

УДК 616.348-002.44-053.2-07

Использование морфологических критериев для определения тактики ведения ребенка с язвенным колитом

Э.Н. Федулова, П.П. Потехин, О.В. Шумилова, Н.Ю. Широкова,
О.В. Федорова, О.А. Тутина, Г.В. Медянцева, А.Р. Богомолов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Минздрава России»

Application of morphological criteria for definition of management approach for child with ulcerative colitis

E.N. Fedulova, P.P. Potekhin, O.V. Shumilova, N.Yu. Shirokova, O.V. Fedorova,
O.A. Tutina, G.V. Medyantseva, A.R. Bogomolov

State government-financed institution «Nizhny Novgorod scientific research institute of pediatric gastroenterology Ministry of Health and Social Development the Russian Federation»

Цель публикации клинического случая.

Продемонстрировать важность интерпретации морфологических данных не только для постановки диагноза и оценки активности воспалительного процесса, но и для выявления структурных изменений, свидетельствующих об агрессивном характере течения болезни, а также показать эффективность антицитокиновой терапии в достижении гистологической ремиссии.

Особенности наблюдения. Представлен клинический пример определения показаний к назначению инфликсимаба, основанных в том числе на морфологических данных, а также продемонстрирована эффективность этого препарата в достижении гистологической ремиссии у девочки с гормонозависимым течением язвенного колита.

The aim of clinical case presentation. To show importance of interpreting of morphological data not only for statement of diagnosis and evaluation of activity of inflammatory process, but also for revealing morphological changes testifying aggressive course of disease, and to demonstrate efficacy of anticytokine therapy in achievement of histological remission.

Features of the case. Definition of indications for infliximab prescription, based on morphological data is submitted, as well as efficacy of this agent in achievement of histological remission in a child with hormone-dependent ulcerative colitis.

Morphological criteria of aggressive variant of pathomorphism of ulcerative colitis (ileal spread with development of the structural features typical for mucosa of the large intestine, and phenomenon of small-intestinal

Федулова Эльвира Николаевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделом «Клиника патологии толстой кишки» ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Минздрава России». Контактная информация: fedulova04@mail.ru; 603950, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22

Fedulova Elvira N. — MD, head of department «Clinic of the large intestinal pathology» State government-financed institution «Nizhny Novgorod scientific research institute of pediatric gastroenterology Ministry of Health and Social Development the Russian Federation». Contact information: fedulova04@mail.ru; 603950, Nizhny Novgorod, Semashko street, 22

Потехин Павел Павлович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лабораторно-диагностического отдела, группы морфологических исследований ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Минздрава России»

Шумилова Ольга Владимировна — врач-педиатр отделения патологии детей младшего возраста и заболеваний толстой кишки ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Минздрава России». Контактная информация: shumilov@hotmail.ru; 603950, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22

Медянцева Галина Валерьевна — врач-педиатр отделения патологии детей младшего возраста и заболеваний толстой кишки ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Минздрава России». Контактная информация: MedGV@mail.ru; 603950, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22

Морфологические критерии агрессивного варианта патоморфоза язвенного колита (феномен распространения патологического процесса на подвздошную кишку с формированием структурных особенностей, присущих слизистой оболочке толстой кишки, и феномен тонкокишечной метаплазии в дистальных отделах толстой кишки) могут служить одним из показаний к назначению инфликсимаба.

Заключение. Морфологические критерии агрессивного варианта патоморфоза язвенного колита позволили своевременно назначить антицитокиновую терапию у девочки с язвенным колитом, а достижение гистологической ремиссии подтвердило ее эффективность.

Ключевые слова: язвенный колит, морфологические критерии, эффективность лечения, гистологическая ремиссия, антицитокиновая терапия.

metaplasia in distal parts of the large intestine) can serve as one of indications to prescription of infliximab.

Conclusion. Morphological criteria of aggressive variant of pathomorphism of ulcerative colitis allowed well-timed prescription of anticytokine treatment for a girl with ulcerative colitis, and efficacy was confirmed by achievement of histological remission.

Key words: ulcerative colitis, morphological criteria, treatment efficacy, histological remission, anticytokine treatment.

