






УДК 611.3:616-002.616-002-008.953-091:616-018

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.4.2023.572>

Стойкевич М.В. , Гайдар Ю.А. , Милостива Д.Ф. , Тарасова Т.С. , Петішко О.П. 
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Зв'язок морфологічних проявів з клініко-гематологічними показниками та лімфоцитарними індексами при виразковому коліті

For citation: Gastroenterologia. 2023;57(4):219-226. doi: 10.22141/2308-2097.57.4.2023.572

Резюме. Актуальність. Метою дослідження було виявити кореляційні паралелі між морфологічними проявами та клініко-гематологічними показниками і лімфоцитарними індексами у пацієнтів з виразковим колітом (ВК). **Матеріали та методи.** Обстежено 90 пацієнтів з ВК. Морфологічно визначали ступінь ураження слизової оболонки (СО) кишечника, наявність крипт-абсцесів, атрофічних змін, зміни архітекtonіки крипт; морфометричним шляхом визначали кількість клітин запального інфільтрату, лінійні виміри СО. Показники крові визначали у пацієнтів, які перебували на лікуванні у стаціонарному відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Тяжкість захворювання оцінювалась за індексом Мейо. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 10.0. **Результати.** У пацієнтів з ВК було виявлено гістологічні зміни СО кишечника, які відповідають картині ВК. Активність захворювання визначалась за наявністю в запальному інфільтраті СО підвищеної кількості клітин запалення — нейтрофілів ($212,20 \pm 20,93$ на 1 мм^2 строми), лімфоцитів ($2922,80 \pm 76,63$ на 1 мм^2 строми), еозинофілів ($332,50 \pm 17,24$ на 1 мм^2 строми), макрофагів ($369,70 \pm 16,21$ на 1 мм^2 строми). Також відмічались множинні крипт-абсцеси, деформація епітелію СО у вигляді ерозій та виразок. Клінічні показники крові також підтверджували загострення захворювання (анемічний стан, підвищення маркерів запалення). Збільшення глибини крипт корелювало з таким морфометричним показником, як товщина СО ($r = 0,46$; $p < 0,01$). Водночас були визначені кореляційні зв'язки між товщиною СО та висотою поверхневого епітелію ($r = 0,35$; $p < 0,01$). Відмічався зв'язок між морфологічними та клініко-гематологічними показниками ВК: товщиною СО та ШОЕ ($r = 0,38$; $p < 0,01$), паличкоядерними лейкоцитами ($r = 0,37$; $p < 0,01$) та нейтрофілами крові ($r = 0,21$; $p < 0,05$). Індекс Мейо, як показник тяжкості захворювання, корелював з висотою епітелію ($r = 0,37$; $p < 0,05$), нейтрофілами ($r = 0,49$; $p < 0,01$) та базофілами ($r = 0,28$; $p < 0,05$) СО кишечника; тканинним індексом Н/Л ($r = 0,50$; $p < 0,01$). **Висновки.** Встановлені кореляційні паралелі, які підтверджують наше припущення щодо зв'язку морфологічних проявів з клініко-гематологічними показниками ВК. Індeksi Т/Л та Н/Л, як тканинні, так і у крові, можна використовувати як маркер активності запальних процесів при ВК.

Ключові слова: запальні захворювання кишечника; гістологічні зміни слизової оболонки кишечника; гематологічні індекси; лімфоцити; нейтрофіли

Вступ

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) — це спектр хронічних захворювань, що характеризуються рецидивуючими епізодами запалення кишечника. Останніми роками глобальна захворюваність на ЗЗК значно зросла: у 2017 р. у всьому світі було визначено 6,8 мільйона осіб з різними формами ЗЗК, а стандарти-

зована за віком поширеність становила 84,3 (79,2–89,9) випадку на 100 000 населення [1]. ЗЗК клінічно класифікується як хвороба Крона (ХК) або виразковий коліт (ВК) на підставі симптомів, локалізації захворювання та гістопатологічних характеристик. ВК викликає тривале запалення і поверхневе утворення виразок у товстій кишці (ТК), тоді як ХК характеризується трансмураль-



© 2023. 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 Дар'я Федорівна, кандидат сільськогосподарських наук, старший науковий співробітник лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: mylostivad@i.ua; tel.: +380(97)2460639

For correspondence: Daria Milostiva, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Pathomorphology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: mylostivad@i.ua; phone: +380(97)2460639

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

ним запаленням, яке часто пов'язане з утворенням гранульом, і може локалізуватися в будь-якому відділі шлунково-кишкового тракту (ШКТ) — від ротової порожнини до анального отвору [2].

Клінічно ВК часто проявляється не тільки симптомами з боку ШКТ, але й ускладненнями із залученням інших систем та органів, що може істотно впливати на перебіг та прогноз захворювання [3]. ВК дедалі частіше діагностують у ранньому віці. Пацієнти з ВК вимушені отримувати регулярну терапію, стикатися з частими госпіталізаціями у зв'язку із загостреннями захворювання, а нерідко і з хірургічним втручанням, що може суттєво вплинути на якість життя. Часто захворювання викликає неможливість повноцінного трудового життя та інші обмеження. Тому проблема ВК стала серйозним завданням для охорони здоров'я [4].

ВК найчастіше пов'язують як із генетичними факторами, так і з факторами навколишнього середовища, зміною мікробіоти, загостренням вродженого та адаптивного імунітету та дисфункцією епітеліального кишкового бар'єра [5]. Кишковий вроджений імунітет реалізується нейтрофілами, моноцитами, макрофагами, а також вродженими лімфоїдними клітинами, що характеризуються здатністю викликати швидку та неспецифічну реакцію як відповідь першої лінії.

Діагностика ВК заснована на тісній кореляції між морфологічними змінами, клінічними особливостями, ендоскопічною картиною, результатами візуальних методів діагностики та лабораторними даними. Тобто діагноз ВК не може бути встановлений лише на підставі результатів клінічного дослідження та потребує розширеного діагностично-гістологічного підходу [6–8]. Морфологічне оцінювання біоптатів дозволяє кількісно визначити міру мікроскопічної активності захворювання [9, 10], а клінічні дані доповнюють загальну картину.

