

УДК: 616.34-002

Новые подходы к оценке биопсии при воспалительных заболеваниях кишечника

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, И.А. Вильцанюк

New approaches to the assessment of biopsies in inflammatory bowel disease

I.L. Klyaritskaya, Y.A. Moshko, I.A. Viltsanyuk

*ГУ «Крымский медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь***Ключевые слова:** язвенный колит, болезнь Крона, толстая кишка, биопсия

Биопсия является одним из наиболее достоверных методов подтверждения патологии толстой кишки, она позволяет выставлять верный диагноз и проводить дифференциальную диагностику многочисленных видов воспалительных поражений толстой кишки, в том числе и с онкологической патологией.

Предлагаемая вашему вниманию статья основана на обзоре новых рекомендаций Британского общества гастроэнтерологов, опубликованном в журнале *Journal of Clinical Pathology* в 2013 году [137].

Точная патогистологическая оценка биопсии имеет важное значение для диагностики, классификации и определения врачебной тактики при хронической идиопатической воспалительной болезни кишечника (ВЗК). Руководство Британского общества гастроэнтерологов по начальной патогистологической диагностике ВЗК впервые было опубликовано в 1997 году. За истекший период произошли большие изменения в практике гастроэнтеролога. Они, в частности, включают в себя более широкое использование полной колоноскопии; лучшее распознавание влияния продолжительности болезни и лечения; улучшение документирования анатомической вариабельности болезни; лучшее понимание «клинических масок» ВЗК; значительный прогресс

в лечении и произошедшие изменения в терминологии.

Руководство Британского общества гастроэнтерологов (BSG) уделяло внимание следующим основным вопросам: отличия ВЗК от других колитидов, в частности, от инфекционного колита; подклассификация ВЗК (язвенный колит, болезнь Крона, неклассифицируемые ВЗК); отличительные особенности гранулём; аспекты распространения воспалительных заболеваний кишечника, в том числе потеря непрерывности при язвенном колите; изменения, связанные со временем; роль биопсии подвздошной кишки и верхних отделов ЖКТ; дифференциальный диагноз ВЗК с такими состояниями, как дивертикулярный колит, проктоколит отключённой кишки и дисплазия.

В руководстве подчеркивается необходимость соотносить гистологические особенности с клиническими и эндоскопическими находками. Было также предложено, чтобы подход к составлению заключения о биопсии ВЗК был основан на следующих ключевых понятиях: структура, активность,

*1295006, Россия, Симферополь, Крым, бульвар
Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net*

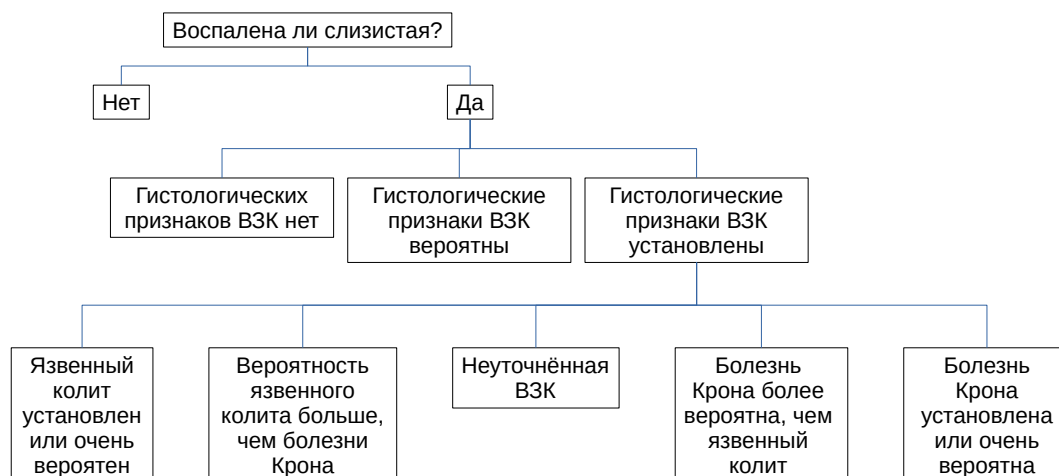


Рис 1. Оценка воспаления в биоптатах, полученных при первичной диагностике ВЗК. Это упрощённая схема предпринимаемых шагов. На практике процесс оценки более сложен и требует учёта клинических и эндоскопических данных (Feakins R M J Clin Pathol 2013;66:1005-1026).

интерпретация, дисплазия (САИД).

Клинические заключения

Значение оценки биопсии

Причин для взятия биопсии, существует много:

- подтверждение диагноза ВЗК
- выявление различий между НЯК и БК [3, 5, 10, 11]
- исключение дисплазии [3, 10]
- исключение сопутствующих состояний или осложнений [10]

Могут также быть оценены:

- активность заболевания [3, 12]
- протяжённость процесса [3, 11]

Большинство первоначальных биопсий при ВЗК берутся в связи с тем, что симптомы или эндоскопические особенности позволяют предположить диагноз ВЗК.

Клинические данные

Диагноз и классификация ВЗК зависят от имеющихся клинических, эндоскопических и патогистологических данных [11, 13-15]. Многие заболевания могут имитировать ВЗК как клинически, так и гистологически [13, 14]. Важное значение для диагностики имеет учёт не только гистологических особенностей, но и клинических данных и эндоскопических находок, чему способствует участие врачей в междисциплинарных встречах, где обсуждаются случаи ВЗК. Подобные виды взаимодействия между гистологами и эндоскопистами были официально рекомендованы в клинических руководствах [16].

Отбор проб ткани

Следует получать биоптаты как из эндоскопически нормальной, так и патологической слизистой оболочки [5, 17]. Для оптимальной диагностики и классификации ВЗК должны быть взяты образцы

из подвздошной кишки, а также по крайней мере из четырёх мест толстой и прямой кишки, с получением минимум двух биоптатов из каждого участка [5]. Биопсии должны быть представлены таким образом, чтобы места их получения могли быть определены, например, с этой целью используются несколько контейнеров с образцами, ацетатные полочки или многоячеечные кассеты [5, 8].

Диагностические категории

Основные вопросы, которые задаёт в гистолог при оценке первоначального биоптата при ВЗК являются [1]

- Воспалена ли слизистая?
- Если слизистая воспалена, то это ВЗК или нет?
- Если это ВЗК, то это – НЯК, болезнь Крона или неуточнённая ВЗК?

Термин «неопределённый колит» не используется для составления патогистологических заключений.

Схема биопсии при ВЗК показана на рисунке 1.

Рекомендации BSG: учёт клинических данных в патогистологическом диагнозе

- Точная патогистологическая оценка важна для оптимальной диагностики, классификации и определения тактики при ВЗК.
- Биопсия при диагностике ВЗК должна сопровождаться полными клиническими данными из истории болезни и заключением врача-эндоскописта [313], включая продолжительность болезни и детали консервативного и хирургического лечения [3].
- Следует проводить регулярные клиничко-патологические консилиумы для обсуждения случаев ВЗК.

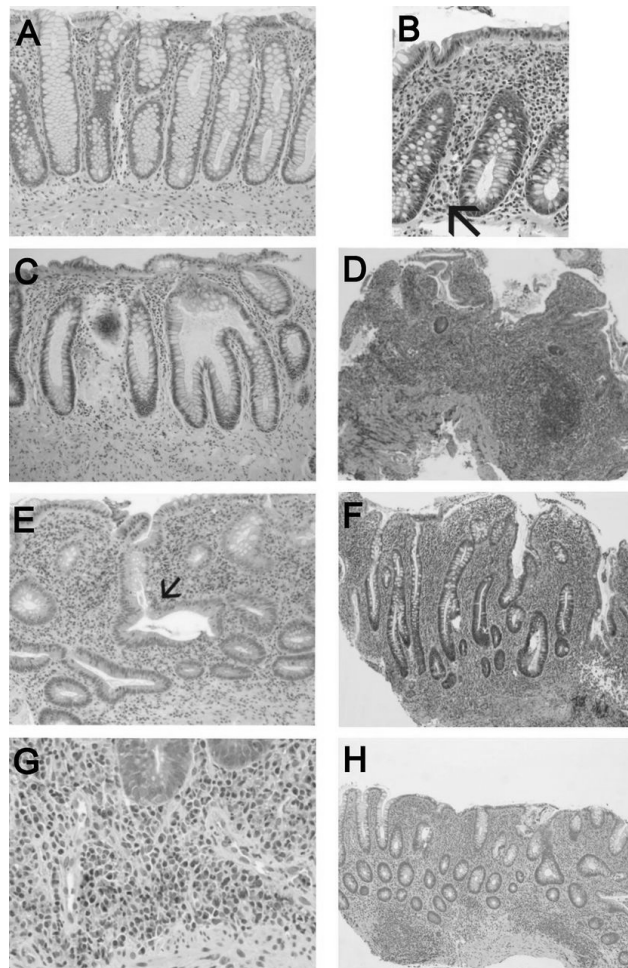


Рис. 2.

А) Нормальная слизистая толстой кишки со снижением плотности плазматических клеток от верхней до нижней трети *lamina propria*. Базальные плазматические клетки редкие или отсутствуют. Отметим также, что архитектура крипт сохранена. Крипты параллельны друг другу и проходят от просветной поверхности до *muscularis mucosae*.

В) В слепой и восходящей кишке средняя плотность клеток у *lamina propria* выше, чем в других местах. Базальные плазматические клетки могут быть видны в этих зонах (стрелка), и их не следует обязательно интерпретировать как признак хронического воспаления.

С) Случайные разветвлённые крипты, как в этом биоптате, считаются приемлемыми, если они не сопровождаются любой другой аномалией. Тем не менее, они должны служить поводом для поиска других признаков воспаления.

Д) Если поверхность слизистой толстой кишки неправильной формы или ворсинчатая, то это патология, и это состояние является полезным маркером ВЗК. Такая слизистая наблюдается чаще при НЯК, чем при болезни Крона. Тяжёлая диффузная атрофия крипт и диффузное хроническое воспаление также встречаются при НЯК.

Е) Искривление архитектуры крипт, которое включает в себя их разветвление и утрату параллельности. Центральные расположенные крипты демонстрируют «горизонтальное» ветвление (стрелка).

Ф) Лёгкое искривление крипт, включая их «вертикальное» ветвление. Диагноз ВЗК получил дополнительное подтверждение из-за признаков инфильтрации через *lamina propria* с потерей градиента плазматических клеток, а также лёгкой атрофии крипт.

Признаки нормальной и патологической слизистой

Нормальная слизистая

Плотность клеток при хроническом воспалении

При оценке клеток, характерных для хронического воспаления, плазматические клетки легче идентифицировать, чем лимфоциты [5, 18]. Как правило,

хронические воспалительные клетки располагаются наиболее плотно в верхней трети слизистой оболочки. Их плотность уменьшается по направлению к основанию, приводя к так называемому «градиенту плазматических клеток» (рис. 2а) [15, 19].