Неспецифический язвенный колит (НЯК) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра относится к группе хронических неинфекционных поражений толстой кишки и определяется как рецидивирующее заболевание неясной этиологии, характеризующееся геморрагически-гнойным воспалением кишки с развитием местных и системных осложнений. Патогенез НЯК представляет собой каскад самоподдерживающихся патофизиологических реакций — адаптационно-микроциркуляторных, гипоксически-метаболических, аутоиммунного воспаления и дисбиотических нарушений, развивающихся на фоне генетических особенностей организма под влиянием неблагоприятных воздействий факторов внешней среды [3].

Учитывая представленную концепцию, терапия язвенного колита предусматривает использование всех ее звеньев: уменьшение антигенной нагрузки, противовоспалительное действие, улучшение микроциркуляции, детоксикация, нормализация биоценоза кишечника, иммунорекоррекция, снятие психоэмоционального напряжения.

Центральное место в лечении занимает противовоспалительная терапия, направленная на разрыв «порочного круга» воспалительных реакций. В педиатрической практике до настоящего времени основными оставались препараты первой линии — производные 5-аминосалициловой кислоты, второй линии — кортикостероиды и цитостатики, а в случае их неэффективности и развития осложнений — колэктомия [8, 9].

При определении показаний к терапии и оценке ее результатов специалисты опираются преимущественно на клиническую картину заболевания, что достаточно субъективно, так как зависит от опыта врача и контактности пациента. С целью большей объективизации приняты различные индексы, в

педиатрической практике — это индекс PUCAI, согласно которому оцениваются такие симптомы, как боль в животе, гемоколит, консистенция кала, частота стула, ночные дефекации, уровень двигательной активности в баллах [8]. Существуют также эндоскопические индексы, наиболее известный из них — индекс Рахмилевича.

Однако клинические и даже эндоскопические критерии не отражают в полной мере изменения, происходящие в органе-мишени — *слизистой оболочке* (СО) толстой кишки, и только морфологическое исследование позволяет дать соответствующую оценку. Поэтому в определении показаний к назначению той или иной терапии анализ колонобиоптатов должен занять основное место. К тому же главная цель лечения при язвенном колите — это достижение полной ремиссии, которая включает в себя клиническую, эндоскопическую и гистологическую составляющие.

В нашей стране из всего арсенала средств, применяемых при этой патологии у детей, ремиссия может быть достижима с помощью производных 5-аминосалициловой кислоты только при легких формах заболевания. В случае тяжелого язвенного колита препаратом выбора для заживления слизистой является азатиоприн, действие которого отсроченно; он обладает плохой переносимостью и вызывает множество побочных эффектов, связанных с его токсичностью.

В последние годы новое направление в лечении тяжелых форм *воспалительных заболеваний кишечника* (ВЗК), в частности язвенного колита, — антицитокиновая терапия. Наиболее изученным препаратом, прошедшим множество клинических испытаний, является инфликсимаб (ремикейд). Он представляет собой химерные антитела к человеческому фактору некроза опухоли α (ФНО- α) — провоспалительному цитокину, являющемуся ключевым в запуске и поддержании воспалительного процесса при ВЗК. Его экспрессия повышена

при разных иммуновоспалительных заболеваниях, включая болезнь Крона и язвенный колит.

У взрослых больных антицитокиновая терапия инфликсимабом успешно апробирована для индукции и поддержания ремиссии и как альтернатива хирургическому лечению [1, 2]. Доказано, что инфликсимаб вызывает заживление СО, улучшает качество жизни и, что важно, снижает потребность в хирургических вмешательствах и госпитализациях. АСТ 1 и АСТ 2 — самые крупные клинические исследования, в которых изучалась эффективность этого препарата у больных НЯК [7].

В России инфликсимаб (ремикейд) официально разрешен для лечения язвенного колита и болезни Крона у взрослых при неэффективности традиционной терапии, у детей — для лечения болезни Крона с 6-летнего возраста. В 2011 г. FDA (США) одобрило препарат к применению у детей с НЯК с 6 лет. Тяжесть и характер течения заболевания у детей, потребность в медицинском подходе, позволяющем сохранить кишку, уберечь ребенка от оперативного вмешательства диктуют необходимость расширения показаний к его назначению при язвенном колите в детском возрасте и в нашей стране.