Оцінка активності захворювання може допомогти в оптимізації ведення пацієнтів з ВК. Специфічні додаткові запальні біомаркери відіграють ключову роль майже на кожному етапі лікування ЗЗК, оскільки їх можна використовувати для диференціювання активності захворювання та прогнозування клінічних результатів. Методи стимуляції імунної ланки організму є базовими при лікуванні низки імуноопосередкованих запальних захворювань, включно із ЗЗК. Більшість з них потребують скринінгового аналізу крові перед лікуванням і регулярного моніторингу крові під час лікування [11].

Окремі гематологічні індекси є індикаторами запалення [12]. Нещодавно було показано, що ширина розподілу еритроцитів (RDW), яка відображає варіабельність розміру циркулюючих еритроцитів, пов'язана з хронічним запаленням. У свою чергу, хронічне запалення є ключовим фактором, що визначає прогресування захворювання. Іншими запальними маркерами, отриманими за допомогою звичайного аналізу крові, є співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів (NLR) і співвідношення кількості тромбоцитів/лімфоцитів (PLR) [13]. Наприклад, нейтрофільно-лімфоцитарне (Н/Л) та тромбоцитарно-лімфоцитарне (Т/Л) співвідношення є широкодоступними біомаркерами через простоту їх розрахунку за результатами клінічного аналізу крові.

Цінність їх як запальних маркерів заснована на збільшенні рівня циркулюючих у крові нейтрофілів і тромбоцитів та зниженні рівня лімфоцитів, що призводить до стану імуносупресії як одного з ключових аспектів розвитку інфекційних ускладнень. Окремі дослідження показали, що підвищення індексів Т/Л та Н/Л вказує на ризик рецидиву при ЗЗК [2]. Нещодавні дослідження W. Feng та C.R. Lindholm зазначають, що Н/Л значно збільшується у пацієнтів з активним ВК [14, 15]. У зв'язку з цим гематологічні параметри у звичайному аналізі крові можуть використовуватись як маркер для відображення пов'язаного із запаленням прогресування захворювання [13].

Однак даних про відповідність морфологічних проявів ЗЗК та окремих клінічних маркерів запалення, зокрема індексів Т/Л та Н/Т, не так багато. Тому **метою досліджень** було виявити кореляційні паралелі між морфологічними проявами та клінічно-гематологічними показниками і лімфоцитарними індексами у пацієнтів з ВК.

Матеріали та методи

Було обстежено 90 пацієнтів з ВК, що перебували в стаціонарі Інституту гастроентерології НАМН України. Діагноз встановлювався на основі ендоскопічних досліджень ТК, які проводили всім пацієнтам за загальноприйнятими методиками з використанням діагностичного обладнання Olympus EVIS EXERA III (Японія). Тяжкість захворювання оцінювалась за індексом Мейо.

Морфологічні та морфометричні дослідження проводили в лабораторії патоморфології Інституту гастроентерології НАМН України. 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 СО зрізи колонобіоптатів товщиною 5–7 мкм, які нарізали за допомогою ротаційного мікротома РМ60-ЕКА, забарвлювались за стандартною методикою гематоксилін-еозином.

Для морфометричного дослідження біопсійні препарати фотографувалися за допомогою світлового мікроскопа XSZ-21 (Micro Med, Україна), лінійні вимірювання проводилися за допомогою комп'ютерної програми ImageJ 1.45S (National Institutes of Health, США). Морфометричні дослідження гістологічних препаратів включали: вимірювання глибини крипт (мкм), висоти поверхневого епітелію (мкм), висоти епітелію крипт (мкм), кількості келихоподібних клітин епітелію крипт на 100 клітин, щільності клітинного інфільтрату, кількості еозинофільних і нейтрофільних лейкоцитів, лімфоцитів, моноцитів, фібробластів та базофілів (на 1 мм² стромы) у запальному інфільтраті. За норму брали незмінену гістологічну структуру СО ТК.

Матеріалом для дослідження клінічних показників служила венозна кров, яку забирали з ліктьової вени вранці натщесерце. 3 мл цільної крові наливали в пробірку з етилендіамінтетраоцтовою кислотою (ЕДТА) для повного аналізу крові. Гематологічні параметри визначали за допомогою автоматичного гематологічного

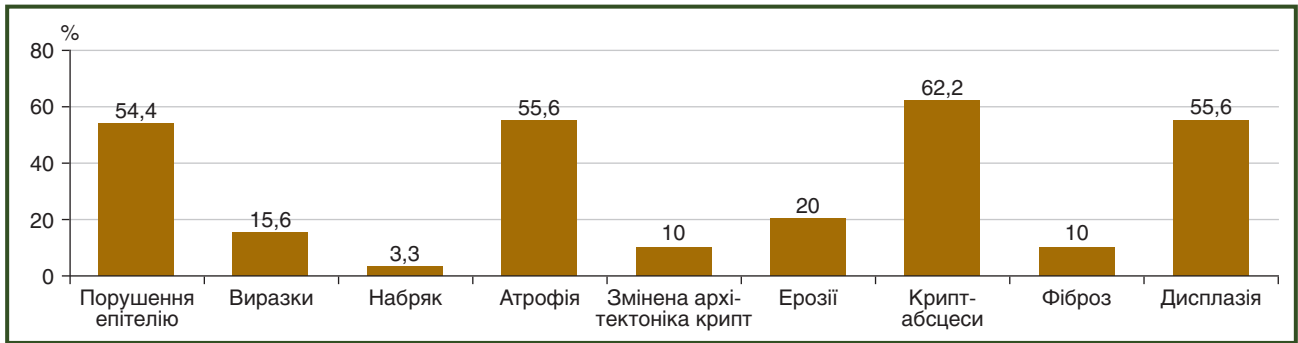


Рисунок 1 — Морфологічні показники зміни слизової оболонки товстого кишечника при виразковому коліті

аналізатора Micro CC-20 Plus, виробник Hight Tehnology (США). Значення індексів Т/Л та Н/Л отримували шляхом поділу абсолютної кількості тромбоцитів та нейтрофілів на абсолютну кількість лімфоцитів. Також значення Н/Л визначали щодо тканинних нейтрофілів та лімфоцитів СО ТК.