Плотность и распределение хронических воспалительных клеток зависят от анатомической локализации процесса [15]. Самая высокая клеточность наблюдается в слепой кишке и восходящей ободочной кишке (рис. 2b), и может быть низкой в прямой

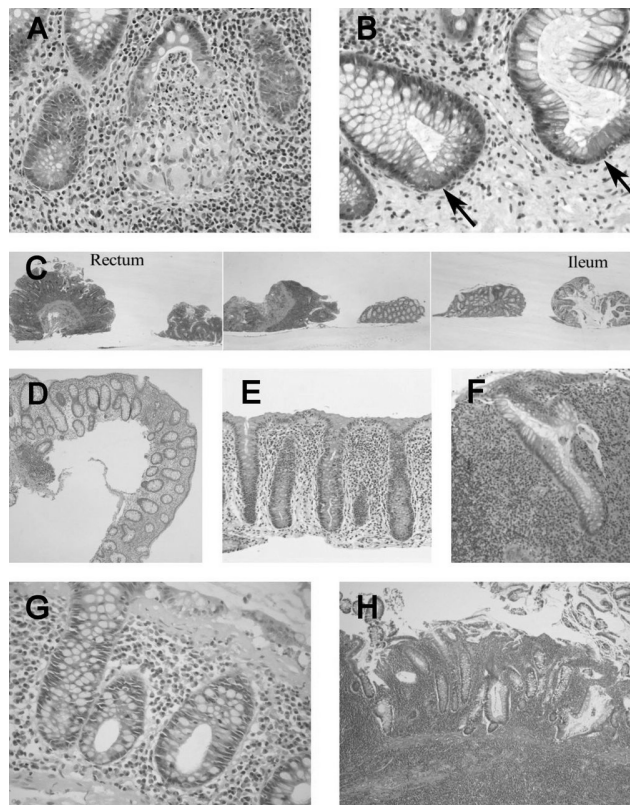


Рис 3

А Криптолитическая гранулёма, происходящая из разрыва крипт-абсцесса Криптолитические гранулёмы не имеют дифференциально-диагностической ценности

В Метаплазия клеток Панета (стрелки) с супрануклеарными эозинофильными гранулами Это случай длительно текущего язвенного колита

С Распределение в пределах отдела кишки и между отделами Подвздошная кишка (справа) и прилегающие к ней проксимальные биоптаты из толстой кишки без признаков воспаления, в то время, как три более дистальных биоптата демонстрируют хроническое воспаление, деформацию крипт, которые распространяются между отделами кишки и имеют диффузный характер в каждом биоптате Наиболее вероятен в данном случае диагноз язвенного колита (с учётом клинических данных)

Д Распределение изменений в пределах биоптата: пятнистое хроническое воспаление при Кронковом колите Заметны вариативность клеточности lamina propria и очаговая деформация крипт

Е Вероятный инфекционный колит Гиперцеллюлярность верхней части lamina propria при отсутствии базального плазматоза или утраты градиента плазматических клеток Криптит необычно сильно выражен для инфекционного колита

Ф Диверсионный проктоколит демонстрирует хроническое воспаление и деформацию крипт Эта ВЗК-подобная картина может наблюдаться как при наличии, так и при отсутствии анамнеза ВЗК Однако она более выражена при наличии ВЗК

Г Коллагенозный колит Базальные плазматические клетки и утрата градиента плазматических клеток могут повысить вероятности диагноза ВЗК, однако на правильный диагноз указывают утолщённые подслизистые коллагеновые полосы, дегенеративные изменения эпителия и сохранённая архитектура крипт при лимфоцитарном колите могут иметься подобные трудности

Н Дивертикулярный колит демонстрирует признаки, подобные язвенному колиту, включая диффузное хроническое воспаление и выраженную деформацию крипт Он является довольно обычной маской ВЗК при гистологической диагностике

кишке [15, 19]. Отсутствие градиента плазматических клеток считается нормальным в слепой кишке и восходящей ободочной кишке (рис. 2b). Плотная лимфоидная ткань может быть найдена в здоровой толстой кишке, особенно в прямой кишке [20].

Гистиоциты / макрофаги

Распознавание гистиоцитов затруднено, если они не содержат пигмента или муцина – мукофаги (muciphages) [19, 21] или не образуют агрегаты. Му-

кофаги являются нормальной находкой, и наиболее распространены в прямой кишке. Вместе с тем, они могут напоминать клетки, встречающиеся при других состояниях, например, атипичной микобактериальной инфекции или болезни Уиппла.

Эозинофилы

Нормальная lamina propria содержит эозинофилы. Есть несколько определений критериев нормальности и увеличения их числа [23]. Вместе с тем,

Определения некоторых гистологических признаков

Особенность	Рисунок	Определение или описание	Дополнительные комментарии
Ворсинчатость или нерегулярность поверхности слизистой оболочки	2D	Неровная или ворсинчатая поверхность. Широкие горловины крипт	Разделение крипт, дающее ворсинчатый контур поверхности
Деформация крипт	2D-F	Может включать ветвление, потерю параллелизма, неправильность, извитость, расширение и вариабельность формы и размера	Обратить внимание на прилегающие к криптам абсцессы и лимфоидные агрегаты и фолликулы. Анальная переходная зона и цилиндроклеточная манжетка непригодны для оценки
Ветвление крипт	2E, F	Две или более разветвленные крипты в хорошо ориентированном биоптате. Входит в понятие деформации крипт	Ветвление между бугорками слизистой и в безымянных канавках является нормой
Атрофия крипт	2D	Минимальные данные: укорочение крипт, с увеличением разрыва между основанием крипты и muscularis mucosae. Дополнительные доказательства: большее расстояние между криптами: >1 крипты	Особое внимание вблизи лимфоидных фолликулов и возле мукофогов. Анальная переходная зона и цилиндроклеточная манжетка непригодны для оценки. Пространства между криптами и под криптами могут быть выше в слепой и прямой кишке
Базальный плазматцитоз	2G	Плазматические клетки на основании слизистой. Могут отделять крипты от muscularis mucosae. Потеря градиента плазматцитов	Базальные плазматциты – это норма в слепой и восходящей ободочной кишке
Базальные лимфоидные агрегаты	2H	Узловые скопления лимфоцитов с или без герминативных центров. Могут быть между muscularis mucosae и криптами	Один или два чрезслизистых лимфоидных узелка можно увидеть и в нормальной слизистой. Могут распространяться через muscularis mucosae. Патологические скопления иногда трудно отличить от нормы.
Криптит		Нейтрофилы в эпителии крипт	
Крипт-абсцессы		Нейтрофилы в просвете крипт	Часто располагаются у основания крипт
Гранулёмы	3A	Обособленное скопление не менее пяти эпителиоидных макрофагов	Причиной может быть разрыв крипт. Серийные срезы могут помочь в диагностике
Истощение муцина	2D, F	Явное уменьшение количества муцина бокаловидных клеток в эпителии крипт	Количество муцина в нормальной слизистой может быть уменьшено вблизи лимфоидных фолликулов. Истощение может быть результатом подготовки кишечника к исследованию
Метаплазия клеток Панета	3B	Пирамидальные эпителиальные клетки крипт с супрануклеарной эозинофильной зернистой цитоплазмой	Норма для слепой кишки и правого отдела толстой кишки, вероятно, до селезеночного угла

оценка плотности или количества эозинофилов имеет небольшую ценность [11], несмотря ранее опубликованные сообщения об обратном. Изредка эозинофилы могут встречаться в обычном поверхностном эпителии [19].

Острые воспалительные клетки

Небольшое количество интраэпителиальных нейтрофилов (например, два или три на 1 биоптат) может быть вызвано подготовкой кишечника к исследованию [1]. Тем не менее, присутствие любых интраэпителиальных нейтрофилов, вероятно, не нормально и должно побуждать к поиску других доказательств воспаления [19].

Архитектура крипт

Нормальные крипты в идеально ориентированном биоптате параллельны друг другу и проходят от поверхности к muscularis mucosae (рис. 2а). Несовершенная ориентация биоптата может произвести ложное впечатление искажения или сокращения крипт. Иногда разветвлённые крипты могут быть проигнорированы (рис. 2с) [1], в частности, на безымянных углублениях [19]. Слизистая оболочка прямой кишки может демонстрировать большую нерегулярность и укорочение крипт, особенно вблизи аноректального перехода. Кроме того, слизистая оболочка на расстоянии в три крипты от лимфоидного скопления не совсем надежна для оценки архитектуры.

Прерывистые изменения при язвенном колите

Обстоятельство	Особенность	Комментарий
Свежий или многолетний язвенный колит	«Заплатка» слепой кишки	В соседних отделах толстой кишки патологии нет. Изменения напоминают те, которые расположены дистальнее. «Заплатка» может также включать восходящую кишку. Рассмотреть возможность наличия болезни Крона
	Незначительное вовлечение прямой кишки	Рассмотреть возможность наличия болезни Крона
	Аппендикулярный «язвенный колит»	
Фульминантный язвенный колит	Может быть сегментарное поражение	Прерывистое поражение
Многолетний язвенный колит	Непрерывное или пятнистое распределение воспаления и аномалий крипт	Вариабельность между зонами и внутри одной зоны

Изменения, которые могут быть связаны с подготовкой кишечника или биопсией

Изменения, связанные с процедурой подготовки кишечника, включают псевдолипоматоз, редкие острые воспалительные клетки, истощение муцина, повреждение поверхностного эпителия, легкое кровотечение, базальный апоптоз эпителиальных клеток крипт [24] и отёк [19].

Микроскопические аномалии**Определения**

Некоторые определения микроскопических аномалий даны в таблице 1.

Категории аномалий при колоректальных биопсиях

- Архитектурные: деформация крипт, атрофия крипт, неровность поверхности (Рис. 2D–F)
- Воспалительные: хроническое воспаление lamina propria, гранулёмы, нейтрофилы
- Эпителиальные: истощение муцина

Деформация крипт

Эта состояние включает в себя множество элементов (Табл. 1, рис 2E,F). Ветвление крипт легче всего распознать. Иногда ветвление подразделяют на горизонтальное и вертикальное [4], но такое деление не всегда удобно применять (Рис. 2F). В большинстве примеров расположение крипт, по меньшей мере, частично нарушено, то есть имеется «утрата параллельности» (рис 2E,F)

Атрофия крипт

Атрофия крипт (Рис. 2D) включает укорочение крипт и более широкие промежутки между ними. Она тесно связана с изменениями архитектуры крипт. Однако, её включение в понятие «деформация крипт» не рекомендуется.

Хроническое воспаление и лимфоидные скопления

Базальный плазмацитоз и «утрата градиента плазматических клеток» являются объективными маркерами ВЗК (Рис. 2 D,F,G) (Табл. 1). Чрезслизистый рост количества лимфоцитов, возможно, тоже имеет значение, но его трудно оценить объективно. Базальные лимфоидные скопления трудно отличить от нормальных лимфоидных скоплений (Рис. 2H)

Гранулёмы и гигантские клетки

Считается, что гранулёма должна состоять как минимум из пяти эпителиоидных макрофагов [25]. Разрыв крипт следует исключить (Рис. 3A) [29]. Многоядерные гигантские клетки (не обязательно как части гранулёмы) могут быть диагностически полезны, но могут также отражать разрывы крипт.

Истощение муцина

Нормальная слизистая содержит обилие муцина в виде капелек в бокаловидных клетках. Обычно на поверхности его меньше, чем в эпителии крипт. (Рис. 2A). Истощение может быть лёгким, умеренным и тяжёлым, но эта градация субъективна (Рис. 2D-F).

Метаплазия клеток Панета

Метаплазия клеток Панета (Рис. 3B), вероятно, имеет значение, только если она наблюдается дистальнее селезёночного угла [30], и к тому же, скорее указывает на длительно текущее заболевание, чем является диагностическим маркером [3, 25].

Признаки в пользу ВЗК и против острых инфекционных колитов

Надёжность	Особенность	Рисунок	Комментарии
1. Высоко достоверные	Базальный плазматитоз	2G	Сильный прогностический признак ВЗК. Высокое согласие между различными исследованиями. Может быть фокальным или диффузным. Базальные плазматические клетки нормальны для слепой кишки и восходящей ободочной кишки
	Деформация крипт или ветвление крипт или аномальная архитектура крипт	2E,F	Высокое согласие между различными исследованиями, некоторая межисследовательская вариабельность
	Атрофия крипт	2D	<5 крипт на мм, уникальные для ВЗК в одном исследовании, некоторая межисследовательская вариабельность
	Нерегулярная или ворсинчатая поверхность слизистой	2D	Некоторая вариабельность
2. Довольно достоверные	Гранулёмы	3A	Исключить криптолитические гранулёмы; действительны только для болезни Крона; инфекционный колит против язвенного колита: не являются отличием
	Базальные гигантские клетки		Отсутствие оценки в некоторых исследованиях
	Базальные лимфоидные скопления	2H	Бывает трудно отличить от нормальных лимфоидных агрегатов
3. Менее достоверные	Хроническое воспаление или повышенная клеточность lamina propria		Низкая воспроизводимость
	Метаплазия клеток Панета (дистальнее селезёночного изгиба)	3B	Слабая связь в некоторых исследованиях. Полезность может быть ограничена при длительном заболевании. Некоторая межисследовательская вариабельность.
4. Ограниченные данные	Глубокие, а не поверхностные абсцессы крипт		
	Вариабельность диаметра крипт		
	В криптах много интраэпителиальных или просветных нейтрофилов		>10 на 1 крипту или на 1 просвет крипты, оцениваются в 10 криптах

Распределение, протяжённость и активность заболевания

Распределение заболевания

Оценка распределения

Полезно оценивать распределение хронического воспаления и изменения крипт:

- между анатомическими отделами кишки
- между биоптатами из одного и того же участка кишки
- в пределах биоптатов

Следует также отмечать распределение острого воспаления

Термины для распределения в пределах биоптата и в пределах одного участка кишки

Для хронического воспаления используются термины «диффузный», «пятнистый» и «очаговый»

(фокальный). Термины «диффузный» и «очаговый» (фокальный) также используются для описания изменений крипт и острого воспаления. Смысловая грань между понятиями «пятнистый» и «очаговый» не вполне чётко определена. Рекомендуется, чтобы определения включали:

- Диффузное хроническое воспаление: общее увеличение плотности хронических воспалительных клеток в биоптатах (Рис. 2D,F и 3C)
- Пятнистое хроническое воспаление: области повышенной плотности хронических воспалительных клеток на фоне меняющейся клеточности
- Очаговое хроническое воспаление: хорошо очерченные участки повышенной плотности хронических воспалительных клеток на нормоклеточном фоне

Признаки в пользу острых инфекционных колитов и против ВЗК

Надёжность	Особенность
Надёжные	Отсутствие признаков ВЗК
	Сохранение нормальной архитектуры крипт
	Отсутствие ветвления крипт
	Параллельные крипты
	Отсутствие базального плазмацитоза
Менее надёжные или ограниченные данные	Воспаление в верхней половине lamina propria или повышенная клеточность верхних двух третей слизистой
	Острое воспаление (вместо хронического или смешанного воспаления) в lamina propria
	Поверхностные, а не базальные гигантские клетки
	Поверхностные, а не глубокие крипт-абсцессы
	Кистозные крипт-абсцессы

Табл. 5

Особенности, свидетельствующие в пользу язвенного колита и против болезни Крона

Надёжность	Особенность	Рисунок
1. Надёжные	Диффузные нарушения крипт как в пределах одного отдела кишки, так и между отделами	3С
	Диффузные аномалии крипт внутри отдела кишки	
	Атрофия крипт	2D
	Аномальная архитектура крипт	
	Ворсинчатая или неровная поверхность слизистой оболочки	
	Истощение муцина	
	Отсутствие воспаления подвздошной кишки	3С
2. Надёжные в некоторых исследованиях, но по-разному определённые	Диффузное чрезслизистое хроническое воспаление или диффузное воспаление или выраженный диффузный чрезслизистый инфильтрат lamina propria или чрезслизистая гиперцеллюлярность lamina propria	2F
3. Менее надёжные	Распространённый криптит	
	Изменения, которые более распространены в дистальных отделах: диффузное чрезслизистое воспаление; диффузные изменения крипт; очаговые изменения крипт	

Термины для распределения между отделами

Описанные выше термины для одного участка иногда используются для описания распределения между различными отделами слизистой. Это может приводить к путанице. Предпочтительнее использовать термины «продолжающееся между участками», «не продолжающееся между участками» и «сегментарное» (то есть, анатомически не связанное [21]).

Диагностическое значение распределения при нелеченом заболевании

Оценка распределения патологических изменений между различными отделами кишки, в пределах одного отдела и в пределах биоптата очень помогает при дифференцировании НЯК и болезни Крона [36]. Широкое распространение в последнее время полной колоноскопии позволяет лучше наблюдать распределение между отделами, чем это

было в прошлом. Доказано, что ВЗК лучше классифицируется путём получения множественных образцов из различных зон, чем из ограниченного участка слизистой [5, 14, 21, 34, 36, 37].

- Распределение между отделами: непрерывное вовлечение кишки в воспалительный процесс свидетельствует в пользу язвенного колита, в то время, как сегментарные поражения – в пользу болезни Крона (Рис. 3С) [21, 36]. В то же время, из этого правила имеются исключения (Табл. 2)
- Распределение в пределах одного отдела и в пределах биоптата: диффузное вовлечение свидетельствует в пользу язвенного колита, в то время, как фокальное или пятнистое – болезни Крона.
- Нарастание тяжести процесса от проксимальных отделов к дистальным свойственно язвенному колиту, а правостороннее преобладание – болезни Крона
- Лечение и длительность заболевания могут вли-

Особенности, свидетельствующие в пользу болезни Крона и против язвенного колита

Надёжность	Особенность	Рисунок
1. Надёжные	Гранулёма (некриптолитическая)	
	Очаговое или пятнистое хроническое воспаление lamina propria (вероятнее, чем непрерывное или диффузное)	
	Очаговая или сегментарная деформация крипт, а не непрерывное или диффузное	3С
	Вовлечение подвздошной кишки	
	Отсутствие признаков язвенного колита	
2. Довольно надёжные	Ослабление проксимально-дистального градиента изменений	
3. Ограниченно надёжные или противоречивые данные*	Несоразмерное подслизистое воспаление	
	Очаговые крипт-абсцессы	
	Очаговый криптит	
4. Ограниченные данные из не первоначальных исследований	Нормальная поверхность слизистой оболочки	
	Сегментарная атрофия крипт	
	Сегментарное истощение муцина	

* Доказательства эти противоречивы или редкие. Очаговый криптит, в частности, можно видеть во многих других ситуациях, в том числе при неспецифическом язвенном колите и инфекции.

ять на распределение патологического процесса

Анализ распределения между отделами кишки также позволяет дифференцировать ВЗК от других колитидов, например, дивертикулярного колита (обычно ограниченного сигмовидной кишкой), инфекционных колитов (могут вовлекаться все отделы, в зависимости от инфекционного агента), ишемического колита (он часто локализован, например, в области селезёночного угла).

Исключения: сегментарные изменения при язвенном колите

Хотя язвенный колит обычно непрерывно поражает отделы кишечника, из этого правила есть исключения (табл. 2)

- В слепой кишке могут наблюдаться изменения, сходные с язвенным колитом при отсутствии поражения смежных участков толстой кишки (цекальная заплатка). Также может наблюдаться отсутствие поражения прямой кишки как эндоскопическое, так и при биопсиях (но не при анализе образцов после резекции кишки) [28, 31, 38-40]. Эти явления не меняют диагноз, но могут снизить порог принятия решения о диагнозе болезни Крона [3].
- «Аппендикулярный» язвенный колит может носить сегментарный характер [39, 41-44].
- Длительно существующий или леченный язвенный колит может распределяться неравномерно между отделами кишки, в пределах одного отдела и в пределах биоптатов.

Протяжённость заболевания

Протяжённость ВЗК определяется главным образом эндоскопически. Оценка протяжённости язвенного колита облегчает прогнозирование риска дисплазии [7]. Протяжённость болезни Крона опреде-

лить сложнее [5]. Гистологическая протяжённость не всегда коррелирует с эндоскопической протяжённостью [5, 39], но её определение может быть полезным для клиницистов.

Активность

Воспаление в биоптатах при ВЗК можно разделить на хроническое, активное хроническое или активное (острое) [48]. Для гистологического подтверждения активности воспаления требуется наличие криптита, крипт-абсцессов, поверхностных эпителиальных нейтрофилов, эрозий или язв. При ВЗК могут наблюдаться нейтрофилы в lamina propria, но они не всегда рассматриваются как критерий гистологической активности [45, 49-51]. Предложено множество классификаций гистологической активности ВЗК [40, 52-54], но ни одна из них не является общепринятой [3].

Оценка активности часто основывается на данных эндоскопии [12]. Ценность гистологической оценки активности не определена [5] и не сравнивалась с эндоскопическим методом оценки. Вместе с тем, её использование всё чаще рекомендуется для оценки риска малигнизации [12] и для определения полноты ремиссии после окончания лечения [55-57]. Сравнения эндоскопической и гистологической оценок активности может быть ограничено ошибкой выборки [5, 40].

Рекомендации BSG по оценке распределения процесса, его протяжённости и активности

- Необходимо оценивать микроскопические изменения в пределах биоптата, между биоптатами из одного участка кишки и между отделами кишечника
- В границах одного отдела кишечника могут ис-

Некоторые признаки, которые могут быть полезны для постановки диагноза и классификации ВЗК

Особенность	ВЗК > инфекционный колит	Инфекционный > ВЗК	ЯК > БК	БК > ЯК
Архитектура				
Сохранная архитектура		+++		+
Деформация крипт	+++		++	
Атрофия крипт	+++		++	
Диффузные изменения крипт между отделами кишки или внутри отдела (при ВЗК)			+++	
Недиффузные изменения крипт (при ВЗК)				+
Неровная поверхность слизистой	+++		++	
Воспаление				
Базальный плазмацитоз		+++		
Лимфоидные скопления		++		
Диффузное хроническое воспаление между отделами кишки или внутри отдела (при ВЗК)			+++	
Недиффузное/очаговое хроническое воспаление (при ВЗК)				++
Воспаление верхней части lamina propria		+		
Гранулёмы (не криптолитические)	++			++++
Острое воспаление lamina propria (без хронического)		+		
Распространённый криптит (при ВЗК)			+	
Другие изменения				
Истощение муцина			++	
Метаплазия клеток Панета	+			
Воспаление подвздошной кишки (при ВЗК)				++

Примечание: ++++ максимально дискриминантный; +++ высоко дискриминантный; ++ умеренно дискриминантный; + слабо дискриминантный; БК – болезнь Крона; ЯК – язвенный колит.

пользоваться терминами «диффузный», «пятнистый», и «очаговый» (фокальный)

- Для оценки разных отделов рекомендуется использовать термины «продолжающийся между отделами» и «не продолжающийся между отделами» (сегментарный)
- Имеется множество исключений из правила непрерывности язвенного колита, в том числе и при вновь выявленном заболевании. Они не дают оснований менять диагноз. Это касается также «цекальной заплатки» и при «щажении» прямой кишки.
- В патогистологическом заключении следует указывать степень гистологического воспаления, учитывая, однако, ограниченность такой оценки [3]

ВЗК в сравнении с не-ВЗК: гистология

ВЗК и норма

В некоторых исследованиях перечисляются признаки, более характерные для ВЗК, чем для нормальной слизистой. Например, аномальная архитектура крипт, деформация крипт, атрофия крипт, базальный плазмацитоз, повышенная клеточность

lamina propria, истощение муцина, гранулёмы, абсцессы крипт, криптит и язвы [11, 34, 50]. Вместе с тем, эти изменения встречаются и при других видах воспаления кишки. Поэтому сравнение между ВЗК и другими колитами, особенно инфекционными колитами, более важно, чем сравнение ВЗК с нормальной слизистой. Также нелишне отметить, что нормальная гистология не исключает клинко-патологический диагноз ВЗК.

Сравнение ВЗК и острых инфекционных колитов/самопроизвольно излечивающихся колитов/не-ВЗК-колитов

Признаки в пользу ВЗК и против острых инфекционных колитов/не-ВЗК-колитов

В большинстве исследований проводилось сравнение острых инфекционных колитов, острых инфекционноподобных колитов или самопроизвольно излечивающихся колитов, то есть диареи, которая может быть кровавой, и связанных симптомов, продолжающихся короткое время (например, ме-

Частота встречаемости гистологических признаков в начальных биопсиях (%)

Особенность	Норма	Инфекционный	ВЗК	ЯК	БК
Архитектура					
Нормальная архитектура крипт	100	85	8	6-10	
Параллельные крипты		87	53		
Неровная или ворсинчатая поверхность	0	0-7	11-27	30-50	12
Нарушения архитектуры крипт		0-30	28-100	57-89	27-32
Ветвление крипт	0-5	10	79	47-63	39
Вертикальное ветвление крипт		0	24		
Горизонтальное ветвление крипт		55	82		
Дилатация крипт	8-14	53	80	57	42
Атрофия крипт		0-15	10-33	29-66	12-23
Эпителий					
Истощение муцина	17	70	92	67-69	29-57
Метаплазия клеток Панета	6	0	4-15	16-19	4
Хроническое воспаление					
Базальный плазматитоз	0	0-6	69-100	76	
Базальные лимфоидные скопления		0-7	18-35	21-60	8
Смешанное воспаление lamina propria		0-31	38-94	27	27
Поверхностная гиперцеллюлярность		28	10		
Гранулёма	0	0-2	6-27		21-62
Гигантские клетки	0	2	25	1	11
Базальные гигантские клетки		0-2	1-16		
Поверхностные гигантские клетки		16	3	3	0
Нейтрофилы					
Нейтрофилы в lamina propria	6	47-86	0-73	61-63	55-61
Крипт-абсцессы	0	47-54	75-90	41-66	19
Крипит	0			8-64	52
Язвы или гной в просвете	0	0		31-40	24-25
Поверхностные эрозии		9-76	24-93	37	7

Примечание: БК – болезнь Крона; ВЗК – воспалительное заболевание кишечника; ЯК – язвенный колит

нее 1 месяца), не рецидивирующих, и обычно явно или вероятно связанных с обычными инфекциями (*Campylobacter*, *Salmonella*, и *Shigella*) [1, 4, 25, 58]. Главной причиной такого подхода служило то, что такая клиника очень похожа имитирует дебют ВЗК. Определённые инфекции, такие, как *Clostridium difficile*, инфекции, связанные с ВИЧ, туберкулёз, амёбиаз и шистосоматоз, имеют особенные гистологические признаки, и обычно исключаются из такого сравнения.

