хоча прийнято вважати, що ХК частіше зустрічається у жінок, а НВК — у чоловіків [5, 8, 12].

Щорічно спостерігається збільшення в усьому світі захворюваності на НВК осіб молодого, працездатного віку, що призводить до ранньої інвалідизації третини хворих з даною патологією.

Складнощі у виявленні патології та встановленні точного діагнозу обумовлені також подібністю клінічної картини ХЗЗК, відсутністю специфічних лабораторних критеріїв для диференціації НВК та ХК [4, 6].

Провідна роль у діагностиці ХЗЗК (зокрема і диференціальній) належить зіставленню результатів ендоскопічного і морфологічного методів дослідження. Морфологічний метод дослідження колонобіоптатів при ХЗЗК є золотим стандартом діагностики та дає можливість визначити ознаки активності захворювання навіть за ендоскопічної ремісії [1, 10].

Численні морфологічні ознаки НВК можна умовно поділити на показники гостроти, активності запалення і пов'язані з тривалим хронічним перебігом запалення.

Ознакою загострення НВК є поява ерозій та виразок. Зазвичай ця ознака виявляється при колоноскопії, але мікроерозії часто виявляються тільки при морфологічному дослідженні. Ще однією важливою

мікроскопічною ознакою загострення є виражена запальна інфільтрація з наявністю поліморфноядерних лейкоцитів, міжепітеліальних клітин та крипт-абсцесів.

Оцінка ступеня тяжкості загострення може викликати труднощі у випадках нерівномірно вираженого запального процесу, іноді сумнів у морфолога в наявності ознаки (чи можна невелику кількість клітин у просвіті крипти розцінювати як крипт-абсцес?), також питання можуть виникати при оцінці мікроерозій. Тому описовий висновок також допомагає оцінювати тяжкість загострення у кожному конкретному випадку [18].

Морфологічне дослідження дає можливість оцінювати і хронічний характер захворювання, що важливо при безсимптомному або малосимптомному перебігу. Критеріями певної еволюції НВК може бути така ознака, як порушення архітекτονіки крипти, наявність вогнищ склерозу у власній пластинці. Кількість міофібробластів у власній пластинці дозволяє оцінювати і давність процесу, і тенденцію до рубцювання загиблих крипти.

На відміну від описової анатомії, гістології, патологічної анатомії кількісна морфологія доповнює та уточнює дані досліджень, які проводяться звичайними морфологічними методами з позицій узагальнюючих підходів. Морфометрія (від *morphe* — форма, *metroo* — міряти, вимірювати) — розділ біометрії, що забезпечує кількісну оцінку параметрів клітинних та тканинних структур на гістологічних та цитологічних препаратах (або їх фотографіях). За допомогою морфометрії можна виявити кількість об'єктів дослідження на одиниці площі, а також їх розміри та форму. Вираження зміни будь-якої морфологічної ознаки числом чи мірою дає можливість застосувати адекватний завданням дослідження математичний аналіз для моделювання процесу.

Використання для цих цілей системного аналізу розширює можливості морфологічного дослідження якісних та кількісних змін, дає можливість глибше розкрити та точніше описати загальні та окремі закономірності. Мета кількісної морфології — максимальна об'єктивізація вивчення якісних та кількісних проявів патологічних процесів, нозологічних одиниць, їх патогенезу, морфогенезу, а також виключення похибок вимірювань та, наскільки це можливо, суб'єктивізму дослідника [22].

Точна патогістологічна оцінка важлива для оптимальної діагностики, класифікації та визначення тактики при НВК. Тому у своїй роботі ми разом з класичним описовим гістологічним дослідженням застосовували морфометрію з метою глибшого аналізу матеріалу та його статистичної обробки. Це дозволило нам знайти більш вірогідні відмінності в морфологічній картині НВК різних ступенів тяжкості [25].

Мета дослідження: провести порівняльне гістологічне та морфометричне дослідження біоптатів слизової оболонки товстої кишки у пацієнтів з НВК різних ступенів тяжкості перебігу захворювання.

Матеріали та методи

Обстежені 55 хворих на НВК, які перебували на лікуванні у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі хворі були розділені на три групи за індексом Мейо: I група — 11 пацієнтів з легким ступенем тяжкості НВК, II група — 39 пацієнтів із середнім ступенем, III — 5 пацієнтів з тяжким ступенем. Включення хворих у дослідження проводилось незалежно від статі та віку.

За допомогою гістологічних методів вивчали загальну гістоструктуру слизової оболонки товстої кишки, визначали характер, глибину і тяжкість патологічних змін, морфометричні показники, оцінювали морфофункціональний статус слизопродукуючого апарату слизової оболонки товстої кишки.