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 10.0. Статистичний аналіз отриманих даних включав розрахунок середнього значення показника (М) та помилку визначення середнього (m), а також кількість та частку якісних показників. Порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою непараметричного методу й U-критерію Манна — Уїтні. Для перевірки нормальності вибірок використовували W-критерій Шапіро — Уїлка. Статистичну значущість оцінювали на рівні не нижче ніж 95,0 % (p < 0,05). Взаємозв'язки між показниками оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r).

Результати дослідження

ВК характеризується вираженою гістологічною картиною у вигляді хронічного запалення СО ТК, що призводить до набряку, виразок, ерозій, крововиливів, запального інфільтрату дифузного або вогнищевого характеру. У наших дослідженнях хронічний характер запалення визначався змінами архітектури крипт, щільним базальним лімфоплазмозитозом. Зміни архітектури мають вигляд вкорочених та розгалужених крипт.

У частини пацієнтів СО ТК характеризувалася набряками з вираженою лімфоцитарною, нейтрофільною та еозинофільною інфільтрацією. Атрофічні зміни, які зустрічались в 1,6 раза частіше, ніж фіброз та дисплазія, виявили більше ніж у половини хворих (рис. 1).

Морфометричне дослідження колонобіоптатів доповнює гістологічну картину ВК. Основні морфометричні показники наведені в табл. 1. Збільшення глибини крипт корелювало з таким морфометричним показником, як товщина СО (r = 0,46; p < 0,01). Водночас були визначені кореляційні зв'язки між товщиною СО та висотою поверхневого епітелію (r = 0,35; p < 0,01), що дає можливість визначити ці гістологічні зміни як атрофічний процес.

Запальна інфільтрація СО характеризувалась підвищеною клітинною щільністю інфільтрату, яка підтверджувалась кореляційними зв'язками з лімфоцитами

(r = 0,26; p < 0,05), нейтрофілами (r = 0,53; p < 0,01), макрофагами (r = 0,46; p < 0,01), фібробластами (r = 0,41; p < 0,01).

Скупчення клітин запального інфільтрату міжепітеліально в стінках крипт з подальшим виходом інфільтрату в просвіт крипт у результаті часткової деструкції епітелію призводить до утворення крипт-абсцесів, причому множинні крипт-абсцеси зустрічались в 2,9 раза частіше. Запальний інфільтрат є причиною пошкодження клітин епітелію з утворенням виразок та ерозій, при цьому ерозії зустрічались у 3,5 раза частіше, ніж виразки. Середній рівень інфільтрації зустрічався в 1,4 раза частіше за посиленій. Клітини запального інфільтрату, крім локалізації в основній пластинці, можуть розташовуватися і міжепітеліально, усередині епітелію. У цьому виявляються ушкодження клітин епітелію, поява вакуолю у цитоплазмі, зміни епітелію з утворенням ерозій та виразок (рис. 2).

Еозинофіли є прозапальними лейкоцитами, які в нормі можуть знаходитись у СО органів ШКТ (окрім стравоходу) і впливають на вивільнення нейропептидів, трансформуючого фактора росту β, а також виділення головного базального білка, що інгібує нервову пере-

Таблиця 1 — Морфометричні зміни слизової оболонки товстого кишечника при виразковому коліті

Показник	ВК (n = 90)
Глибина крипт, мкм	427,80 ± 10,64
Ширина крипт, мкм	28,70 ± 0,71
Висота епітелію крипт, мкм	41,60 ± 1,16
Висота поверхневого епітелію, мкм	41,10 ± 1,42
Товщина СО, мкм	418,20 ± 11,78
Клітинна щільність інфільтрату, на 1 мм ² строми	14431,40 ± 483,27
Лімфоцити, на 1 мм ² строми	2922,80 ± 76,63
Нейтрофіли, на 1 мм ² строми	212,20 ± 20,93
Еозинофіли, на 1 мм ² строми	332,50 ± 17,24
Фібробласти, на 1 мм ² строми	2300,80 ± 59,49
Макрофаги, на 1 мм ² строми	369,70 ± 16,21
Базофіли, на 1 мм ² строми	306,10 ± 10,56

дачу шляхом зв'язування з рецепторами M2. Наявність еозинофільних лейкоцитів, поряд з іншими клітинами запалення, у запальному інфільтраті може свідчити про активність захворювання. У наших дослідженнях кількість еозинофілів у СО кишечника при ВК була у 1,6 раза більше за кількість нейтрофілів.

Фібробласти у складі інфільтрату в основному зустрічались біля пошкоджених ділянок епітелію (виразок та ерозій), в основі крипт та біля крипт-абсцесів. При наявності хронічного запалення, загоєнні ран наявність фібробластів є звичайним явищем, оскільки вони продукують екстрацелюлярний матрикс. Макрофаги, як важлива популяція захисних клітин імунної системи кишечника, можуть розрізняти нешкідливі антигени від потенційних патогенів для підтримки бар'єрних функцій СО. Тому у наших дослідженнях кореляційний зв'язок між кількістю тканинних макрофагів та фібробластів ($r = 49$; $p < 0,01$) є закономірним.