Многие из признаков, позволяющие дифференцировать ВЗК от острых самопроизвольно излечивающихся колитов, также позволяют дифференцировать ВЗК от не-ВЗК-колитов.

Признаки в пользу ВЗК и против острых инфекционных колитов, отображены в таблице 3. Важно всегда учитывать клиническое течение заболевания.

Признаки в пользу острых инфекционных колитов и против ВЗК

Для инфекционных колитов характерны острые воспалительные изменения, например, крипит, крипт-абсцессы, скопление нейтрофилов в lamina propria и её отёк, особенно на ранней фазе заболевания (до двух недель) [1]. В одном из исследований пациентов с инфекционной диареей, биоптаты получали в сроки от одной до десяти недель от начала заболевания. При этом была выявлена лёгкая гиперцеллюлярность lamina propria, главным образом, в верхних двух третях слизистой, с некоторым увеличением числа нейтрофилов в lamina propria и криптах [58]. Дифференцирование с ВЗК, однако, основывалось прежде всего на отсутствии признаков ВЗК, чем на позитивных признаках инфекции (Табл. 4), [1,25,26,36,58].

ВЗК против инфекционных колитов: исключения

Существует множество исключений из обычной картины.

- Деформация крипт встречается в меньшинстве случаев инфекционных колитов [18,26,33,59], особенно в фазе заживления или если инфекция тяжёлая или длительная [4, 11, 59].
- Немногие биопсии при инфекционном колите показывают наличие базального плазмацитоза или других признаков хронического воспаления [4, 18, 26]

• Аномалии крипт могут отсутствовать в биоптатах при ВЗК, особенно при раннем или леченном заболевании [3, 4, 33, 60]

• В некоторых биоптатах при ВЗК нет базального плазмацитоза или он слабо выражен, особенно при раннем или леченном заболевании

Рекомендации BSG по дифференцированию между ВЗК и инфекционного колита/не-ВЗК

- Микроскопические признаки в пользу ВЗК и против инфекционного колита включают базальный плазмацитоз и изменения архитектуры
- Комбинация нескольких изменений более инфор-

Табл. 9

Влияние временного фактора на нелеченые ВЗК

Время	Гистологические признаки (% случаев)				
	Базальный плазмацитоз	Деформация крипт	Атрофия крипт	Ворсинчатая поверхность	Гранулёма
1 -15 дней	38	0	0	0	
16-30 дней	54	23	31	23	
31-120 дней	81	20	43	33	
121-300 дней	89	78	44	33	
<25 дней					0

Табл. 10

Гистологические маски ВЗК

Категория	Болезнь	Комментарий	Клиническая корреляция
Очень схожие	Дивертикулярный колит	Обычно локализуется в сигмовидной кишке. Часто у пожилых пациентов	Данные анамнеза или эндоскопии требуются для постановки диагноза
	Диверсионный проктоколит	Может напоминать язвенный колит	Для постановки диагноза необходимы данные анамнеза
Другие маски	Колит, связанный с ВИЧ	Может напоминать болезнь Крона (пятнистый колит), но изменения крипт бывают редко	Для постановки диагноза необходимы данные анамнеза
	Слизистая оболочка над массивным поражением	Редкая причина ВЗК-подобных изменений Локализована в одной области	Данные анамнеза или визуализирующие методы требуются для постановки диагноза
Могут иметь схожие черты	Ишемия	Могут быть изменения крипт	Процесс часто локализован, например, в селезёночном угле
	Радиационный колит	Могут быть изменения крипт	Для постановки диагноза необходимы данные анамнеза
	Микроскопический колит	Плазмацитоз, иногда базальный, нет изменений крипт	Эндоскопия в норме
	Болезнь «трансплантат против хозяина»	Деформация и атрофия крипт, апоптоз при остром заболевании; хроническое заболевание напоминает латентное течение ВЗК	Для постановки диагноза необходимы данные анамнеза
Специфические инфекции	Венерическая лимфогранулёма или сифилис	Могут напоминать болезнь Крона Левостороннее поражение чаще правостороннего	Факторы риска ВИЧ
	Туберкулез	Гранулёмы	Факторы риска

Некоторые термины, которые могут вызвать проблемы

Термин	Проблема	Альтернатива
Неспецифический хронический колит или неспецифический колит	Может быть неверно истолкован как представляющий диагноз или категорию. Следует избегать	Описать признаки. В комментарии сделать вывод об их неспецифичности
Колит (как заключение, без дальнейшего уточнения)	Может быть ошибочно интерпретирован как язвенный колит	Уточнить этиологию или вероятный смысл
Неопределённый колит	Часто используется неправильно. Следует избегать при гистологическом заключении	Воспалительная болезнь кишечника, неклассифицированная
Колит неопределённого типа или этиологии	То же	Воспалительная болезнь кишечника
Неопределённый диагноз микроскопического колита	Требуется характеристики	Если возможно, следует охарактеризовать как коллагеновый или лимфоцитарный колит или описать и истолковать картину процесса
Начальные крипт-абсцессы	Неточный термин. Избегать	Крипит или крипт-абсцессы

мативна, чем одно изменение

- Важна корреляция с клинической картиной заболевания

Язвенный колит против болезни Крона: гистология

Даже тогда, когда диагноз ВЗК поставлен с уверенностью или высокой вероятностью, дальнейший дифференциальный диагноз между язвенным колитом и болезнью Крона остаётся сложным. Вместе с тем, проведение такой дифференциальной диагностики очень важно как для консервативного, так и для оперативного лечения. Например, операция по формированию подвздошнокишечного кармана признана полезной при язвенном колите и неэффективной при болезни Крона, поскольку у таких пациентов есть риск недостаточности кармана [6, 46, 61]. Соответственно, при получении каждого биоптата, особенно в дебюте заболевания, необходимо предпринимать попытки дифференцировать эти два вида ВЗК [15]. Классификация ВЗК должна основываться на комбинации гистологических и клинических признаков, а не только на одних данных микроскопии.

Гистологические признаки, позволяющие дифференцировать язвенный колит от болезни Крона, указаны в Табл.х 5 и 6.

Гранулёмы

Гранулёмы, не связанные с повреждением крипт (некриптолитические гранулёмы), очень удобны для дифференцирования между язвенным колитом и болезнью Крона, и имеют большее значение для дифференциальной диагностики, чем любой другой отдельно взятый признак [5,30,63,65,66]. Вместе с тем, они также могут встречаться при туберкулёзе и, реже, при инфекционных колитах [5, 18]. Сами по себе такие гранулёмы не позволяют поставить диагноз болезни Крона. Гранулёмы при болезни Крона не дают некроза [5].

Криптолитические гранулёмы встречаются как ответ на повреждение крипт и описаны для боль-

шинства колитидов (включая язвенный колит [5, 29], инфекционные колиты [26], дивертикулярный колит и диверсионный колит) (Рис. 3а) [67]. Несмотря на некоторые разногласия, они не считаются дискриминантным критерием [29, 67]. Соответственно, разрушение крипт должно быть исключено как причина гранулём, особенно если другие признаки болезни Крона недостоверны. Серийные срезы могут помочь определить взаимосвязь между гранулёмами и разрушением крипт (Рис. 3а), [18].

Рекомендации BSG по субклассификации ВЗК и оценке гранулём

- К микроскопическим признакам, позволяющим дифференцировать язвенный колит и болезнь Крона, относятся: гранулёмы, нарушения архитектуры и распределение патологического процесса
- Некриптолитические гранулёмы полезнее других признаков при дифференцировании между язвенным колитом и болезнью Крона
- Криптолитические гранулёмы встречаются при многих колитах и имеют низкое дифференциально-диагностическое значение или не имеют его совсем
- Изолированные гранулёмы могут потребовать применения серийных срезов, чтобы определить их взаимосвязь с разрушением крипт
- Если формирование гранулём является единственной аномалией, то в её оценке рекомендуется проявить осторожность

Оценка биоптата: дальнейшее обсуждение и итог

Нет абсолютных гистологических диагностических признаков ВЗК или какого-либо типа ВЗК. Все диагностические признаки могут лишь быть более характерны для одного вида ВЗК, чем для другого.

Диагностическая точность повышается, если наблюдается несколько признаков, а не один, а также если учитывается распределение признаков и кли-

ническая картина заболевания. Например, сочетание диффузного нарушения архитектуры крипт, ворсинчатой поверхности слизистой, атрофии крипт и базального плазмацитоза, особенно если эти изменения непрерывно расположены в кишечнике и продолжаются между его отделами, высоко вероятны для язвенного колита [3], в то время как сегментарное поражение кишечника при хроническом воспалении и изменениях крипт в сочетании с некриптолитическими гранулёмами позволяет предположить болезнь Крона.

Если диагноз формулируется как неопределённый, требуется использование минимального набора диагностических признаков [3, 36].

Также важной может быть тяжесть процесса. Так, тяжёлые изменения крипт более характерны для язвенного колита, чем для болезни Крона, в то время, как лёгкое поражение крипт не имеет дифференциально-диагностического значения.

Признаки, обычно используемые для дифференцирования ВЗК от не-ВЗК/инфекционных колитов и для дифференцирования язвенного колита от болезни Крона, суммированы в таблице 7.

Рекомендации BSG по отнесению к категории на основании гистологических данных

- Ни один гистологический признак нельзя использовать изолированно для постановки диагноза ВЗК или подтипа ВЗК. Гистологические признаки могут лишь превалировать в одной группе ВЗК над другой.
- Диагностическая точность повышается, если учитывается сразу несколько признаков, если анализируются изменения в пределах одного и нескольких отделов кишки, а также если учитывается клиническая картина заболевания

Частота и воспроизводимость

Частота

Патогистологи должны быть осведомлены о частоте различных признаков в разных обстоятельствах, и учитывать воспроизводимость каждого признака. Опубликованные данные о распространённости каждого гистологического признака показаны в таблице 8.

Эффекты продолжительности заболевания и лечения

Влияние фактора времени у нелеченных больных

Вероятность обнаружения тех или иных гистологических признаков у пациентов со вновь диагностированными ВЗК меняется с течением времени. Очаговый базальный плазмацитоз, один из наиболее ранних признаков [4], можно наблюдать в течение первых 15 дней с момента появления симптоматики (табл. 9). Он становится более рас-

пространённым и более частым со временем [4]. Архитектурные изменения в типичных случаях наблюдаются позднее. Например, деформация крипт не видна в течение первых 15 дней с момента появления симптоматики, но спустя 4 месяца она наблюдается у более, чем 75% больных [4, 11, 47, 60]. Большинство пациентов подвергаются обследованию после 6 недельной симптоматики. Поэтому признаки «хронического ВЗК» могут наблюдаться уже при постановке первичного диагноза [4].

Леченное или длительно существующее ВЗК: изменения в гистологии, протяжённости и распределении

Повторное проведение биопсий может подтвердить или уточнить диагноз ВЗК [3]. Вместе с тем, лечение изменяет гистологическую картину ВЗК. Влияние лечения непредсказуемо; оно частично зависит от продолжительности заболевания и активности начального воспаления [45, 47], его трудно отличить от влияния временного фактора.

У больных с леченным или длительно существующим ВЗК может уменьшаться базальный плазмацитоз, в то время, как изменения крипт обычно сохраняются [4]. Метаплазия клеток Панета, вероятно, является признаком длительно текущего заболевания. Может наблюдаться фиброз lamina propria. У некоторых пациентов слизистая оболочка восстанавливает нормальную структуру [35].