Для виготовлення парафінових гістологічних препаратів матеріал фіксувався у 10,0% розчині нейтрального формаліну, зневоднювався у спиртах висхідної концентрації та заливався у парафін. Для вивчення загальної гістологічної структури слизової оболонки зрізи товщиною 5–7 мкм забарвлювались за стандартною методикою гематоксилін-еозином. Для виявлення фібротичних змін у слизовій оболонці товстого кишечника застосовувалось забарвлення за методом Маллорі — Слінченка.

Для з'ясування гістоструктурних змін увагу звертали на наявність чи відсутність таких показників: цілісність епітелію, стан архітекτονіки крипт, наявність ерозій, крипт-абсцесів, набряку.

Для морфометричного дослідження зрізи, забарвлені гематоксиліном і еозином, фотографувалися за допомогою світлового мікроскопа XSP-139TP («Ulab», Україна) та вимірювалися за допомогою програмного забезпечення ImageJ 1.45S (National Institutes of Health, USA). Морфометричні дослідження гістологічних препаратів включали: вимірювання висоти поверхневого епітелію (мкм), висоти епітелію крипт (мкм), кількості келихоподібних клітин епітелію крипт на 100 клітин, кількості нейтрофілів, еозинофілів та мононуклеарів інфільтрату на 1 мм строми.

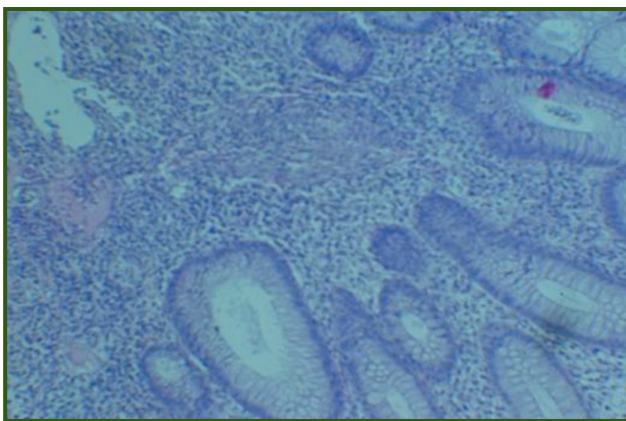


Рисунок 1 — Множинні крипт-абсцеси слизової оболонки товстої кишки. Забарвлення гематоксилін-еозином, × 400

Статистична обробка результатів здійснювалась з використанням пакета програм «Statistica». Статистично значущою різниця вважалася при $p < 0,05$.

Власні дослідження

Нами були проаналізовані особливості гістологічної картини біоптатів слизової оболонки товстої кишки за окремими морфологічними показниками запалення залежно від ступеня захворювання.

При гістологічному дослідженні біоптатів у всіх пацієнтів з легкою формою НВК поряд з дуже помірною запальною інфільтрацією відзначалося сплюснення поверхні епітелію зі згладженістю кордонів між іншими клітинами, вкорочення глибини крипт — атрофічні зміни, які прогресували зі зростанням тяжкості НВК. Так, при перебігу НВК середньої тяжкості атрофія відмічалась у 23,1 % (9) пацієнтів, поширеність її при тяжкій формі була в 1,7 раза більшою та становила 40 % (2 хворі).

Накопичення клітин запального міжепітеліального інфільтрату в стінках крипт з наступним виходом їх у просвіт крипт (через часткову деструкцію епітелію) призводить до утворення крипт-абсцесів. Наявність крипт-абсцесів є однією з ознак активності виразкового коліту (рис. 1). Поява крипт-абсцесів свідчить про можливий початок формування ерозій і може трактуватись як помірна активність запалення, а ерозії розглядаються як прояв його вираженої активності.

При легкій формі НВК у 7 пацієнтів (63,6 %) конфігурація крипт була незміненою і лише у 4 (36,4 %) випадках відмічалось збільшення кількості келихоподібних клітин, розгалуження крипт, одиничні (або відсутні) келихоподібні клітини в поверхневому епітелії, набряк власної пластинки. Множинні крипт-абсцеси відмічались у 5 випадках (45,4 %).

При середньому ступені НВК лише в 17,9 %, тобто у 7 пацієнтів з 39, відмічалась деформація крипт. При цьому поодинокі крипт-абсцеси були виявлені у 15 (38,5 %) випадках, множинні — у 4 (10,3 %). Морфологічне дослідження виявило велику частоту ерозій при підвищенні щільності інфільтрату ($p < 005$) та атрофію ($p < 0,01$) в групі хворих, у яких у слизовій оболонці було встановлено підвищення щільності інфільтрату.