У пацієнтів із ВК спостерігалось збільшення активності нейтрофілів СО. Таке збільшення, скоріше за все, пов'язане з вивільненням TNF- α та присутністю ліпо-

полісахаридів — двох факторів, які сприяють активації нейтрофілів. Накопичення нейтрофільних гранулоцитів сприяє зміні структури крипт та утворенню крипт-абсцесів. Цей процес характеризується непропорційною ферментативною реакцією, утворенням прозапальних цитокінів TNF- α та IL-1 β та секрецією нецитокінових запальних молекул α -дефенсинів та кальпротектину, що залучають до запалення моноцити, Т-клітини та більшу кількість нейтрофілів і сприяють патогенезу ЗЗК.

Важливу роль у прогнозуванні та діагностиці ЗЗК поряд з морфологічними показниками відіграє оцінка рівня гематологічних маркерів запалення. Найбільш діагностично доцільним є порівняння окремих співвідношень показників крові з морфологічними маркерами ЗЗК (табл. 2).

Кількість тромбоцитів була пов'язана з рівнем нейтрофілів ($r = 0,20$; $p < 0,05$) та лімфоцитів ($r = 0,28$; $p < 0,01$) крові. Також спостерігалась залежність кількості тромбоцитів від таких морфологічних показників, як висота поверхневого епітелію ($r = 0,25$; $p < 0,01$) та тканинні еозинофіли ($r = 0,22$; $p < 0,05$).

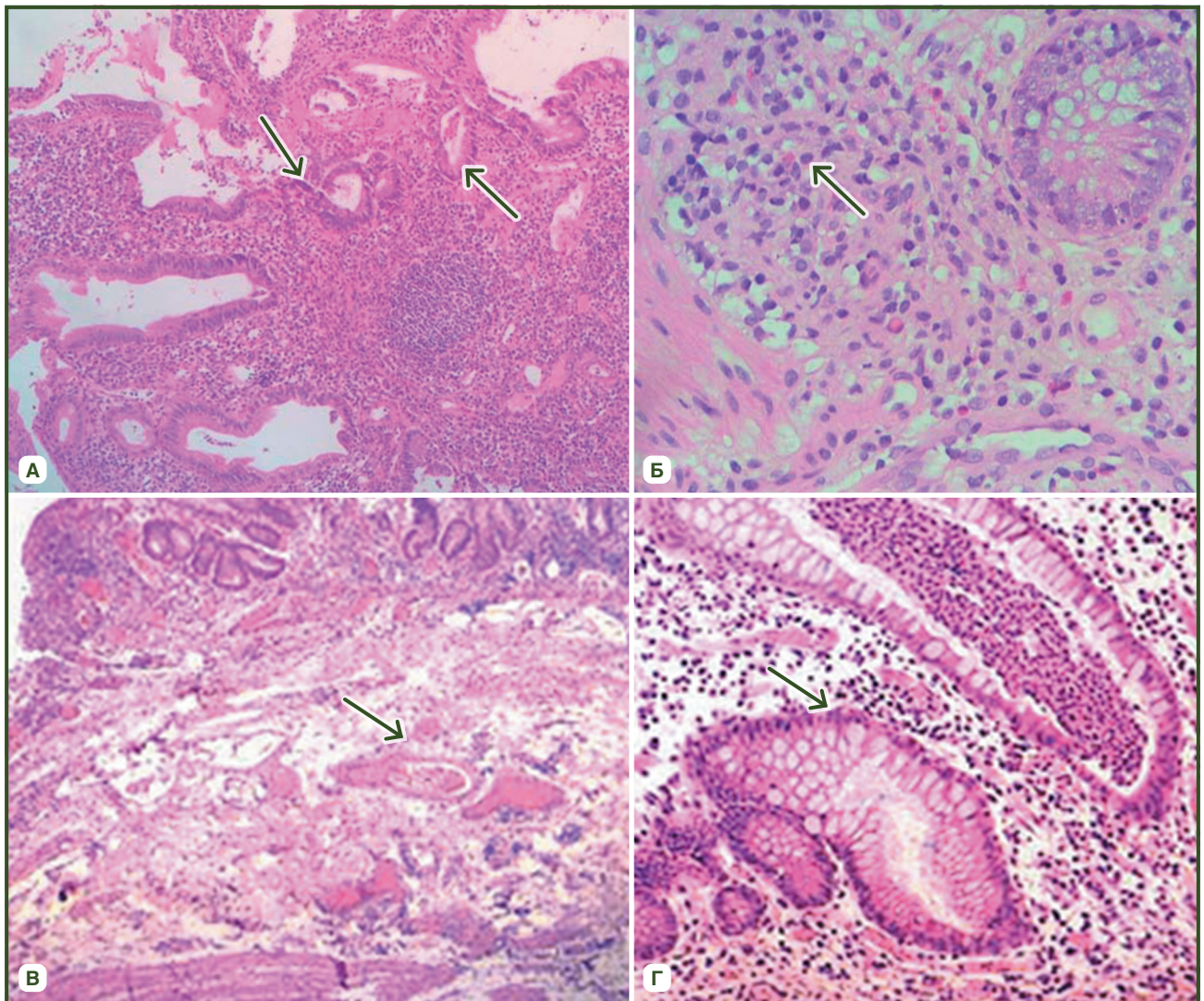


Рисунок 2 — Виразковий коліт: А) структурні порушення крипт ($\times 100$); Б) плазмоцитарна інфільтрація з еозинофілами ($\times 200$); В) дефект слизової оболонки кишечника у вигляді виразок ($\times 100$); Г) крипт-абсцеси ($\times 200$). Забарвлення: гематоксилін-еозин

Таблиця 2 — Кореляційні зв'язки між гематологічними показниками та патоморфологічними змінами слизової оболонки товстого кишечника при виразковому коліті

Морфометричні показники	Гематологічні показники	Коефіцієнт кореляції, r
Висота поверхневого епітелію	ШОЕ	0,219*
	Тромбоцити	0,252
	Еозинофіли	0,219*
	Паличкоядерні лейкоцити	0,206*
Товщина СО	ШОЕ	0,382
	Паличкоядерні лейкоцити	0,367
	Нейтрофіли	0,210*
Загальна клітинна щільність інфільтрату	Т/Л	0,225*
	Моноцити	0,222*
Лімфоцити слизової оболонки кишечника	Гемоглобін	0,212*
	Моноцити	0,252
Нейтрофіли слизової оболонки кишечника	Гемоглобін	0,213*
	Моноцити	0,210*
Еозинофіли слизової оболонки кишечника	Тромбоцити	0,228*
	Моноцити	0,263
Фібробласти слизової оболонки кишечника	Тромбоцити	0,227*
	Моноцити	0,210*
Макрофаги слизової оболонки кишечника	Тромбоцити	0,237*
Базофіли слизової оболонки кишечника	Гемоглобін	0,256

Примітка. * — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей порівняно з гематологічними показниками.