Протяжённость и распределение процесса могут также меняться в зависимости от времени и лечения [5, 39, 42]. Признаками длительного заболевания язвенным колитом могут быть «сжатие» прямой кишки, утрата непрерывности процесса и очаговость изменений, которые не дают оснований для изменения диагноза. Такие изменения регрессируют под влиянием медикаментозной терапии [17,28,39,45,47,70], однако тип медикаментов не коррелирует со «сжатием» прямой кишки или нарушением непрерывности процесса [17,40,65].

Некоторым лекарствам присущ специфический эффект. Производные 5-АСК и топические стероиды могут приводить к нормализации гистологии слизистой оболочки у больных с язвенным колитом [47]. Число гранулём может уменьшаться после некоторых видов лечения [47]. Циклоспорин может вызывать изменения, сходные с дисплазией [71]. Недавние клинические исследования задокументировали гистологические изменения после применения определённых фармакологических средств [57, 72].

Рекомендации BSG по учёту влияния фактора времени и лечения

- При раннем нелеченом ВЗК гистологические изменения могут быть скудными или вовсе не наблюдаться. Между началом каждого вида изменений и продолжительностью симптомов существует определённая корреляция. Базальный плазмацитоз является наиболее ранним признаком. Изменения

крипт обычно наступают позже.

- Время и лечение могут изменять гистологическую картину, распределение и протяжённость ВЗК. Длительно текущий язвенный колит довольно часто сопровождается очаговостью, нарушением непрерывности и «сжатием» прямой кишки
- Интерпретация биопсий, полученный у больных с ранним или длительно текущим ВЗК, должна проводиться с осторожностью
- Изменять уже установленный диагноз язвенного колита или болезни Крона можно только при наличии убедительных доказательств, желательно после повторного пересмотра ранее полученных биоптатов, с учётом клинических данных и мнения смежных специалистов [39].

Биопсии из подвздошной кишки и верхних отделов ЖКТ

Биопсии из подвздошной кишки при ВЗК

В некоторых случаях язвенного колита наблюдается воспаление дистальных отделов подвздошной кишки. Несмотря на то, что он рассматривается как backwash-илеит, вовлечение слепой кишки наблюдается не всегда [39, 52]. Могут наблюдаться атрофия ворсинок, смешанное воспаление lamina propria, криптит, крипт-абсцессы и очаговые эрозии [3, 52]. Некриптолитические гранулёмы не наблюдаются [65]. Пилорическая метаплазия (метаплазия слизистых желёз) может присутствовать, но нечасто [52].

У большинства пациентов с болезнью Крона имеется патология слизистой терминальных отделов подвздошной кишки [64]. Наблюдается нарушение архитектуры ворсинок и крипт, очаговое или пятнистое воспаление, очаговые эрозии и пилорическая метаплазия [3, 74]. Гранулёмы и гигантские клетки встречаются редко, но они полезны для дифференцирования между болезнью Крона и язвенным колитом [64].

Рекомендации BSG по биопсии подвздошной кишки при ВЗК

- При ВЗК воспаление подвздошной кишки является сильным доводом против язвенного колита и в пользу болезни Крона
- Некриптолитические гранулёмы в биоптатах из воспалённой слизистой подвздошной кишки позволяют отличить болезнь Крона от язвенного колита [64,65,75]

Верхние гастроинтестинальные биопсии при ВЗК

Воспаление верхних отделов ЖКТ довольно обычно для болезни Крона [76] и довольно редко встречается при язвенном колите [77]. Вовлечение верхних отделов ЖКТ в патологический процесс более характерно для детей, чем для взрослых [73].

Желудочные гранулёмы могут наблюдаться в 0-83% случаев болезни Крона, в зависимости от дизайна исследований [76, 78]. Гранулёмы из любого

отдела являются убедительным доказательством в пользу болезни Крона и против язвенного колита. Однако, сами по себе они не позволяют поставить диагноз болезни Крона, так как могут встречаться во многих других клинических ситуациях [76].

При болезни Крона нередко вовлекается в процесс двенадцатиперстная кишка, однако это явление изредка может наблюдаться и при язвенном колите [77, 79]. Здесь могут наблюдаться диффузное хроническое воспаление и изменения крипт, сходные с колоректальными [77].

«Фокально усиленный гастрит» [77, 80], который характеризуется очаговым смешанным перифовеолярным или перигландулярным воспалительным инфильтратом с повреждением эпителия, известен как признак болезни Крона [5,75,81], однако он не специфичен [5,65,77,82], и может наблюдаться при язвенном колите [77, 83]. Если даже известно, что пациент страдает ВЗК, всегда следует исключить инфекцию *Helicobacter pylori*.

Вовлечение пищевода в патологический процесс может быть установлено, если обнаружены гранулёмы. Однако, следует в этом случае исключить гастро-эзофагеальный рефлюкс или другие причины [84]. При болезни Крона описан также лимфоцитарный эзофагит [84]. Вовлечение пищевода при язвенном колите бывает очень редко [77, 78].

Рекомендации BSG по биопсии из верхних отделов ЖКТ при ВЗК

- Вовлечение верхних отделов ЖКТ при болезни Крона встречается значительно чаще, чем при язвенном колите
- Перед тем, как при ВЗК ставить диагноз вовлечения верхних отделов ЖКТ в патологический процесс, следует исключить другие распространённые причины, в частности, ГЭРБ и *Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит
- Обнаружение гранулём верхних отделов ЖКТ повышает вероятность диагноза болезни Крона, однако при этом следует проявлять осмотрительность

Гистологические маски ВЗК

Многие виды патологии могут имитировать гистологическую картину ВЗК. Такую возможность всегда следует иметь в виду, особенно при недостатке клинических данных.

Диверсионный проктоколит

После резекции толстой кишки направление движения кала может быть изменено. В исключённом отделе толстой кишки может развиваться диверсионный проктоколит (ДПК), который может давать большое число аномалий слизистой оболочки, включая пятнистое или диффузное воспаление lamina propria, выпуклые лимфоидные фолликулы, деформацию и атрофию крипт, афтозные или неафтозные язвы, которые напоминают ВЗК (Рис. 3F), [85-88]. Если у больного нет в анамнезе ВЗК, то эти

изменения могут быть целиком связаны с зоной диверсии. У пациентов, страдающих ВЗК, зоны ДПК и ВЗК могут перекрываться, что затрудняет их дифференциацию.

После операции диверсии течение язвенного колита в оперированной зоне обычно тяжёлое, в то время, как при болезни Крона течение иногда улучшается [86]. Гистологические признаки в биоптатах и резецированных участках при диверсии не позволяют достоверно дифференцировать болезнь Крона и язвенный колит.

Микроскопический колит

Термин «микроскопический колит», если это возможно, следует квалифицировать как коллагенозный колит либо как лимфоцитарный колит [91]. Коллагенозный колит характеризуется утолщёнными субэпителиальными слоями коллагена (>15 мкм) [92] и некоторым, обычно небольшим, увеличением интраэпителиальных лимфоцитов [93]. Лимфоцитарный колит сопровождается повышением интраэпителиальных лимфоцитов (>20 на 100 эпителиальных клеток) [94]. В обоих случаях наблюдается также поверхностная дегенерация эпителия и увеличение числа плазматических клеток в lamina propria [92, 95]. Очень редко субэпителиально присутствуют многоядерные гигантские клетки [96]. Эндоскопических изменений обычно не наблюдается [92].

При коллагенозном и лимфоцитарном колитах может наблюдаться базальный плазматитоз (рис. 3G), который повышает вероятность наличия у пациента ВЗК [21, 93]. Однако, другие признаки ВЗК, такие, как деформация крипт, обычно отсутствуют [93, 97]. С другой стороны, раннее ВЗК, с незначительным интраэпителиальным лимфоцитозом и сохранной архитектурой, может напоминать микроскопический колит [21]. Имеется несколько сообщений о картине ВЗК, напоминающей микроскопический колит у пациентов, в том числе до начала клинических проявлений ВЗК [98, 99].

Дивертикулярный колит

Дивертикулярный колит (колит, ассоциированный с дивертикулярной болезнью; изолированный сигмоидит) относится к изменениям слизистой в сегментах, поражённых дивертикулами, обычно сигмовидной кишки. В биопсии обычны плазматитоз lamina propria, криптит и крипт-абсцессы (рис. 3H). Деформация крипт обычно присутствует, хотя и не в тяжелой степени. Базальный плазматитоз и метаплазия клеток Панета также весьма распространены. Ворсинчатая поверхность и некриптолитические гранулемы встречаются редко [27, 100]. Гистологически дивертикулярный колит может напоминать ВЗК [26, 27, 101]. Ошибочный диагноз НЯК в этих случаях – известная проблема [26]. Важно проводить в этих случаях оценку биопсий как из сигмовидной кишки так и из прямой кишки [27, 102]. Сходство с болезнью Крона также может на-

блюдаться, особенно в резецированных участках кишки [103]. Некоторые авторы проводят различие между «сегментарным колитом, связанным с дивертикулезом (SCAD)», который часто напоминает ВЗК, и дивертикулитом (т.е. воспалением, исходящим непосредственно из дивертикула слизистой оболочки на соседний участок слизистой оболочки), и подразделяют его, например, на болезнь полулунных складок, НЯК-подобный, и Крон-подобный колиты [104]. Кроме того, вероятно, что ВЗК особенно склонны к развитию в дивертикулярном сегменте у пациентов, имеющих одновременно ВЗК и дивертикулит [105]. Соответственно, связь между ВЗК и дивертикулитом не является однозначной.

Радиационный колит

Лучевая терапия может вызвать хронический колит с атрофией крипт, деформацией крипт и истощением муцина, потенциально напоминающий ВЗК [21, 35, 102]. Другие признаки, в том числе гиалинизация, фиброз и флебэктазии, а также базальный плазматитоз отсутствуют, что может помочь различать эти состояния [15, 21, 35,] но диагноз этого состояния зависит от анамнеза болезни.

Ишемический колит

Ишемический колит может клинически перекрываться с ВЗК. Микроскопически, хроническая ишемия может вызвать атрофию и деформацию крипт [21, 35, 65, 102]. Базальный плазматитоз отсутствует или встречается редко. Типичными являются острое воспаление лёгкой степени, гиалинизация lamina propria и фиброз [15, 21]. Сильно повреждённые крипты могут быть представлены глубоко расположенными скоплениями нейроэндокринных клеток [35]. Клиническая картина и анатомические распределение помогают дифференцировать ишемический колит от ВЗК [15, 35].

Болезнь «трансплантат против хозяина»

Острая болезнь «трансплантат против хозяина» может вызвать атрофию и деформацию крипт, но обычно хроническое воспаление отсутствует или лёгкой степени, а также наблюдается апоптоз эпителиальных клеток крипт. Хроническая болезнь «трансплантат против хозяина» может также привести к деформации и атрофии крипт, с фиброзом или без него [35]. После массивной утраты эпителия, эндокринные клетки могут оставаться единственным признаком ранее существующих крипт [106].

Массивное поражение

Слизистая оболочка выше внутрислизистой или подслизистой образования (например, дивертикулита, рака, эндометриоза) может показывать черты, напоминающие ВЗК, в том числе, хроническое воспаление lamina propria и деформацию крипт [107]. Гранулемы встречаются реже [107].

Инфекции

ВИЧ

Колоректальные биопсии у ВИЧ-положительных пациентов с хронической диареей часто не обнаруживают никаких патогенов, но может покрывать умеренное хроническое воспаление, лимфоидные агрегаты, лимфоидные фолликулы и апоптоз эпителия крипт [108]. Картина может напоминать ВЗК, особенно, болезнь Крона, но деформация крипт встречается редко [35, 109]. В некоторых случаях изменения могут быть вторичными при венерической лимфогранулеме [110]. Диагноз «болезнь Крона» не рекомендуется для пациентов с ВИЧ-инфекцией с ВЗК-подобными изменениями кишки.

Венерическая лимфогранулема и сифилис

Хронический проктоколит, связанный с венерической лимфогранулемой и при сифилисе, могут быть похожи друг на друга гистологически и оба могут напоминать ВЗК, в особенно болезнь Крона [110, 111]. Прямая кишка чаще всего вовлекается в процесс и, как правило, наиболее сильно страдает, но воспалена может быть любая часть толстой кишки [111, 112]. Большинство пациентов – это ВИЧ-инфицированные мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами [111]. Гистологические изменения включают выраженную лимфогистиоцитарную инфильтрацию и инфильтрацию плазматическими клетками, фиброз, относительно лёгкое острое воспаление и минимальный базальный плазмацитоз или деформацию крипт [35, 111]. Гранулемы и метаплазия клеток Панета может наблюдаться, но не часто [35, 111, 113]. Надёжная дифференциальная диагностика с ВЗК зависит от клинических данных [111].