У більшості частини пацієнтів з середнім ступенем НВК (26 пацієнтів, або 66,7 %) цілісність епітелію була незмінена, у 8 випадках (20,5 %) будова епітелію була порушена і у 5 випадках (12,8 %) відмічались ерозії. Характерним є те, що при порушенні цілісності епітелію під ним та у власній пластинці відбувалось накопичення еозинофілів, нейтрофілів, плазматичних клітин (табл. 1).

Перебіг тяжкої форми НВК характеризувався як порушення цілісності епітелію та ерозіями — у 40 % випадків (2 пацієнти), так і наявністю крипт-абсцесів. Зміни конфігурації крипт виявлялись у 2 пацієнтів (40 %).

За морфологічною характеристикою дифузне запалення у пацієнтів з НВК було зафіксовано в 41 випадку (74,5 %), вогнищеве, відповідно, в 14 випадках (25,5 %).

При всіх формах НВК спостерігалась інфільтрація власного шару слизової оболонки, більша частина інфільтрату складалась з нейтрофілів та еозинофілів, які при тяжкому та середньої тяжкості перебігу НВК визначались у більшій кількості, ніж при легкій формі (рис. 2).

При легкій формі НВК інфільтрація була представлена в основному мононуклеарами (100 %) та нейтрофілами (81,8 %), у меншій кількості зустрічались еозинофіли (45,4 %) (табл. 2).

При середньому ступені тяжкості перебігу НВК мононуклеари були виявлені у 22 (56,4 %) хворих, нейтрофіли — у 23 (59,0 %). Привертає увагу той факт, що при перебігу НВК середньої тяжкості визначалась максимальна інфільтрація епітелію еозинофілами — у 26 (66,7 %) пацієнтів, що визначає активність запалення. При тяжкому ступені НВК кількість еозинофільних гранулоцитів в інфільтраті власної пластинки була значно більшою: (472,3 ± 12,95) проти (441,0 ± 4,40) при формі середньої тяжкості та (432,1 ± 2,27) при легкій,

Таблиця 1 — Частота виявлення морфологічних змін слизової оболонки товстої кишки у хворих на НВК залежно від форми тяжкості захворювання, n (%)

Морфологічні ознаки	Легка форма (n = 11)	Середньої тяжкості (n = 39)	Тяжка форма (n = 5)
Стан епітелію:			
— без змін	7 (63,6)	26 (66,7)	1 (20)
— порушення цілісності	4 (36,4)	8 (20,5)	2 (40)
— ерозії	0	5 (12,8)	2 (40)
Порушення архітекτονіки крипт:			
— порушена	4 (36,4)	7 (17,9)	2 (40)
— збережена	7 (63,6)	32 (82,1)	3 (60)
Атрофія:			
— наявна	10 (90,9)	9 (23,1)	2 (40)
— відсутня	1 (9,1)	30 (76,9)	3 (60)
Крипт-абсцеси:			
— поодинокі	3 (27,3)	15 (38,5)	2 (40)
— множинні	3 (27,3)	4 (10,3)	2 (40)
— відсутні	5 (45,4)	20 (51,2)	1 (20)
Набряк:			
— наявний	4 (36,4)	25 (64,1)	0
— відсутній	7 (63,6)	14 (35,9)	5 (100)