Відмічався кореляційний зв'язок між рівнем гемоглобіну та базофілами СО ($r = 0,26$; $p < 0,01$), нейтрофілами СО ($r = 0,21$; $p < 0,05$) та лімфоцитами ($r = 0,21$; $p < 0,05$). На фоні зниженого рівня гемоглобіну такі кореляції можуть підтверджувати зростання запальних реакцій в організмі.

Підвищення вмісту лейкоцитів крові як одного з біомаркерів запалення характеризувалось прямими кореляційними зв'язками з ШОЕ ($r = 0,23$; $p < 0,05$), лімфоцитами ($r = 0,58$; $p < 0,01$), тромбоцитами ($r = 0,32$; $p < 0,01$), індексом Т/Л крові ($r = 0,23$; $p < 0,05$). Водночас відмічалась негативна кореляція лейкоцитів крові з макрофагами ($r = -0,23$; $p < 0,05$) та фібробластами СО ($r = -0,28$; $p < 0,01$). Для рівня лімфоцитів у СО кишечника було встановлено наявність позитивного кореляційного зв'язку з моноцитами периферичної крові ($r = 0,25$; $p < 0,01$), а для тканинних макрофагів були характерними паралелі з показником Т/Л ($r = 0,24$; $p < 0,05$).

Крім хронічного характеру запалення з лімфоцитарною інфільтрацією, рецидив або активація ВК пов'язані з пошкодженням епітелію, опосередкованим нейтрофілами. Абсцеси крипт та криптити характеризуються інфільтрацією нейтрофілами СО крипт. Ми вважаємо, що інфільтрація СО кишечника з переважанням нейтрофілів при активному захворюванні є відображенням підвищеної кількості нейтрофілів крові ($r = 0,28$; $p < 0,05$).

Індекс Мейо, як показник тяжкості захворювання, корелював з висотою епітелію ($r = 0,37$; $p < 0,05$); нейтрофілами ($r = 0,49$; $p < 0,01$) та базофілами ($r = 0,28$; $p < 0,05$) СО кишечника; тканинним індексом Н/Л ($r = 0,50$; $p < 0,01$).

Результати

Мікроскопічна картина ВК часто представлена поєднанням основних гістологічних характеристик, які можуть бути при інших захворюваннях і лише в одиничних випадках можуть вважатися відмінними особливостями захворювання. Жодна окрема морфологічна ознака не може трактуватись ізольовано для встановлення гістологічного діагнозу ВК. Діагностична точність гістологічних досліджень підвищується, якщо враховуються відразу кілька ознак, аналізуються зміни в межах одного або декількох відділів кишечника, проводиться обов'язкове порівняння виявлених змін із клінічною картиною захворювання.

Клінічний аналіз крові є найдоступнішим і фундаментальним обстеженням, яке вже давно пропонується як необхідний допоміжний засіб діагностики захворювання [32]. У нашому дослідженні у пацієнтів з ВК була виявлена еозинофільна та нейтрофільна інфільтрація СО кишечника, що свідчило про наявність субклінічного запалення. Еозинофіли, як найбільш агресивні ефекторні клітини запалення з високим цитотоксичним потенціалом, накопичуються у СО, де вони синтезують та вивільняють запальні медіатори, які призводять до пошкодження тканин. Тому їх наявність у СО є характерною при морфологічному дослідженні колонобіопатів при ЗЗК. Крім того, за твердженням A. Gurtner, активовані еозинофіли секретують цитокіни і можуть активувати інші імунні клітини, як-от тучні клітини [16].

Отримані результати можна пояснити тим, що нейтрофіли відіграють важливу роль у виникненні та розвитку ВК і є важливими клітинами, що інфільтрують СО кишечника [17]. Роль нейтрофілів у патогенезі ЗЗК

двобічна. З одного боку, нейтрофіли є основними клітинами, що беруть участь в активній неспецифічній реакції на запалення. Так, при ВК відбувається агрегація нейтрофілів та утворення абсцесу на апікальній епітеліальній поверхні СО ТК, що є основною патологічною ознакою ВК. Крім того, інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, мієлопероксидаза, фактор некрозу пухлини α і секретована ними еластаза можуть призводити до подальшого пошкодження СО кишечника. Нейтрофіли сприяють відновленню СО кишечника, індукуючи синтез білків та ліпідних медіаторів [18]. З іншого боку, інфільтрація нейтрофілів у вигляді фагоцитів у СО сприяє видаленню бактерій та клітинних фрагментів, що зовсім не сприяє загоєнню пошкодженої СО [19]. Х. Луо вказує на те, що нейтрофіли вивільняють дефенсини та актиноміцин для стимуляції утворення епітеліальних клітин та збільшення вироблення захисного муцину, таким чином активно підтримуючи гомеостаз тканинного середовища [20]. Також нейтрофільні гранулоцити та їх локалізація в кишечнику важливі для оцінки гістологічної тяжкості ЗЗК за допомогою систем клінічної оцінки.