При поддержке локального этического комитета в нашей клинике предпринята попытка выделения объективных критериев к использованию инфликсимаба у детей с НЯК [4, 5]. Представляем клинический пример определения показаний к применению инфликсимаба, основанных в том числе на морфологических данных, а также продемонстрируем эффективность этого препарата в достижении гистологической ремиссии у девочки с гормонозависимым течением язвенного колита.

Пациентка П., 14 лет, поступила в Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии с предварительным диагнозом «дистальный язвенный колит». Направлена на дообследование и лечение из детской городской больницы Н. Новгорода.

Из анамнеза известно: девочка больна с августа 2006 г., когда впервые появился частый жидкий стул, по поводу чего была госпитализирована в инфекционную больницу. На фоне стационарного лечения с диагнозом «острая кишечная инфекция неуточненной этиологии» было достигнуто временное улучшение. По окончании курса терапии, завершено амбулаторно, состояние вновь ухудшилось — возросла слабость, участился стул, изменился характер кала (жидкий с примесью слизи). В декабре 2006 г. госпитализирована в соматическое отделение детской городской больницы ввиду резкого ухудшения состояния — слабость, частый (более 10 раз) жидкий стул с примесью слизи и крови. При проведении *ректороманоскопии* (RRS) обнаружены признаки дистального язвенного колита, и девочка была направлена в НИИ детской гастроэнтерологии на обследование и лечение.

При поступлении (февраль 2007 г.): состояние ближе к тяжелому. В анализах крови: палочкоядерный сдвиг (до 39%), лейкоцитоз ($20 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ 40 мм/ч, анемия (Hb 108 г/л). Колоноскопия, проведенная под наркозом, выявила патогномичные признаки, характерные для НЯК (тотальный язвенный колит, активность 3-й степени) — рис. 1.

По данным морфологического исследования обнаружены следующие изменения.

Подвздошная кишка: высота ворсинок снижена, определяются участки со столбовидной поверхностью СО и отсутствием апикальнозернистых клеток в крипталном слое, лимфоплазматическая инфильтрация собственной пластинки умеренно выражена.

По отделам толстой кишки: в наложениях на СО определяются *палочкоядерные лейкоциты* (ПЯЛ), поверхностный эпителий и эпителий крипт содержит многочисленные эозинофильные гранулоциты, крипты распределены неравномерно, выявляются «крипт-абсцессы» в нескольких криптах, усиленная лимфоплазматическая инфильтрация собственной пластинки с присутствием многочисленных эозинофильных гранулоцитов.

Заключение: неспецифический язвенный колит, гистологическая активность 3-й степени.

Девочке назначена инфузионная, антибактериальная, противовоспалительная и симптоматическая терапия. Положительный клинический эффект достигнут на фоне базовой терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты в дозе 3 г/сут.

В течение 6 мес динамического наблюдения при использовании указанных препаратов было констатировано непрерывно рецидивирующее течение заболевания: клинически — периодическое разжижение стула с примесью слизи, прожилок крови, лабораторно — умеренная гуморальная активность в гемограмме, признаки гемоколита по данным копроскопии. Резкое ухудшение состояния отме-

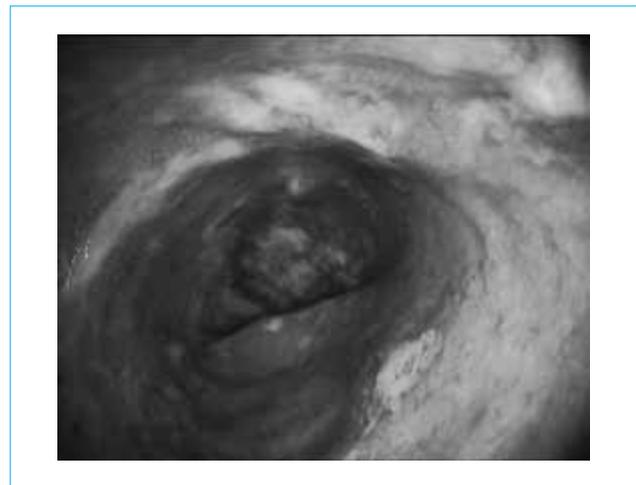


Рис. 1. Эндоскопическая картина тотального язвенного колита 3-й степени активности, февраль 2007 г.