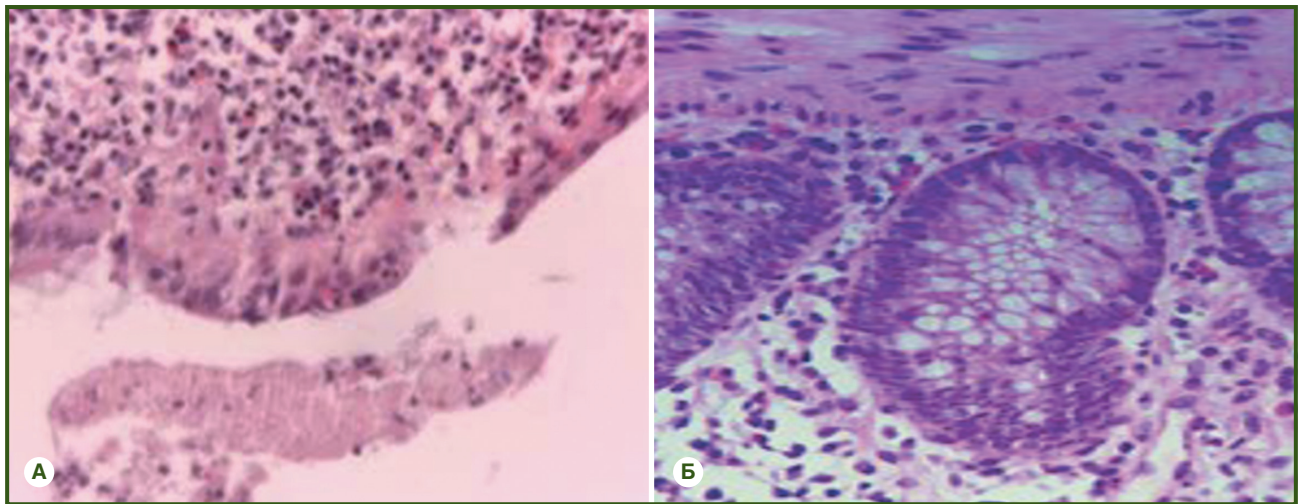


Рисунок 2 — А) помірна (середньої тяжкості) форма НВК із запаленням та інфільтрацією; Б) підвищена щільність клітинного інфільтрату з еозинофілами. Забарвлення гематоксилін-еозином, × 400

Таблиця 2 — Склад запального інфільтрату власної пластинки при різних формах НВК

Склад інфільтрату, на 1 мм ² строми	Легка форма	Середньої тяжкості	Тяжка форма
Мононуклеари	232,40 ± 22,83	203,10 ± 7,28	207,30 ± 4,54
Нейтрофіли	176,00 ± 8,22	149,60 ± 3,81	166,30 ± 11,75
Еозинофіли	432,10 ± 2,27	441,00 ± 4,40	472,30 ± 12,95

що свідчить про більш виражений характер запалення. При цьому у пацієнтів з такою формою захворювання епітеліальний шар був більш цілісним, що підтверджувалось його висотою — $(51,5 \pm 2,81)$ мкм.

Інфільтрація епітеліального пласта слизової оболонки товстої кишки мононуклеарами та нейтрофільними гранулоцитами відображає високий ступінь пошкодження епітеліального шару слизової оболонки.

Еозинофільні лейкоцити беруть участь у процесах репарації слизової оболонки у хворих з НВК, тому їх кількість може збільшуватися навіть у хворих з легкою формою НВК [2, 3].

Базальний плазмоцитоз, коли значну частину становлять еозинофіли, можна вважати показником ранньої діагностики ХЗЗК. Крім того, відомо, що білок TGF- β 1, що вивільняється з гранул еозинофілів, сприяє розвитку фібротичних змін [5]. Також було відмічено позитивний кореляційний зв'язок між кількістю еозинофілів та наявністю ерозій і крипт-абсцесів ($p < 0,05$).

Таким чином, у всіх пацієнтів є характерна для виразкового коліту поліморфна гістологічна картина, що характеризує різну вираженість запального процесу. Однак у хворих з різними формами перебігу захворювання виявлено різні діагностичні ознаки НВК, повний комплекс яких визначено у 84,5 % випадків.

Складнощі з оцінкою кількості еозинофілів були пов'язані з тим, що критерії їх підвищення на сьогодні чітко не визначені.

Добре відомо, що при ХЗЗК відзначається підвищення вмісту еозинофілів у клітинному інфільтраті, ця ознака може мати допоміжне діагностичне значення [1, 20].

Важливо відмітити, що клітинна щільність інфільтрату при тяжкій формі була вищою порівняно з легким та середньої тяжкості ступенем хвороби та пов'язана з підвищеним виходом формених елементів крові у периваскулярний простір. Привертає увагу те, що окремі структурні порушення (зменшення кількості бокалоподібних клітин, зникнення залоз) зустрічаються у поєднанні із запальним інфільтратом власної пластинки.

З клініко-морфологічної точки зору, для об'єктивного оцінювання стану слизової оболонки найбільш інформативними є морфометричні параметри, які характеризують перебіг запального процесу, морфофункціональний стан при різних формах перебігу НВК (табл. 3). Пацієнти із середньою тяжкістю перебігу НВК за морфометричними показниками мали найбільші значення глибини крипт, висоти епітелію крипт та кількості келихоподібних клітин. Висота епітелію крипт мала прямий кореляційний зв'язок з кількістю келихоподібних клітин ($r = 0,30$; $p < 0,05$).