Кишкові макрофаги є невід'ємною частиною нормальних тканин кишечника, які можуть поглинати мікроорганізми та представляти антигени для активації Т-клітин, а також запобігати надмірному запаленню за допомогою специфічних молекулярних та клітинних механізмів [21]. Відповідно до сигналів мікросередовища макрофаги можуть розділитися на два різні фенотипи: класично активовані (M1) або альтернативно активовані (M2) макрофаги. За твердженням М. Locati, при порушенні функції кишкового бар'єра ефект ефероцитозу призводить до того, що макрофаги функціонально зміщуються у бік підтипів M2, продукуючи цитокіни, хемокіни та ліпідні медіатори, які беруть участь у відновленні бар'єра СО кишечника та підтримці гомеостазу [22].

Розвиток фібротичних змін СО кишечника знаходиться під контролем популяцій клітин (макрофагів та фібробластів). Фібробласти продукують власні металопротеїнази, які контролюють рівень позаклітинного матриксу [23]. Спрямована міграція фібробластів, активація їх проліферації, а також здатність фібробластів зменшувати ділянку пошкодження та синтезувати позаклітинний матрикс забезпечують успішне загоєння пошкоджених тканин. Недостатня активність фібробластів може призводити до порушення загоєння ушкоджень та розвитку хронічних виразок, але при цьому надмірна активність фібробластів призводить до розвитку фіброзів [24].

Гістопатологічне дослідження відіграє важливу роль у діагностиці та лікуванні ВК, але його завжди слід інтерпретувати у контексті клінічних та ендоскопічних даних. ВК проявляються змінами кишечника запального генезу, проте будь-яке запалення виступає як системний процес із залученням різних органів і систем організму: підтвердження наявності запалення при ВК надає навіть рутинне дослідження клінічного аналізу крові. Анемія у пацієнтів із ВК класифікується як залізодефіцитна анемія, анемія хронічного захворювання та анемія, пов'язана з дефіцитом B_{12} або фолієвої кислоти [25]. Однак слід зазначити, що оскільки хворі на ВК мають

супутні хронічні кишкові кровотечі, запалення та виразки, порушення всмоктування, гіпотрофію, токсичну дію лікарських препаратів, перенесені хірургічні втручання, точну етіологію анемії встановити неможливо. Патогенез зазвичай багатофакторний [26].

Підвищений рівень ШОЕ є маркером запальних процесів в організмі, але може бути показником, який вказує, зокрема, і на кількість еритроцитів. Тому виявлені нами паралелі між рівнем гемоглобіну, еритроцитів, гематокритом та ШОЕ лише підтверджують попередні дослідження.

Ще у 2015 р. С.Е. Cherfane помітив наявність кореляції рівня нейтрофілів та мононуклеарів крові з активністю запальних захворювань [27]. Кількість лімфоцитів може відображати здатність імунної системи організму реагувати на запалення. У дослідженнях останніх років доведено, що функції лімфоцитів у хворих на ВК порушені, що призводить до зниження лімфоцитарної реакції як у периферичній крові, так і в СО кишечника [28].

Індекси Н/Л та Т/Л надають інформацію про стійке підвищення нейтрофілів та лімфоцитів, що беруть участь у регуляторному шляху реакції запалення. Н/Л та Т/Л можна використовувати як міру запалення і пояснити причину збільшення запальних клітин при ЗЗК [29].

В окремих дослідженнях повідомлялось, що гематологічні параметри відношення тромбоцитів до лімфоцитів (Т/Л) є досить точними індикаторами запалення, що допомагають оцінити тяжкість багатьох хронічних запальних захворювань [30]. М.У. Акрінаг вважає, що індекс Т/Л можна використовувати для оцінки тяжкості ЗЗК [31].

Висновки

1. Сукупність наявних на сьогодні доказів дозволяє припустити важливу роль як морфологічних, так і морфометричних досліджень при встановленні діагнозу ВК. Основними відмінностями при ВК є наявність великої кількості клітин запалення у запальному інфільтраті СО ТК (еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів) та атрофічні зміни, які кореляційно пов'язані з показниками товщини СО та глибини крипт ($r = 0,46$; $p < 0,01$), товщиною СО та висотою поверхневого епітелію ($r = 0,35$; $p < 0,01$).

2. Лейкоцитарні індекси та дані клінічного аналізу крові можуть використовуватися як перспективна стратегія для підтвердження гістологічної активності запалення. Загальна клітинна щільність інфільтрату корелювала з Т/Л ($r = 0,23$; $p < 0,05$). Крім того, морфологічні показники мали зв'язки з тяжкістю захворювання. Індекс Мейо корелював з висотою епітелію ($r = 0,37$; $p < 0,05$), нейтрофілами ($r = 0,49$; $p < 0,01$) та базофілами ($r = 0,28$; $p < 0,05$) СО кишечника; тканинним індексом Н/Л ($r = 0,50$; $p < 0,01$). Потрібно продовжити дослідження на більшій кількості матеріалу для вивчення значення лейкоцитарних індексів у діагностиці ЗЗК.

3. Отримані морфологічні та гематологічні показники дають можливість застосовувати їх зв'язок як діагностичний критерій тяжкості ВК. Виявлене зниження абсолютних показників еритроцитів та гемоглобіну на тлі зростання загального числа лейкоцитів, нейтрофілів, еозинофілів, базофілів, лімфоцитів, моноцитів крові

відображає розвиток анемії та формування системної запальної відповіді при наростанні патоморфологічних змін у стінці кишечника.

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

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити значення факторів гуморального імунітету та розробити комплекс критеріїв прогнозування перебігу хронічних запальних захворювань кишечника», номер держреєстрації 0119U102695.

Внесок авторів. *Стойкевич М.В.* — концепція і дизайн дослідження, редагування статті; *Гайдар Ю.А.* — проведення морфологічних досліджень та їх аналіз, редагування статті; *Милостива Д.Ф.* — концепція і дизайн дослідження, проведення морфометричних досліджень та їх аналіз, аналіз літературних джерел, написання тексту та оформлення статті; *Тарасова Т.С.* — збір клінічних даних; *Петішко О.П.* — створення електронної бази даних, статистична обробка матеріалу.