чено в конце сентября 2007 г. На фоне нарушения безмолочной диеты появились боли в животе, стул до 4 раз в день с примесью слизи и крови.

При поступлении в стационар состояние девочки по заболеванию расценено как тяжелое — выраженная вялость, слабость, снижение аппетита, стул до 5–6 раз в сутки, жидкий, со слизью и значительной примесью темной и алой крови (до 10 мл). Кожные покровы бледные, сухие, видимые слизистые чистые. Отмечена приглушенность сердечных тонов. Живот умеренно вздут, болезненный по ходу толстой кишки. Печень +1,5 см от края реберной дуги по среднеключичной линии, край эластичный, безболезненный. Селезенка не увеличена. Лабораторно: в гемограмме — увеличение СОЭ до 45 мм/ч, палочкоядерный сдвиг до 14% на фоне умеренного лейкоцитоза до 10×10^9 /л. Результаты колоноскопии: 1-я степень активности воспалительного процесса в толстой кишке с минимально выраженными признаками воспаления в прямой кишке, слабо выраженные признаки «колонизации» терминального отдела подвздошной кишки.

По данным морфологического исследования установлено, что идентичная гистологическая картина с гнойными наложениями на поверхности СО определяется во всех отделах толстой кишки с обнаружением «крипт-абсцессов», лимфоплазмицитарной инфильтрации собственной пластинки с присутствием многочисленных эозинофильных гранулоцитов. Кроме того, в сигмовидной ободочной кишке найдены «крипт-абсцессы» в деформированной крипте.

Общее заключение: неспецифический язвенный колит, гистологическая активность 2–3-й степени.

По тяжести состояния и в связи с неэффективностью препаратов 5-аминосалициловой кислоты был назначен преднизолон из расчета 1 мг на 1 кг массы тела. На фоне гормонотерапии получена положительная клиническая динамика, однако при попытке снизить дозу — вновь ухудшение. Для преодоления гормонозависимости назначен азатиоприн, который отменили из-за обострения панкреатита.

В апреле 2009 г. девочка была повторно госпитализирована в институт с целью решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. При поступлении: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледноватые, умеренно сухие. Видимые слизистые чистые. Живот мягкий, при пальпации болезненный по ходу толстой кишки. Край печени пальпируется на 2 см ниже реберной дуги по среднеключичной линии, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул до 3 раз в день, каловые массы жидкие, с примесью слизи и прожилками крови. Лабораторно в гемограмме увеличение СОЭ до 25 мм/ч, палочкоядерный сдвиг до 39% (юные 1%), лейкоциты $6,1 \times 10^9$ /л. По результатам колоноскопии — 1-я степень активности воспали-

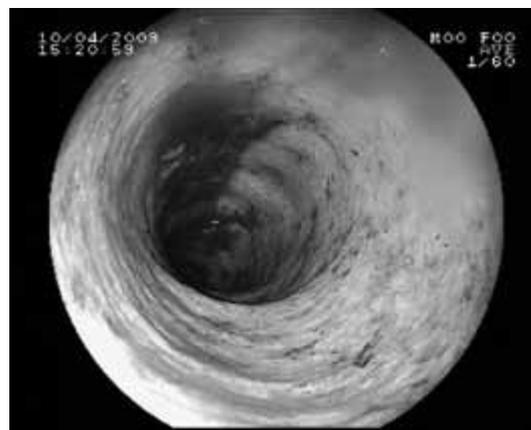


Рис. 2. Эндоскопическая картина тотального язвенного колита 1-й степени активности с признаками хронизации процесса (трубкообразный просвет толстой кишки, отсутствие гаустр), апрель 2009 г.

тельного процесса с выраженными признаками его хронизации, слабо выраженные признаки колонизации терминального отдела подвздошной кишки (рис. 2).

Данные морфологического анализа: при исследовании срезов подвздошной кишки определяются участки с резко укороченными ворсинками и единичными клетками Панета в криптах, в собственной пластинке выявляются лимфоциты, плазмоциты, немногочисленные *эозинофильные гранулоциты* (ЭГ).

По отделам толстой кишки в поверхностном эпителии обнаруживаются *межэпителиальные эозинофилы* (МЭЭ), «крипт-абсцессы». Собственная пластинка умеренно инфильтрирована лимфоцитами и плазмоцитами, немногочисленные ЭГ. В глубоком отделе СО лимфоидный фолликул.