Иерсиниоз и туберкулёз

Иерсиниоз и туберкулёз могут приводить к образованию гранулём, иногда вызывать деформацию крипт, и могут имитировать болезнь Крона [59, 114]. Казеозный некроз и доказанное наличие кислотоустойчивых бактерий указывают на туберкулёз, но это встречается меньшинстве случаев. Туберкулёзу отдается предпочтение перед ВЗК при сливающихся гранулемах, многочисленных гранулемах, гигантских клетках Лангханса, лимфоидных манжетках вокруг гранулём и гранулемах диаметром более 400 мкм [115]. Иерсиниозу отдается предпочтение перед ВЗК при выявлении гранулём с центральным некрозом; гранулём, которые окружены лимфоидной манжеткой, а также при обнаружении звездчатых абсцессов [59, 114].

Другие инфекции

Амёбный колит при длительном течении может привести к искажениям крипт, но, как правило, при этом отсутствуют другие признаки ВЗК [59]. Эта и другие протозойные инфекции могут сопутствовать ВЗК и усугублять течение этого заболе-

вания [116]. Шистосомоз может вызвать формирование гранулём [35]. Эти болезни очевидны, если видны микроорганизмы. Хроническая инфекция *Clostridium difficile* является общепризнанной причиной изменений архитектуры крипт [88]. Клинические данные для постановки диагноза также очень важны.

Лекарства

Лекарства всегда следует иметь в виду, особенно если колит имеет необычные признаки. Колит, вызванный употреблением нестероидных противовоспалительных препаратов имеет широкий спектр проявлений и может иногда вызывать деформацию крипт, ВЗК-подобные изменения, и даже образование гранулём; важными признаками являются апоптоз эпителиальных клеток и увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов [101, 117]. Колит, вызванный приёмом микофенолата мофетила может напоминать ВЗК с архитектурными изменениями крипт и хроническим воспалением, но чаще он имитирует картину болезни «трансплантат против хозяина» [118].

Другие потенциальные маски ВЗК

Пролапс слизистой оболочки прямой кишки

Пролапс ректальной слизистой может вызвать деформацию крипт, потенциально напоминающую ВЗК. Другие особенности пролапса, такие как вертикальные гладкомышечные волокна и «ромбовидные» крипты, могут помочь провести дифференциацию, в то время как базальный плазмацитоз обычно отсутствует [88, 119].

Болезнь Бехчета

Болезнь Бехчета редко поражает толстую кишку. Она, как правило, вызывает язвы и преимущественно влияет на илеоцекальный регион. Клинически она может имитировать ВЗК (особенно болезнь Крона). Существует немного описаний гистологической картины при болезни Бехчета, но известно об образовании лимфоидных скоплений, а также то, что гранулемы для этого заболевания не характерны [120, 121].

Аутоиммунная энтеропатия

Аутоиммунная энтеропатия – редкое состояние, которое может вовлекать толстую кишку и приводит к ВЗК-подобным изменениям, особенно хроническому воспалению *lamina propria* [122, 123].

Общий переменный иммунодефицит

Общий переменный иммунодефицит может вызывать деформацию крипт, образование гранулём и острое воспаление, иногда он даёт сходную с ВЗК гистологическую картину. Главным критерием этого состояния является отсутствие или незначительность базального плазмацитоза *lamina propria*, однако этот критерий не универсален [124].

Очаговый (фокальный) активный колит

Гистологическая картина фокального активного колита характеризуется фокальным криптитом или крипт-абсцессами при отсутствии других изменений. Такая картина неспецифична и может наблюдаться при ВЗК, инфекциях, ишемии, приёме НПВП и другой патологии [59, 125, 126]. Это состояние не является диагнозом. Если наблюдаются описанные изменения, то следует подозревать у больного ВЗК или другую патологию.

Биопсии илеоанального кармана

Биопсии из илеоанального кармана берутся по различным причинам, например, чтобы оценить тяжесть воспаления, обнаружить доказательства ВЗК,

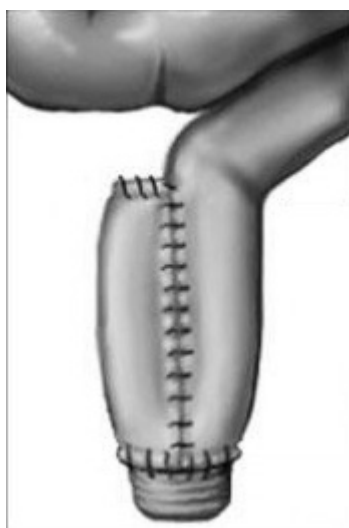


Рис 4. Паучит (pouchitis) – это воспаление илеоанального кармана [https://www.healthtap.com/]

исключить другие состояния, такие, как цитомегаловирус или дисплазия. Можно также брать биоптаты из дистального кармана. Обычными являются адаптивные изменения, в том числе атрофия ворсинок и колоректальный фенотип [127]. Воспаление встречается часто, и диагноз «паучит» (pouchitis) должен базироваться не только на гистологических данных [127]. Шкалы активности гистологического воспаления могут быть полезны как клиницисту, так и патологисту [127-129]. Идентификация и классификация ВЗК при этой патологии затруднены, так как здесь могут наблюдаться изменения, характерные для ВЗК, особенно для болезни Крона [127]. Неправильная интерпретация результатов гистологического исследования может случаться при недостатке клинических данных.

Рекомендации BSG по гистологическим маскам ВЗК

- Существует множество гистологических масок ВЗК
- Дивертикулярный колит и диверсионный протоколит могут быть очень похожи на ВЗК
- Прежде, чем с уверенностью исключить гистоло-

гические маски ВЗК, следует обязательно учесть данные клинической картины и эндоскопический анамнез

Терминология

Некоторые гистологические термины являются двусмысленными и могут вызывать путаницу (табл. 11).

Колит

Это слово может означать язвенный колит для клиницистов и воспаление кишки для патогистологов. Термин требует пояснения, поскольку он может быть неправильно интерпретирован как язвенный колит, с серьёзными последствиями для пациента.

«Неспецифический колит» и «неспецифический хронический колит»

Эти термины могут быть неправильно истолкованы клиницистами как диагнозы, поэтому их следует избегать [91]. Лёгкие изменения крипт и пограничное воспаление могут встречаться при различных обстоятельствах [91]. Патогистологу следует описать процесс и указать отсутствие его специфичности.

Неклассифицируемое ВЗК, «неопределённый колит» или «колит неопределённого типа/этиологии»

Разграничение между язвенным колитом и болезнью Крона часто невозможно. Лечение может усугублять эту проблему [61]. Ярлык «неопределённый колит» раньше использовался для резецированных образцов кишки с явным ВЗК, когда дальнейшая классификация была невозможной [3,7,65,130,131]. К сожалению, этот термин приводит к путанице и часто ошибочно используется в смысле «колит неизвестной этиологии» или для описания несуществующей промежуточной формы между язвенным колитом и болезнью Крона [3,7,11,13,37,61,65,88]. Был предложен также термин «колит неопределённого типа/этиологии». Лучше избегать использования обоих этих терминов гистологами и не использовать их в гистологических заключениях. Рекомендуется применять термин «неклассифицированное ВЗК», поскольку он недвусмысленно указывает, что данная патология – это ВЗК [6, 7]. Если имеется неопределённость относительно наличия ВЗК, этот факт следует указать чётко.

Микроскопический колит

Этот термин часто неудачно используют при любой форме гистологического воспаления при отсутствии эндоскопических и рентгенологических аномалий, что может наблюдаться при некоторых видах ВЗК. Использование этого термина рекомендуется избегать.

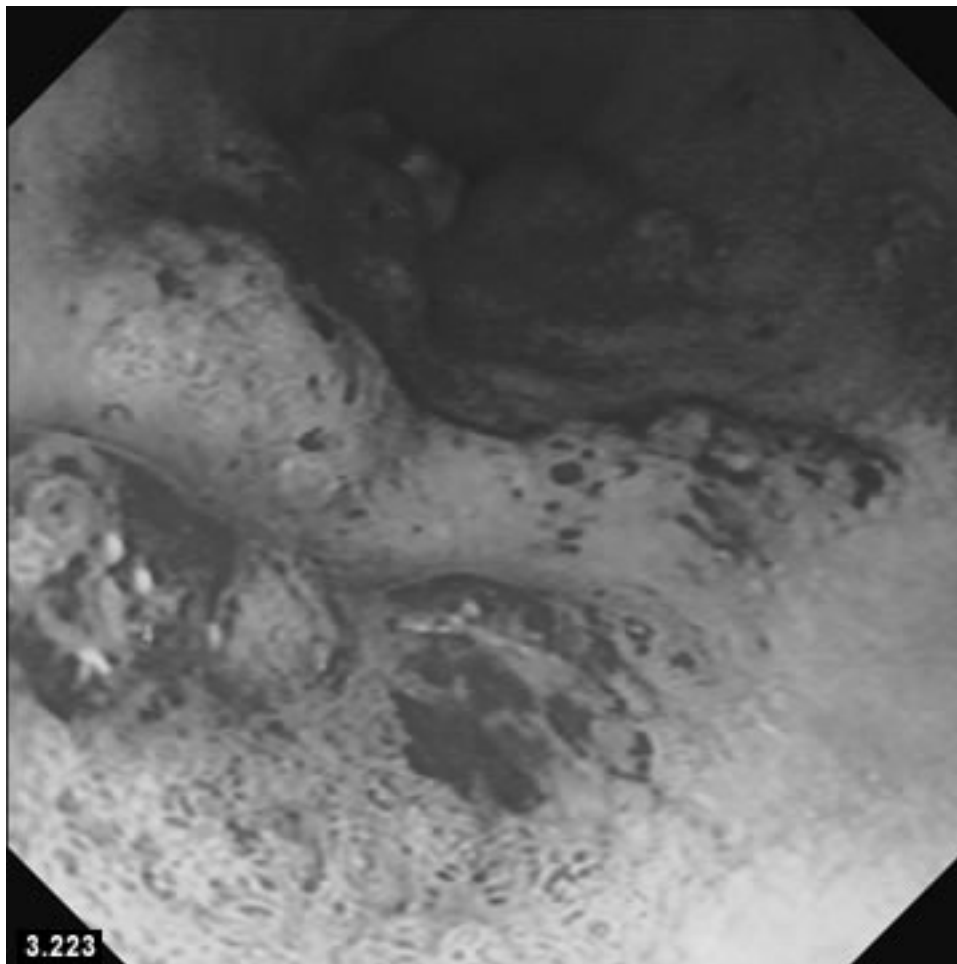


Рис 5. DALM-поражение – это морфологически подтвержденная дисплазия в любом минимально изменённом участке кишки, как правило, на фоне подлежащего опухолевидного образования [<http://www.gastrohep.org/images/imageasp?id=799>]

Рекомендации BSG по терминология и неклассифицированным ВЗК

- В гистологическом заключении следует указывать форму ВЗК: болезнь Крона или язвенный колит, или большую вероятность одного из диагнозов
- Термин «неклассифицированное ВЗК» рекомендуется в случае невозможности классифицировать ВЗК
- Чтобы повысить точность диагностики ВЗК, рекомендуется проведение патогистологических консилиумов
- Термин «неопределённый колит» не следует использовать в гистологическом заключении
- Термин «колит неопределённого типа/этиологии» применять не следует
- Термины «неспецифический колит» и «неспецифический хронический колит» употреблять не следует

Дисплазия

Дисплазия является маркером будущей и подразумеваемой малигнизации [65, 134]. Клинические руководства рекомендуют для её диагностики проводить орошение толстой кишки красителями с по-

следующей прицельной биопсией. Если это сделать невозможно, то производят биопсию из случайно выбранных участков кишки, по 2-4 биоптата из одной зоны с интервалом 100 мм [5, 12]. Доказательных данных об идеальном количестве биоптатов, требующихся для постановки диагноза, нет.