References

- Gionchetti P, Dignass A, Danese S, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*. 2017 Feb;11(2):135-149. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw169.
- Wewer MD, Zhao M, Nordholm-Carstensen A, Weimers P, Seidelin JB, Burisch J. The Incidence and Disease Course of Perianal Crohn's Disease: A Danish Nationwide Cohort Study, 1997-2015. *J Crohns Colitis*. 2021 Jan 13;15(1):5-13. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa118.
- Saez A, Gomez-Bris R, Herrero-Fernandez B, Mingorance C, Rius C, Gonzalez-Granado JM. Innate Lymphoid Cells in Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 16;22(14):7618. doi:10.3390/ijms22147618.
- Woźniak M, Barańska M, Matecka-Panas E, Talar-Wojnarowska R. The prevalence, characteristics, and determinants of anaemia in newly diagnosed patients with inflammatory bowel disease. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(1):39-47. doi:10.5114/pg.2019.83424.
- Torres J, Halfvarson J, Rodríguez-Lago I, et al. Results of the Seventh Scientific Workshop of ECCO: Precision Medicine in IBD—Prediction and Prevention of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2021 Sep 25;15(9):1443-1454. doi:10.1093/ecco-jcc/ijab048.
- Cui J, Li X, Zhang Z, Gao H, Li J. Common laboratory blood test immune panel markers are useful for grading ulcerative colitis endoscopic severity. *BMC Gastroenterol*. 2022 Dec 26;22(1):540. doi:10.1186/s12876-022-02634-x.
- Kaur A, Gogolidou P. Ulcerative colitis: understanding its cellular pathology could provide insights into novel therapies. *J Inflamm (Lond)*. 2020 Apr 21;17:15. doi:10.1186/s12950-020-00246-4.
- Yang D, Li Y, Sun H, et al. A Study on Differences between Professional Endoscopists and Gastroenterologists in Endoscopic Detection and Standard Pathological Biopsy of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterol Res Pract*. 2022 Mar 26;2022:7333579. doi:10.1155/2022/7333579.
- Neri B, Mossa M, Scucchi L, Sena G, Palmieri G, Biancone L. Histological scores in inflammatory bowel disease. *J Dig Dis*. 2021 Jan;22(1):9-22. doi:10.1111/1751-2980.12937.
- Salem MS, Melmed GY. The Role of Histology in Determining Disease Activity, Treatment, and Prognosis: Are We There yet? *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2019 Jul;29(3):437-446. doi:10.1016/j.giec.2019.02.010.
- Spencer NJ, Fryer AA, Farmer AD, Duff CJ. Blood test monitoring of immunomodulatory therapy in inflammatory disease. *BMJ*. 2021 Feb 8;372:n159. doi:10.1136/bmj.n159.
- Gold SL, Gordon BL, Schneider Y, Dixon RE, Scherl EJ, Steinlauf AF. Su1922 Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR): novel predictors of disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol*. 2020;158(6):S703. doi:10.1016/S0016-5085(20)32448-3.
- Sun H, Yin CQ, Liu Q, Wang F, Yuan CH. Clinical Significance of Routine Blood Test-Associated Inflammatory Index in Breast Cancer Patients. *Med Sci Monit*. 2017 Oct 25;23:5090-5095. doi:10.12659/msm.906709.
- Feng W, Liu Y, Zhu L, Xu L, Shen H. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as potential markers for ulcerative colitis: a retrospective study. *BMC Gastroenterol*. 2022 Nov 24;22(1):485. doi:10.1186/s12876-022-02571-9.
- Lindholm CR, Siegel CA. Are we ready to include prognostic factors in inflammatory bowel disease trials? *Curr Pharm Des*. 2019;25(1):64-68. doi:10.2174/1381612825666190312113935.
- Gurtner A, Borrelli C, Gonzalez-Perez I, et al. Active eosinophils regulate host defence and immune responses in colitis. *Nature*. 2023 Mar;615(7950):151-157. doi:10.1038/s41586-022-05628-7.
- Ma L, Pang X, Ji G, et al. Application of the neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis and activity determination of ulcerative colitis: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Oct 22;100(42):e27551. doi:10.1097/MD.00000000000027551.
- Silvestre-Roig C, Fridlender ZG, Glogauer M, Scapini P. Neutrophil Diversity in Health and Disease. *Trends Immunol*. 2019 Jul;40(7):565-583. doi:10.1016/j.it.2019.04.012.
- Langley BO, Guedry SE, Goldenberg JZ, Hanes DA, Beard-sley JA, Ryan JJ. Inflammatory Bowel Disease and Neutrophil-Lymphocyte Ratio: A Systematic Scoping Review. *J Clin Med*. 2021 Sep 17;10(18):4219. doi:10.3390/jcm10184219.
- Luo X, Villablanca EJ. Type 2 immunity in intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Biochem Soc Trans*. 2021 Nov 1;49(5):2371-2380. doi:10.1042/BST20210535.
- Blóriot C, Chakarov S, Ginhoux F. Determinants of Resident Tissue Macrophage Identity and Function. *Immunity*. 2020 Jun 16;52(6):957-970. doi:10.1016/j.immuni.2020.05.014.
- Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, Mechanisms, and Significance of Macrophage Plasticity. *Annu Rev Pathol*. 2020 Jan 24;15:123-147. doi:10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718.
- Nighot M, Ganapathy AS, Saha K, et al. Matrix Metalloproteinase MMP-12 Promotes Macrophage Transmigration Across Intestinal Epithelial Tight Junctions and Increases Severity of Experimental Colitis. *J Crohns Colitis*. 2021 Oct 7;15(10):1751-1765. doi:10.1093/ecco-jcc/ijab064.
- Gaydar UA, Stoikevich MV, Mylostyva DF, Petishko OP. Histo- and morphometric changes in the large intestine mucosain Crohn's disease depending on the presence of fibrosis. *Gastroenterologia*. 2022;56(3):163-170. doi:10.22141/2308-2097.56.3.2022.505. (in Ukrainian).
- Mahadea D, Adamczewska E, Ratajczak AE, et al. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases—A Narrative Review.