Кроме того, в нисходящем отделе толстой кишки и сигмовидном отделе поперечной ободочной кишки поверхностный эпителий уплотнен, содержит единичные МЭЭ. Определяются участки, лишенные крипт, кистозно-измененные крипты с неровными контурами и присутствием в просвете ПЯЛ, имеются также «крипт-абсцессы» в деформированной крипте. Собственная пластинка умеренно инфильтрирована лимфоцитами и плазмоцитами, выявляются многочисленные ЭГ, обнаруживаются фокусы фибропластической активности. В основании крипт — клетки Панета (рис. 3).

Заключение: язвенный колит, гистологическая активность 2-й степени, в нисходящем отделе — гистологическая картина атрофического колита.

Таким образом, по клиническим данным (гормонозависимое течение болезни), результатам эндоскопии («колонизация» подвздошной кишки) и морфологического исследования (поражение слизистой оболочки органосистемного уровня — вовлечение в процесс подвздошной кишки и тон-

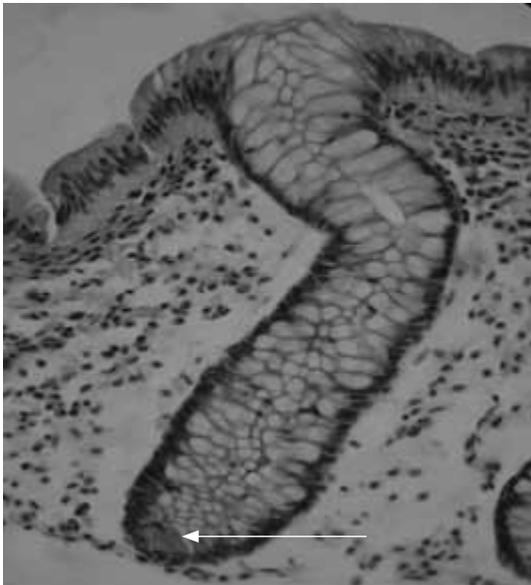


Рис. 3. Слизистая оболочка нисходящего отдела толстой кишки: клетки Панета в основании крипты — указано стрелкой. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 10 \times 40$

кокишечная метаплазия эпителия крипт толстой кишки дистальнее селезеночной кривизны, что расценено как агрессивный вариант патоморфоза язвенного колита) сделан вывод о неэффективности консервативной терапии. Хирургами высказано мнение о необходимости плановой операции. Однако на врачебном консилиуме было решено начать антицитокиновую терапию инфликсимабом из расчета 5 мг/кг по схеме: индукционный курс 0–2–6, затем каждые 8 нед.

На фоне индукционного курса получена стойкая клиничко-лабораторная динамика, удалось отменить гормоны. Эндоскопическая ремиссия, по данным RRS, отмечена после 6-й инфузии инфликсимаба. Тотальная колоноскопия проводилась после 10-й инфузии. При проведении фиброколоноскопии (ноябрь 2010 г.) сделано заключение о полной эндоскопической ремиссии (рис. 4).

Исследование биоптатов подвздошной и разных отделов толстой кишки показало сохранение слабо выраженной, преимущественно плазмоцитарной, инфильтрации в слепой кишке, восходящем и сигмовидном отделах поперечной ободочной кишки. Патогномичных признаков, характерных для язвенного колита, не выявлено. Надо полагать, что сохранение плазмоцитарной инфильтрации обусловлено тем, что плазматические клетки существуют не менее 4 мес. В целом можно сделать вывод о достижении гистологической ремиссии (рис. 5).

В настоящее время девочка находится на поддерживающем курсе антицитокиновой терапии, состояние ремиссии сохраняется.

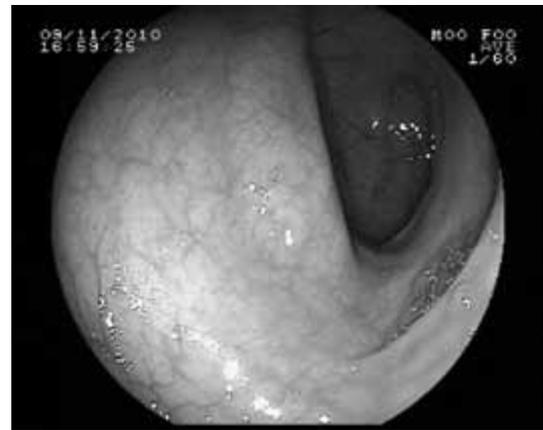


Рис. 4. Эндоскопическая картина ремиссии язвенного колита, ноябрь 2010 г.