Диагностика дисплазии

Диагноз дисплазии ставится на основе данных атипичной архитектуры (скученность желёз) и цитологии (ядерная гиперхроматизация, псевдостратификация, увеличение, плеоморфизм и утрата полярности) [58, 88, 135]. Обычно дисплазия распространяется к поверхности слизистой, тогда как регенераторные изменения – нет [65, 88, 101].

Дисплазия при ВЗК часто напоминает картину при колоректальных аденомах [101]. Эпителий при дисплазии, вызванной ВЗК, часто зубчатый [35, 101]. Воспалительные полипы иногда образуют участки дисплазии [101].

Термин «неопределённая дисплазия» может использоваться во всех случаях, когда по различным причинам не может быть с уверенностью сделано заключение о наличии дисплазии, например атипичные изменения в условиях воспаления [65, 135].

Промежуточной градации между отсутствием дисплазии и дисплазией низкой степени нет. Если термин «неопределённая дисплазия» используется в тексте гистологического заключения, то его следует пояснить. Рекомендуется проведение дополнительных биопсий.

Дисплазия низкой степени против дисплазии высокой степени

Определить степень дисплазии позволяют изменения архитектуры слизистой и данные цитологии. Некоторые авторы предпочитают опираться на один из них, а не на оба [9, 101]. Британское руководство по скринингу рака толстой кишки рекомендует ориентироваться на данные архитектуры [9]. Цитологические данные в пользу дисплазии высокой степени – это ядра в верхней половине клетки и полная утрата полярности [35, 88, 101]. Ядра укрупнены, гиперхроматичны, скорее округлые или овальные, чем в виде карандаша. Митозы более многочисленные, ядрышки более заметны. Архитектурные изменения более выражены, с крибриформными участками [35, 88]. Чтобы образец был отнесен к дисплазии высокой степени, подобные изменения должны затрагивать хотя бы несколько крипт, однако их точное число пока не согласовано [9, 88]. Применять термин «carcinoma in situ» не рекомендуется.

Поражение, связанное с дисплазией (dysplasia-associated lesion or mass – DALM) против аденомы

Тактика при локализованных диспластических поражениях зависит от их гистологических признаков и резектабельности, а также от того, расположен ли поражённый участок в пределах ВЗК или вне их. В меньшей степени для тактики имеет значение, относится ли полип к «спорадической» аденоме или он является связанным с ВЗК диспластическим поражением.

Более того, гистологически разграничить последние два состояния невозможно. Вместе с тем, указание на наличие дисплазии в участках вокруг поражённой слизистой, очень важно, поскольку от него зависит врачебная тактика после полипэктомии [5, 12, 88].

Двойная отчётность по дисплазии

В диагностике и стадировании гастроинтестинальной дисплазии вариабельность результатов у разных исследователей является общепризнанной проблемой [101, 134, 136]. Идеальным подходом было бы применять оценку биоптатов двумя патогистологами [5, 8], хотя имеются данные, противоречащие такому подходу [5, 134]. Разграничение между дисплазией низкой и высокой степени влияет на тактику при плоской дисплазии. Современная тенденция к тому, чтобы эндоскопически резецировать все отчётливо видимые и чётко очерченные диспластические участки (с гистологическим под-

тверждением краёв) привела к снижению актуальности стадирования дисплазии в таких случаях [12].

Дополнительные методы диагностики дисплазии

Опора на дополнительные методы диагностики и стадирования дисплазии, такие, как окраска мучина или иммуногистохимия, в настоящее время не рекомендуется. Тем не менее, они могут играть свою роль в подтверждении диагноза дисплазии [5, 8, 101].

Рекомендации BSG по дисплазии

- Диагноз и стадирование дисплазии зависит от архитектуры и гистологии
- Дисплазия подразделяется на две степени тяжести: «низкой степени» и «высокой степени»
- Термин «неопределённая дисплазия» может использоваться, если дифференциация между диспластической и недиспластической атипией невозможна
- Для оценки наличия дисплазии рекомендуется привлекать двух специалистов-патогистологов

Литература

- 1 Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol* 1997;50:93-105.
- 2 Feakins RM. An audit of UK pathologists' use of the British Society of Gastroenterology guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol* 2007;60:1178-9.
- 3 Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008;2:1-23.
- 4 Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:318-32.
- 5 Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55(suppl 1):i1-15.
- 6 Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571-607.
- 7 Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19(Suppl A):5-36.
- 8 Feakins RM, Campbell F, Mears L, et al. Tissue pathways for gastrointestinal and hepatopancreatobiliary pathology. London: Royal College of Pathologists, 2009.
- 9 Carey F, Newbold M, Quirke P, et al. Reporting lesions in the NHS Bowel Cancer Screening Programme. Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes, 2007.
- 10 Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(Suppl 5):V1-16.
- 11 Theodossi A, Spiegelhalter DJ, Jass J, et al. Observer variation and discriminatory value of biopsy features in inflammatory bowel disease. *Gut* 1994;35:961-8.
- 12 Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010;59:666-89.
- 13 Tanaka M, Saito H, Fukuda S, et al. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:281-6.
- 14 Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, et al. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy* 2003;35:1004-8.
- 15 Tsang P, Rotterdam H. Biopsy diagnosis of colitis: possibilities and pitfalls. *Am J Surg Pathol* 1999;23:423-30.

- 16 Rex DK, Bond JH, Winawer S, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1296-308.
- 17 Kim B, Barnett JL, Kleer CG, et al. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3258-62.
- 18 Surawicz CM, Haggitt RC, Husseman M, et al. Mucosal biopsy diagnosis of colitis: acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994;107:75-83.
- 19 Levine DS, Haggitt RC. Normal histology of the colon. *Am J Surg Pathol* 1989;13:966-84.
- 20 Farris AB, Lauwers GY, Ferry JA, et al. The rectal tonsil: a reactive lymphoid proliferation that may mimic lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1075-9.
- 21 Tanaka M, Riddell RH, Saito H, et al. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:55-67.
- 22 Shepherd NA. What is the significance of muciphages in colorectal biopsies? Muciphages and other mucosal accumulations in the colorectal mucosa. *Histopathology* 2000;36:559-62.
- 23 Pascal RR, Gramlich TL, Parker KM, et al. Geographic variations in eosinophil concentration in normal colonic mucosa. *Mod Pathol* 1997;10:363-5.
- 24 Driman DK, Preiksaitis HG. Colorectal inflammation and increased cell proliferation associated with oral sodium phosphate bowel preparation solution. *Hum Pathol* 1998;29:972-8.
- 25 Surawicz CM, Belic L. Rectal biopsy helps to distinguish acute self-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984;86:104-13.
- 26 Dundas SA, Dutton J, Skipworth P. Reliability of rectal biopsy in distinguishing between chronic inflammatory bowel disease and acute self-limiting colitis. *Histopathology* 1997;31:60-6.
- 27 Makapugay LM, Dean PJ. Diverticular disease-associated chronic colitis. *Am J Surg Pathol* 1996;20:94-102.
- 28 Washington K, Greenson JK, Montgomery E, et al. Histopathology of ulcerative colitis in initial rectal biopsy in children. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1441-9.
- 29 Mahadeva U, Martin JP, Patel NK, et al. Granulomatous ulcerative colitis: a re-appraisal of the mucosal granuloma in the distinction of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Histopathology* 2002;41:50-5.
- 30 Tanaka M, Saito H, Kusumi T, et al. Spatial distribution and histogenesis of colorectal Paneth cell metaplasia in idiopathic inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1353-9.
- 31 Robert ME, Tang L, Hao LM, et al. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis: perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. *Am J Surg Pathol* 2004;28:183-9.
- 32 Nostrant TT, Kumar NB, Appelman HD. Histopathology differentiates acute self-limited colitis from ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987;92:318-28.
- 33 Allison MC, Hamilton-Dutoit SJ, Dhillon AP, et al. The value of rectal biopsy in distinguishing self-limited colitis from early inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1987;65:985-95.
- 34 Seldenrijk CA, Morson BC, Meuwissen SGM, et al. Histopathological evaluation of colonic mucosal biopsy specimens in chronic inflammatory bowel disease: diagnostic implications. *Gut* 1991;32:1514-20.
- 35 Talbot I, Price A, Salto-Tellez M. Biopsy pathology in colorectal disease. 2nd edn. London: Hodder Arnold, 2006.
- 36 Bentley E, Jenkins D, Campbell F, et al. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol* 2002;55:955-60.
- 37 Escher JC, ten KF, Lichtenbelt K, et al. Value of rectosigmoidoscopy with biopsies for diagnosis of inflammatory bowel disease in children. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:16-22.
- 38 Markowitz J, Kahn E, Granchar K, et al. Atypical rectosigmoid histology in children with newly diagnosed ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:2034-7.
- 39 Kleer CG, Appelman HD. Ulcerative colitis: patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. *Am J Surg Pathol* 1998;22:983-9.
- 40 Joo M, Odze RD. Rectal sparing and skip lesions in ulcerative colitis: a comparative study of endoscopic and histologic findings in patients who underwent proctocolectomy. *Am J Surg Pathol* 2010;34:689-96.
- 41 Scott IS, Sheaff M, Coumbe A, et al. Appendiceal inflammation in ulcerative colitis. *Histopathology* 1998;33:168-73.
- 42 Odze R. Diagnostic problems and advances in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol* 2003;16:347-58.
- 43 D'Haens G, Geboes K, Peeters M, et al. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1275-9.
- 44 Kroft SH, Stryker SJ, Rao MS. Appendiceal involvement as a skip lesion in ulcerative colitis. *Mod Pathol* 1994;7:912-14.
- 45 Mutinga ML, Odze RD, Wang HH, et al. The clinical significance of right-sided colonic inflammation in patients with left-sided chronic ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:215-19.
- 46 Yantiss RK, Farraye EA, O'Brien MJ, et al. Prognostic significance of superficial fissuring ulceration in patients with severe «indeterminate» colitis. *Am J Surg Pathol* 2006;30:165-70.
- 47 Geboes K, Dalle I. Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation. *Gut* 2002;50:37-42.
- 48 Glickman JN, Bousvaros A, Farraye EA, et al. Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings. *Am J Surg Pathol* 2004;28:190-7.
- 49 Dube AK, Cross SS, Lobo AJ. Audit of the histopathological diagnosis of non-neoplastic colorectal biopsies: achievable standards for the diagnosis of inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol* 1998;51:378-81.
- 50 Cross SS, Harrison RF. Discriminant histological features in the diagnosis of chronic idiopathic inflammatory bowel disease: analysis of a large dataset by a novel data visualisation technique. *J Clin Pathol* 2002;55:51-7.
- 51 Keren DF, Appelman HD, Dobbins WO III, et al. Correlation of histopathologic evidence of disease activity with the presence of immunoglobulin-containing cells in the colons of patients with inflammatory bowel disease. *Hum Pathol* 1984;15:757-63.
- 52 Haskell H, Andrews CW Jr, Reddy SI, et al. Pathologic features and clinical significance of «backwash» ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1472-81.
- 53 Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126:451-9.
- 54 Geboes K, Riddell R, Ost A, et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut* 2000;47:404-9.
- 55 Chamaillard M, Chervaux JB, Peyrin-Biroulet L. Looking beyond histological healing in ulcerative colitis: towards the establishment of a molecular signature for quiescent but progressive disease. *Gut* 2013;62:959-60.
- 56 Hebuterne X, Lemann M, Boubnik Y, et al. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. *Gut* 2013;62:201-8.
- 57 Mayer L, Sandborn WJ, Stepanov Y, et al. Anti-IP-10 antibody (BMS-936557) for ulcerative colitis: a phase II randomised study. *Gut* Published Online First: 5 March 2013. doi:10.1136/gutjnl-2012-303424
- 58 Jenkins D, Goodall A, Scott BB. Simple objective criteria for diagnosis of causes of acute diarrhoea on rectal biopsy. *J Clin Pathol* 1997;50:580-5.
- 59 Khor TS, Fujita H, Nagata K, et al. Biopsy interpretation of colonic biopsies when inflammatory bowel disease is excluded. *J Gastroenterol* 2012;47:226-48.
- 60 Therkildsen MH, Jensen BN, Teglbjaerg PS, et al. The final outcome of patients presenting with their first episode of acute diarrhoea and an inflamed rectal mucosa with preserved crypt architecture. A clinicopathologic study. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:158-64.
- 61 Geboes K, Colombel JF, Greenstein A, et al. Indeterminate colitis: a review of the concept—what's in a name? *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:850-7.
- 62 Le Berre N, Heresbach D, Kerbaol M, et al. Histological discrimination of idiopathic inflammatory bowel disease from other types of colitis. *J Clin Pathol* 1995;48:749-53.
- 63 Lessells AM, Beck JS, Burnett RA, et al. Observer variability in the histopathological reporting of abnormal rectal biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1994;47:48-52.
- 64 Geboes K, Ectors N, D'Haens G, et al. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998;93:201-16.
- 65 Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2004;57:1233-44.
- 66 Lee FD, Maguire C, Obeidat W, et al. Importance of cryptolytic lesions and pericryptal granulomas in inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol* 1997;50:148-52.
- 67 Warren BF, Shepherd NA, Price AB, et al. Importance of cryptolytic lesions and pericryptal granulomas in inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol* 1997;50:880-1.
- 68 Tanaka M, Masuda T, Yao T, et al. Observer variation of diagnoses based on simple biopsy criteria differentiating among Crohn's disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:1368-72.
- 69 Giard RW, Hermans J, Ruiter DJ, et al. Variations in histopathological evaluation of non-neoplastic colonic mucosal abnormalities: assessment and clinical significance. *Histopathology* 1985;9:535-41.
- 70 Bernstein CN, Shanahan F, Anton PA, et al. Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995;42:232-7.
- 71 Hyde GM, Jewell DP, Warren BF. Histological changes associated with the use of intravenous cyclosporin in the treatment of severe ulcerative colitis