Nutrients. 2021 Nov 10;13(11):4008. doi:10.3390/nu13114008.

26. Foteinogiannopoulou K, Karmiris K, Axiaris G, et al. The burden and management of anemia in Greek patients with inflammatory bowel disease: a retrospective, multicenter, observational study. *BMC Gastroenterol*. 2021 Jun 29;21(1):269. doi:10.1186/s12876-021-01826-1.

27. Cherfane CE, Gessel L, Cirillo D, Zimmerman MB, Polyak S. Monocytosis and a Low Lymphocyte to Monocyte Ratio Are Effective Biomarkers of Ulcerative Colitis Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1769-1775. doi:10.1097/MIB.0000000000000427.

28. Kurimoto N, Nishida Y, Hosomi S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. *PLoS One*. 2023 Jan 12;18(1):e0280252. doi:10.1371/journal.pone.0280252.

29. Xu M, Cen M, Chen X, Chen H, Liu X, Cao Q. Correlation between Serological Biomarkers and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Biomed Res Int*. 2019 Dec 25;2019:6517549. doi:10.1155/2019/6517549.

30. Targońska-Stepniak B, Zwolak R, Piotrowski M, Grzechnik K, Majdan M. The Relationship between Hematological Markers of Systemic Inflammation (Neutrophil-To-Lymphocyte, Platelet-To-Lymphocyte, Lymphocyte-To-Monocyte Ratios) and Ultrasound Disease Activity Parameters in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2020 Aug 26;9(9):2760. doi:10.3390/jcm9092760.

31. Akpınar MY, Ozin YO, Kaplan M, et al. Platelet-to-lymphocyte Ratio and Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Predict Mucosal Disease Severity in Ulcerative Colitis. *J Med Biochem*. 2018 Apr 1;37(2):155-162. doi:10.1515/jomb-2017-0050.

Отримано/Received 09.10.2023

Рецензовано/Revised 21.10.2023

Прийнято до друку/Accepted 30.10.2023 ■

Information about authors

Maryna Stoykevich, PhD, Head of the Department of Intestinal Diseases, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: stoykevich.marina@gmail.com; phone: +380 (50) 480-70-38; https://orcid.org/0000-0002-6111-7267

Yurii Gaydar, MD, PhD, Head of the Pathomorphology Laboratory, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: yurii.gaidar14@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8284-0908

Daria Milostiva, PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Pathomorphology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: mylostivad@i.ua; phone: +380 (97) 246-06-39; 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

Oksana Petishko, Research Fellow at the Department of scientific, organizational, methodological work and information technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; https://orcid.org/0000-0002-4559-4055

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 carried out in accordance with the scientific plan of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" as part of the research project "To study the significance of factors of humoral immunity and to develop criteria for predicting the course of chronic inflammatory bowel diseases", state registration number 0119U102695.

Authors' contribution. M.V. Stoykevich — research concept and design, editing the article; Yu.A. Gaydar — conducting morphological studies and their analysis, editing the article; D.F. Mylostyva — conducting morphometric studies and their analysis, analysis of literary sources, writing the text, design of the article; T.S. Tarasova — collection of clinical data; O.P. Petishko — creation of an electronic database, statistical processing of material.

M.V. Stoykevych, Yu.A. Gaydar, D.F. Mylostyva, T.S. Tarasova, O.P. Petishko

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

The relationship between morphological manifestations, clinical and hematological indicators and lymphocyte indices in ulcerative colitis

Abstract. Background. The purpose of the study was to identify correlational parallels between morphological manifestations, clinical and hematological indicators and lymphocyte indices in patients with ulcerative colitis (UC). **Materials and methods.** Ninety patients with UC were examined. Morphologically, the degree of damage to the intestinal mucosa, the presence of crypt abscesses, atrophic changes, and changes in crypt architectonics were determined. The number of cells of the inflammatory infiltrate, linear measurements of the mucosa were assessed by morphometric method. Clinical blood parameters were evaluated in the inpatients of the department of intestinal diseases at the Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The severity of the disease was assessed according to the Mayo score. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 6.1 program. **Results.** In patients with UC, histological changes in the intestinal mucosa were found. The activity of the disease was evaluated by the presence of an increased number of inflammatory cells in the infiltrate of the mucosa: neutrophils (212.20 ± 20.93), lymphocytes (2922.80 ± 76.63), eosinophils (332.50 ± 17.24), macrophages (369.70 ± 16.21). Multiple crypt abscesses, deformation of the mucosal epithelium in the form of erosions and ulcers were also

noted. Clinical indicators of peripheral blood also confirmed the exacerbation of the disease (anemic state, increased inflammatory markers). An increased depth of the crypts correlated with such a morphometric indicator as mucosal thickness ($r = 0.46$; $p < 0.01$). At the same time, correlations were found between mucosal thickness and the height of the surface epithelium ($r = 0.35$; $p < 0.01$). There was a relationship between the morphological and clinical and hematological indicators of UC: mucosal thickness and erythrocyte sedimentation rate ($r = 0.38$; $p < 0.01$), band cells ($r = 0.37$; $p < 0.01$) and blood neutrophils ($r = 0.21$; $p < 0.05$). The Mayo core, as an indicator of the severity of the disease, correlated with the height of the epithelium ($r = 0.37$; $p < 0.05$), neutrophils ($r = 0.49$; $p < 0.01$) and basophils ($r = 0.28$; $p < 0.05$) of the intestinal mucosa; N/L tissue index ($r = 0.50$; $p < 0.01$). **Conclusions.** Correlative parallels were found, which confirm our assumption regarding the connection between morphological manifestations and clinical and hematological indicators of UC. The use of T/L and N/L indices in both tissue and peripheral blood can be used as a marker of the activity of inflammatory processes in UC.

Keywords: inflammatory bowel diseases; histological changes in the intestinal mucosa; hematological indices; lymphocytes; neutrophils