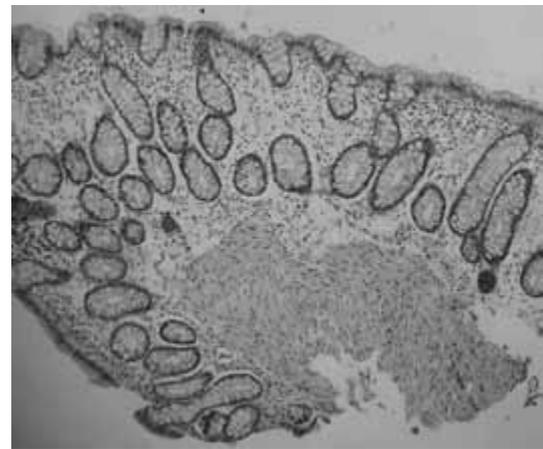


Рис. 5. Слизистая оболочка толстой кишки на фоне терапии инфликсимабом: без выраженных воспалительных изменений. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 10 \times 10$

Заключение

Морфологические критерии агрессивного варианта патоморфоза язвенного колита — феномен распространения патологического процесса на подвздошную кишку с формированием структурных особенностей, присущих слизистой оболочке толстой кишки, и феномен тонкокишечной метаплазии в дистальных отделах толстой кишки — могут служить одним из показаний к назначению инфликсимаба.

Проведение антицитокиновой терапии у девочки с гормонозависимым течением язвенного колита позволило не только отменить гормоны, но и предотвратить операцию, достичь клиничко-эндоскопической и гистологической ремиссии.

Список литературы

1. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2002. – 128 с.
1. *Byelousova Ye.A.* Ulcerative colitis and Crohn's disease. – Tver: LLC «Publishing house «Triada», 2002. – 128 p.
2. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. – М.: Миклош, 2008. – 400 с.
2. *Vorob'yev G.I., Khalif I.L.* Inflammatory bowel diseases. – М.: Miklosh, 2008. – 400 p.
3. Копейкин В.Н. Механизмы формирования и система оптимизации лечения неспецифического язвенного колита у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1996. – 45 с.
3. *Koreykin V.N.* Mechanism and system of improvement of treatment of nonspecific ulcerative colitis in children: Author's abstract. MD degree thesis. – М., 1996. – 45 p.
4. Потехин П.П., Обрядов В.П., Лукоянова Г.М. и др. Роль морфологического исследования в диагностике неспецифического язвенного колита у детей. Современные медицинские технологии. – Н. Новгород, 2010. – С. 45–49.
4. *Potekhin P.P., Obryadov V.P., Lukoyanova G.M., et al.*, The role of morphological investigation in diagnostics of nonspecific ulcerative colitis at children. Modern medical technologies. – N.Novgorod, 2010. – P. 45–49.
5. Способ определения степени тяжести неспецифического язвенного колита у детей. Патент № 2383890 от 10.03.2010 Потехин П.П., Федулова Э.Н., Богомолов А.Р., Кузнецова Т.А., Тутина О.А., Лукоянова Г.М.
5. Method of severity assessment of nonspecific ulcerative colitis in children. Patent N 2383890 of 10.03.2010 Potekhin P.P., Fedulova E.N., Bogomolov A.R., Kuznetsova T.A., Tutina O.A., Lukoyanova G.M.
6. Consensus for managing acute severe ulcerative colitis in children: A systematic review and joint statement from ECCO, ESPGHAN, and the porto IBD working group of ESPGHAN // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 10. – P. 1038.
7. *Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al.* Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 53. – P. 2462–2476.
8. *Turner D, et al.* Appraisal of a pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI) // *Inflamm. Bowel. Dis.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1218–1223.
9. *Wilson et al.* Systematic review of the evidence base for the medical treatment of pediatric inflammatory bowel disease // *JPGN.* – 2010. – Vol. 50. – P. 14–34.