У пацієнтів з тяжким ступенем НВК атрофія крипт супроводжувалась зменшенням кількості келихоподібних клітин в епітелії крипт (табл. 3). Кількість келихоподібних клітин в біоптатах хворих з

Таблиця 3 — Морфометричні показники слизової оболонки товстої кишки у пацієнтів з НВК при різних формах тяжкості

Показник	Форми НВК		
	легка	середньої тяжкості	тяжка
Глибина крипт, мкм	$447,50 \pm 21,11$	$452,60 \pm 8,12$	$426,10 \pm 22,37$
Висота епітелію крипт, мкм	$38,30 \pm 1,49$	$42,30 \pm 0,33$	$36,00 \pm 2,17$
Висота поверхневого епітелію, мкм	$44,60 \pm 2,35$	$45,70 \pm 2,32$	$51,50 \pm 2,81$
Кількість келихоподібних клітин епітелію крипт (на 100 клітин)	$20,50 \pm 2,05$	$26,60 \pm 1,43$	$10,50 \pm 1,04$

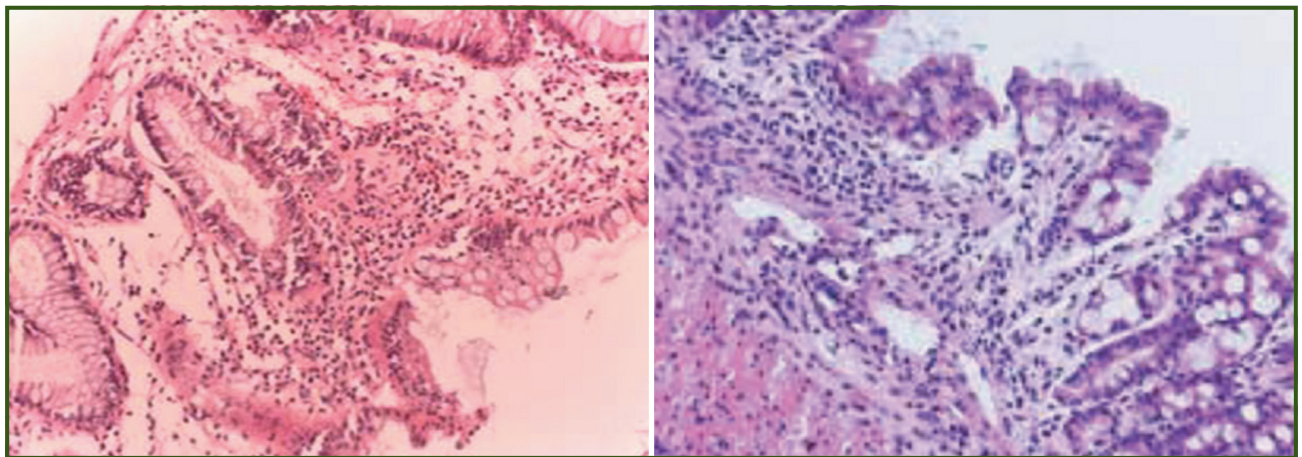


Рисунок 3 — Слизова оболонка товстої кишки при НВК з вираженим запаленням, запальною інфільтрацією та набряком. Забарвлення гематоксилін-еозин, $\times 400$

різним ступенем тяжкості НВК була неоднаковою. Секрет, що продукують клітини цього типу, бере участь у захисті слизової оболонки кишечника та є важливим показником тяжкості перебігу НВК. Розміри клітин цього типу були дещо меншими, що, ймовірно, можна пояснити посиленням синтезом мукоїдів у просвіт крипт.

При легкій формі набряк виявлений у 4 випадках (36,6 %), фібротичні зміни — у 3 пацієнтів (27,3 %). Наявність фібротичних змін може свідчити про відповідь організму на пошкодження епітелію клітин кишечника. У свою чергу, фібробласти перетворюються на міофібробласти. У відповідь на пошкодження фібробласти мігрують у вогнище пошкодження та реорганізують позаклітинний матрикс, справляючи механічний тиск на нього. Зміни внутрішньоклітинного скорочувального апарату в міофібробластах безпосередньо передаються до позаклітинного матриксу та сприяють загоєнню пошкодження [7].

Набряк власної пластинки у хворих із середньою формою НВК відмічався у 10 випадках (25,6 %), фібротичні зміни — у 5 випадках (12,8 %).

У 80 % пацієнтів з тяжкою формою були виявлені крововиливи у власній пластинці з інфільтрацією епітелію плазматичними клітинами, спостерігався периваскулярний набряк, а в 40 % випадків зустрічався фіброз міжклітинної речовини сполучної тканини (рис. 3).

Крім того, наявність клінічних показників фіброзу може свідчити про запальні захворювання кишечника [6]. Це може навести на думку, що за наявності фібротичних змін при НВК можуть виникати стриктури (1–11,2 %) товстої кишки [7].

Виражена клітинна інфільтрація свідчить про хронічне запалення, активізацію імунної відповіді у власній пластинці за рахунок антитоксичної та мікрофагоцитуючої дії еозинофілів та нейтрофілів.

Важливо відзначити, що клітинна щільність власної пластинки слизової оболонки при рецидивному перебігу в основі крипт була вищою за таку під покривним епітелієм, що пов'язано з виходом формених елементів крові в периваскулярний простір.

У цілому у хворих з НВК залежно від тяжкості перебігу констатувались зміни в слизовій оболонці товстої кишки, які відповідали гістологічній активності. Мікроскопічна картина визначалась тяжкістю перебігу процесу. Про тяжкість запального процесу свідчила щільність інфільтративних змін, клітинний склад інфільтрату, наявність крипт-абсцесів та їх кількість.

Проведені дослідження виявили, що найбільші морфометричні зміни спостерігаються в групі хворих на НВК із середнім ступенем тяжкості. Вираженість запальної інфільтрації напряму корелювала з товщиною слизової оболонки ($r = 0,27$; $p < 0,05$) та ступенем гістологічної активності ($r = 43$; $p < 0,01$).

Отже, під час дослідження нами виявлено, що підвищений рівень еозинофілів вказує на активацію запального процесу, особливо в групі з тяжким ступенем НВК. Так, підвищення еозинофілів та нейтрофілів

мало позитивний кореляційний зв'язок з наявністю ерозій ($r = 0,29$; $p < 0,05$) та поодиноких крипт-абсцесів ($r = 0,34$; $p < 0,01$).

Найбільший рівень нейтрофілів та мононуклеарів був у групі пацієнтів з легким ступенем НВК. Вочевидь, підвищення рівня нейтрофілів відображає активність запалення слизової оболонки і може бути предиктором загострення НВК. Одночасно з цим виявлявся позитивний кореляційний зв'язок між рівнем мононуклеарів та наявністю атрофічних змін ($r = 0,32$; $p < 0,05$).

Потрібно відмітити, що окремі виявлені зміни мають вогнищевий характер та виявляються лише в одному з декількох біоптатів.

Отримані дані дають можливість вибрати довготривалу тактику спостереження пацієнтів з різними формами НВК.

Висновки

1. Морфологічні та морфометричні зміни при запальних захворюваннях кишечника мають відмінності залежно від ступеня тяжкості захворювання, що є важливим діагностичним критерієм.

2. При легкій формі перебігу захворювання морфологічна картина є типовою для НВК. При цьому гістологічні показники вказують на мінімальну запальну активність слизової оболонки, а морфометричні дані не мають суттєвих змін.

3. Середній ступінь тяжкості виразкового коліту має специфічні морфологічні характеристики у вигляді помірних атрофічних змін, наявності крипт-абсцесів, набряку власної пластинки слизової оболонки. При цьому збільшена активність еозинофільних лейкоцитів свідчить про формування активного запального процесу в глибоких шарах слизової оболонки.

4. При тяжкому перебігу, на відміну від легкого та середнього ступеня тяжкості, спостерігаються суттєві зміни в морфологічних показниках (наявність ерозій, крипт-абсцесів, атрофії та деформації крипт). Одночасно з цим морфометричні значення також мають відмінності у вигляді зменшення глибини крипт, висоти епітелію крипт, кількості келихоподібних клітин з одночасним збільшенням висоти поверхневого епітелію, що підтверджує глибокі атрофічні зміни слизової оболонки.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України».

Внесок авторів у роботу над статтею. *Гайдар Ю.А.* — проведення морфологічних досліджень, інтерпретація отриманих результатів; *Стойкевич М.В.* — збір клінічних даних, редагування тексту; *Милостива Д.Ф.* — концепція та дизайн дослідження, збір даних та проведення досліджень, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання статті; *Тарасова Т.С.* — збір клінічних даних.

References

1. Click B, Anderson AM, Koutroubakis IE, et al. Peripheral Eosinophilia in Patients With Inflammatory Bowel Disease Defines an Aggressive Disease Phenotype. *Am J Gastroenterol.* 2017 Dec;112(12):1849-1858. doi:10.1038/ajg.2017.402.
2. Gordon IO, Agrawal N, Willis E, et al. Fibrosis in ulcerative colitis is directly linked to severity and chronicity of mucosal inflammation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Apr;47(7):922-939. doi:10.1111/apt.14526.
3. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017 Feb;152(2):313-321.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.10.020.
4. González-Castro AM, Martínez C, Salvo-Romero E, et al. Mucosal pathobiology and molecular signature of epithelial barrier dysfunction in the small intestine in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jan;32(1):53-63. doi:10.1111/jgh.13417.
5. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(8):40. doi:10.1007/s11894-019-0705-6.
6. Dmochowska N, Wardill HR, Hughes PA. Advances in imaging specific mediators of inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci.* 2018 Aug 21;19(9):2471. doi:10.3390/ijms19092471.
7. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017 Dec 23;390(10114):2769-2778. doi:10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
8. Yalchin M, Baker AM, Graham TA, Hart A. Predicting colorectal cancer occurrence in IBD. *Cancers (Basel).* 2021 Jun 10;13(12):2908. doi:10.3390/cancers13122908.
9. Lampinen M, Fredricsson A, Vessby J, et al. Downregulated eosinophil activity in ulcerative colitis with concomitant primary sclerosing cholangitis. *J Leukoc Biol.* 2018 Jul;104(1):173-183. doi:10.1002/JLB.3MA0517-175R.
10. Choi EK, Appelman HD. Chronic colitis in biopsy samples: is it inflammatory bowel disease or something else? *Surg Pathol Clin.* 2017 Dec;10(4):841-861. doi:10.1016/j.path.2017.07.005.
11. Alpert L, Yassan L, Poon R, et al. Targeted mutational analysis of inflammatory bowel disease-associated colorectal cancers. *Hum Pathol.* 2019 Jul;89:44-50. doi:10.1016/j.humpath.2019.04.013.
12. Amcoff K, Cao Y, Zhulina Y, Lampinen M, Halfvarson J, Carlsson M. Prognostic significance of faecal eosinophil granule proteins in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2019 Oct;54(10):1237-1244. doi:10.1080/00365521.2019.1670251.
13. Mao R, Rimola J, Chen MH, Rieder F. Intestinal fibrosis: The Achilles heel of inflammatory bowel diseases? *J Dig Dis.* 2020 Jun;21(6):306-307. doi:10.1111/1751-2980.12876.
14. Sairenji T, Collins KL, Evans DV. An update on inflammatory bowel disease. *Prim Care.* 2017 Dec;44(4):673-692. doi:10.1016/j.pop.2017.07.010.
15. Henriksen M, Høivik ML, Jelsness-Jørgensen LP, Moum B; IBSEN Study Group. Irritable bowel-like symptoms in ulcerative colitis are as common in patients in deep remission as in inflammation: results from a population-based study [the IBSEN Study]. *J Crohns Colitis.* 2018 Mar 28;12(4):389-393. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx152.
16. Hu X, Deng Q, Ma L, et al. Meningeal lymphatic vessels regulate brain tumor drainage and immunity. *Cell Res.* 2020 Mar;30(3):229-243. doi:10.1038/s41422-020-0287-8.
17. Filippone RT, Sahakian L, Apostolopoulos V, Nurgali K. Eosinophils in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019 Jun 18;25(7):1140-1151. doi:10.1093/ibd/izz024.
18. Ocansey DKW, Zhang L, Wang Y, et al. Exosome-mediated effects and applications in inflammatory bowel disease. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2020 Oct;95(5):1287-1307. doi:10.1111/brv.12608.
19. Jacobs I, Ceulemans M, Wauters L, et al. Role of eosinophils in intestinal inflammation and fibrosis in inflammatory bowel disease: an overlooked villain? *Front Immunol.* 2021 Oct 19;12:754413. doi:10.3389/fimmu.2021.754413.
20. Snisarevsky PP. Modern morphological diagnostics of ulcerative colitis and irritable bowel syndrome: histological, histochemical and immunohistochemical criteria. *Wiad Lek.* 2021;74(3):381-387. doi:10.36740/WLek202103101.
21. Mosli MH, Parker CE, Nelson SA, et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 25;5(5):CD011256. doi:10.1002/14651858.CD011256.pub2.
22. Wang Z, Adachi S, Kong L, et al. Role of eosinophils in a murine model of inflammatory bowel disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019 Mar 26;511(1):99-104. doi:10.1016/j.bbrc.2019.02.056.
23. Ocansey DKW, Pei B, Xu X, Zhang L, Olovo CV, Mao F. Cellular and molecular mediators of lymphangiogenesis in inflammatory bowel disease. *J Transl Med.* 2021 Jun 10;19(1):254. doi:10.1186/s12967-021-02922-2.
24. Misselwitz B, Juillerat P, Sulz MC, Siegmund B, Brand S; Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. Emerging Treatment Options in Inflammatory Bowel Disease: Janus Kinases, Stem Cells, and More. *Digestion.* 2020;101(Suppl 1):69-82. doi:10.1159/000507782.
25. Sammarco G, Varricchi G, Ferraro V, et al. Mast cells, angiogenesis and lymphangiogenesis in human gastric cancer. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 29;20(9):2106. doi:10.3390/ijms20092106.

Отримано/Received 04.05.2022

Рецензовано/Revised 11.05.2022

Прийнято до друку/Accepted 16.05.2022 ■

Information about authors

M.V. Stoikevich, PhD, Head of the Department of intestinal diseases, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; e-mail: stoykevich.marina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6111-7267>

Yu.A. Gaydar, PhD, Manager the pathomorphology of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; e-mail: yuriigaidar14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8284-0908>

D.F. Mylostyva, PhD, Senior Researcher the pathomorphology of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; e-mail: mylostivad@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3609-776x>

T.S. Tarasova, post-graduate student, Department of intestinal diseases, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: ts.tarasova81@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6444-6253>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work is performed in accordance with the research plan of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

Contribution of authors. Gaydar Yu.A. — collection and conduct of morphological tests, analysis of the results; Stoikevich M.V. — collection of clinical data, text editing; Mylostyva D.F. — concept and design of research, collection and conduct of tests, statistical processing and analysis of the results, writing an article; Tarasova T.S. — collection of clinical data.

Yu.A. Gaydar, M.V. Stoikevich, D.F. Mylostyva, T.S. Tarasova

State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Morphological features of the intestinal mucosa in ulcerative colitis in various forms of the disease

Abstract. Background. Chronic inflammatory bowel disease (CIBD) is one of the most complex nosological groups in gastroenterology, due to the constant increase in their prevalence, shifting the onset to an earlier age, increasing the frequency of severe complicated forms. The most common representative of CIBD is nonspecific ulcerative colitis (UC). At the heart of UC is a diffuse ulcerative-inflammatory lesion of the colon. The leading role in the diagnosis of UC belongs to the comparison of the results of endoscopic and morphological methods of research. The morphological method of colonobioscopy examination in UC is the gold standard of diagnosis and makes it possible to determine the signs of disease activity even in endoscopic remission. In contrast to descriptive histology, pathological anatomy, quantitative morphology complements and clarifies the data of studies conducted by conventional morphological methods from the standpoint of generalized approaches. The purpose of quantitative morphology is the maximum objectification of the study of qualitative and quantitative manifestations of pathological processes, nosological units, their pathogenesis, morphogenesis, as well as the exclusion of measurement errors and, as far as possible, the subjectivity of the researcher. The purpose of the study: to conduct a comparative histological examination of biopsies of the mucous membrane of the colon in patients with UC of different severity of the disease. **Materials and methods.** Histological examination of intestinal biopsy specimens was performed in 55 patients with ulcerative colitis. Patients were divided according to the severity of the disease. Group I (n = 11) — mild form, group II (n = 39) — moderate form and group III (n = 5) — patients with severe UC. **Results.** In 63.6 % with a mild severity of UC edema was not observed, the condition of the epithelium was

unchanged, the architecture is not disturbed. Crypt abscesses were detected in 54.6 % of cases, atrophic changes — in 90.9 %. Inflammatory infiltrate consisted mainly of neutrophils ((176.0 ± 8.22) per 1 mm^2 stroma) and mononuclear cells ((232.4 ± 22.83) per 1 mm^2 stroma), which indicates the activation of regenerative functions of the mucous membrane. From morphometric measurements the highest indicator was the height of the crypt epithelium (38.3 ± 1.49 μm). With an moderate degree of UC in 33.3 % of cases there was a violation of the integrity of the epithelium, atrophic changes were diagnosed in 23.1 % of cases, violations of crypt architecture — in 17.9 %, the presence of crypt abscesses — 48.8 %, edema — 64.1 %. Morphometric measurement of intestinal mucosal biopsies with moderate severity of UC showed the highest crypt depth (452.6 ± 8.12 μm), crypt epithelial height (42.3 ± 0.33 μm) and the number of goblet cells (26.6 ± 1.43). The height of the crypt epithelium was positively correlated with the number of goblet cells ($r = 0.30$; $p < 0.05$). Erosions, general epithelial disorders, crypt abscesses, and atrophic changes were observed in the majority of patients with severe UC in 40 %. In severe UC, the smallest crypt depth (426.1 ± 22.37 μm), crypt epithelial height (36.0 ± 2.57 μm), the number of goblet cells (10.5 ± 1.04) and the largest epithelial thickness were observed (51.5 ± 2.81 μm). **Conclusions.** The presence of crypt abscesses was mainly observed in the group of mild and moderate forms of the disease. Mucosal edema was more common in the group with moderate severity disease. Increased numbers of eosinophils and neutrophils were observed in the group with severity disease.

Keywords: ulcerative colitis; morphological examination; morphometry