- may mimic dysplasia. *Colorectal Dis* 2002;4:455-8.
- 72 Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Hinojosa J, et al. Infliximab induces clinical, endoscopic and histological responses in refractory ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:94-101.
- 73 Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:653-74.
- 74 Goldstein N, Dulai M. Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn disease. *Am J Clin Pathol* 2006;126:365-76.
- 75 Kundhal PS, Stormon MO, Zachos M, et al. Gastral antral biopsy in the differentiation of pediatric colitides. *Am J Gastroenterol* 2003;98:557-61.
- 76 Wright CL, Riddell RH. Histology of the stomach and duodenum in Crohn's disease. *Am J Surg Pathol* 1998;22:383-90.
- 77 Lin J, McKenna BJ, Appelman HD. Morphologic findings in upper gastrointestinal biopsies of patients with ulcerative colitis: a controlled study. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1672-7.
- 78 Tobin JM, Sinha B, Ramani P, et al. Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis: a blinded, controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:443-8.
- 79 Valdez R, Appelman HD, Bronner MP, et al. Diffuse duodenitis associated with ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1407-13.
- 80 Oberhuber G, Puspok A, Oesterreicher C, et al. Focally enhanced gastritis: a frequent type of gastritis in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112:698-706.
- 81 Lash RH, Lauwers GY, Odze RD, et al. Inflammatory disorders of the stomach. In: Odze RD, Goldblum JR. eds. *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas*. 2nd edn. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009:269-320.
- 82 Sharif F, McDermott M, Dillon M, et al. Focally enhanced gastritis in children with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1415-20.
- 83 McHugh JB, Gopal P, Greenson JK. The clinical significance of focally enhanced gastritis in children. *Am J Surg Pathol* 2013;37:295-9.
- 84 Ebach DR, Vanderheyden AD, Ellison JM, et al. Lymphocytic esophagitis: a possible manifestation of pediatric upper gastrointestinal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:45-9.
- 85 Geraghty JM, Talbot IC. Diversion colitis: histological features in the colon and rectum after defunctioning colostomy. *Gut* 1991;32:1020-3.
- 86 Edwards CM, George B, Warren B. Diversion colitis: new light through old windows. *Histopathology* 1999;34:1-5.
- 87 Feakins RM. Diversion proctocolitis with granulomatous vasculitis in a patient without inflammatory bowel disease. *Histopathology* 2000;36:88-9.
- 88 Greenson JK, Odze RD. Inflammatory disorders of the large intestine. In: Odze RD, Goldblum JR. eds. *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas*. 2nd edn. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009:355-94.
- 89 Asplund S, Gramlich T, Fazio V, et al. Histologic changes in defunctioned rectums in patients with inflammatory bowel disease: a clinicopathologic study of 82 patients with long-term follow-up. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1206-13.
- 90 Warren BF, Shepherd NA, Bartolo DC, et al. Pathology of the defunctioned rectum in ulcerative colitis. *Gut* 1993;34:514-16.
- 91 Geboes K, Villanacci V. Terminology for the diagnosis of colitis. Are indeterminate colitis and microscopic colitis useful terms? *J Clin Pathol* 2005;58:1133-4.
- 92 Nyblin N, Bobr J, Eriksson S, et al. Systematic review: microscopic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1525-34.
- 93 Ayata G, Ithamukkala S, Sapp H, et al. Prevalence and significance of inflammatory bowel disease-like morphologic features in collagenous and lymphocytic colitis. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1414-23.
- 94 Warren BF, Edwards CM, Travis SP. 'Microscopic colitis': classification and terminology. *Histopathology* 2002;40:374-6.
- 95 Lazenby AJ. Collagenous and lymphocytic colitis. *Semin Diagn Pathol* 2007;22:295-300.
- 96 Libbrecht L, Croes R, Ectors N, et al. Microscopic colitis with giant cells. *Histopathology* 2002;40:335-8.
- 97 Yantiss RK, Panczykowski A, Misraji J, et al. A comprehensive study of nondysplastic and dysplastic serrated polyps of the vermiform appendix. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1742-53.
- 98 Goldstein NS, Gyorf T. Focal lymphocytic colitis and collagenous colitis: patterns of Crohn's colitis? *Am J Surg Pathol* 1999;23:1075-81.
- 99 Pokorny CS, Kneale KL, Henderson CJ. Progression of collagenous colitis to ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:435-8.
- 100 Burroughs SH, Bowrey DJ, Morris-Stiff GJ, et al. Granulomatous inflammation in sigmoid diverticulitis: two diseases or one? *Histopathology* 1998;33:349-53.
- 101 Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmerman GN, et al. *Gastrointestinal pathology. An atlas and text*. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008.
- 102 Yantiss RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology* 2006;48:116-32.
- 103 Gledhill A, Dixon MF. Crohn's-like reaction in diverticular disease. *Gut* 1998;42:392-5.
- 104 Tursi A. Segmental colitis associated with diverticulosis: complication of diverticular disease or autonomous entity? *Dig Dis Sci* 2011;56:27-34.
- 105 Sultan K, Fields S, Panagopoulos G, et al. The nature of inflammatory bowel disease in patients with coexistent colonic diverticulosis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:317-21.
- 106 Lampert LA, Thorpe P, van Noorden S, et al. Selective sparing of enterochromaffin cells in graft versus host disease affecting the colonic mucosa. *Histopathology* 1985;9:875-86.
- 107 Gupta J, Shepherd NA. Colorectal mass lesions masquerading as chronic inflammatory bowel disease on mucosal biopsy. *Histopathology* 2003;42:476-81.
- 108 Kotler DP, Weaver SC, Terzakis JA. Ultrastructural features of epithelial cell degeneration in rectal crypts of patients with AIDS. *Am J Surg Pathol* 1986;10:531-8.
- 109 Orenstein JM, Dieterich DT. The histopathology of 103 consecutive colonoscopy biopsies from 82 symptomatic patients with acquired immunodeficiency syndrome: original and look-back diagnoses. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:1042-6.
- 110 Hoie S, Kaudsen LS, Gerstoft J. Lymphogranuloma venereum proctitis: a differential diagnosis to inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:503-10.
- 111 Arnold CA, Limketkai BN, Illei PB, et al. Syphilitic and lymphogranuloma venereum (LGV) proctocolitis: clues to a frequently missed diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2013;37:38-46. de la Monte SM, Hutchins GM. Follicular proctocolitis and neuromatous hyperplasia with lymphogranuloma venereum. *Hum Pathol* 1985;16:1025-32.
- 112 Jain D, Warren BF, Riddell RH. Inflammatory disorders of the large intestine. In: Shepherd NA, Warren BF, Williams GT, et al., eds. *Morson and Dawson's gastrointestinal pathology*. 5th edn. Oxford: Wiley-Blackwell; 2013:552-635.
- 113 Lamps LW. Infective disorders of the gastrointestinal tract. *Histopathology* 2007;50:55-63.
- 114 Pulimood AB, Amarapurkar DN, Ghoshal U, et al. Differentiation of Crohn's disease from intestinal tuberculosis in India in 2010. *World J Gastroenterol* 2011;17:433-43.
- 115 Yamamoto-Furusho JK, Torijano-Carrera E. Intestinal protozoa infections among patients with ulcerative colitis: prevalence and impact on clinical disease course. *Digestion* 2010;82:18-23.
- 116 Lee FD. Importance of apoptosis in the histopathology of drug related lesions in the large intestine. *J Clin Pathol* 1993;46:118-22.
- 117 Parfitt JR, Jayakumar S, Driman DK. Mycophenolate mofetil-related gastrointestinal mucosal injury: variable injury patterns, including graft-versus-host disease-like changes. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1367-72.
- 118 Singh B, Mortensen NJ, Warren BF. Histopathological mimicry in mucosal prolapse. *Histopathology* 2007;50:97-102.
- 119 Kim ES, Chung WC, Lee KM, et al. A case of intestinal Behcet's disease similar to Crohn's colitis. *J Korean Med Sci* 2007;22:918-22.
- 120 Lee RG. The colitis of Behcet's syndrome. *Am J Surg Pathol* 1986;10:888-93.
- 121 Carroccio A, Volta U, Di Prima L, et al. Autoimmune enteropathy and colitis in an adult patient. *Dig Dis Sci* 2003;48:1600-6.
- 122 Akram S, Murray JA, Pardi DS, et al. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1282-90.
- 123 Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, et al. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1800-12.
- 124 Shetty S, Anjarnwalla SM, Gupta J, et al. Focal active colitis: a prospective study of clinicopathological correlations in 90 patients. *Histopathology* 2011;59:850-6.
- 125 Greenson JK, Stern RA, Carpenter SL, et al. The clinical significance of focal active colitis. *Hum Pathol* 1997;28:729-33.
- 126 Warren BF, Shepherd NA. Surgical pathology of the intestine: the pelvic ileal reservoir and diversion proctocolitis. In: Lowe DG, Underwood JCE. eds. *Recent advances in histopathology*. London: Churchill Livingstone; 1999:63-88.
- 127 Shepherd NA, Jass JR, Duval I, et al. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: pathological and histochemical study of mucosal biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1987;40:601-7.
- 128 Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clin Proc* 1994;69:409-15.
- 129 Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel

disease—'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol* 1978;31:567-77.

130 Yantiss RK, Sapp HL, Farray EA, et al. Histologic predictors of pouchitis in patients with chronic ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 2004;28:999-1006.

131 Chong SK, Blackshaw AJ, Boyle S, et al. Histological diagnosis of chronic inflammatory bowel disease in childhood. *Gut* 1985;26:55-9.

132 Attanoos RL, Bull AD, Douglas-Jones AG, et al. Phraseology in pathology reports. A comparative study of interpretation among pathologists and surgeons. *J Clin Pathol* 1996;49:79-81.

133 Eaden J, Abrams K, McKay H, et al. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol* 2001;194:152-7.

134 Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983;14:931-68.

135 Kerkhof M, van Dekken H, Steyerberg EW, et al. Grading of dysplasia in Barrett's oesophagus: substantial interobserver variation between general and gastrointestinal pathologists. *Histopathology* 2007;50:920-7

136 Roger M Feakins et al. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol* 2013;66:1005-1026

Новые подходы к оценке биопсии при воспалительных заболеваниях кишечника

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, И.А. Вильцанюк

Биопсия является одним из наиболее достоверных методов подтверждения патологии толстой кишки, она позволяет выставить верный диагноз и проводить дифференциальную диагностику многочисленных видов воспалительных поражений толстой кишки, в том числе и с онкологической патологией.

Предлагаемая вашему вниманию статья основана на обзоре новых рекомендаций Британского общества гастроэнтерологов, опубликованном в журнале *Journal of Clinical Pathology* в 2013 году.

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь Крона, толстая кишка, биопсия

New approaches to the assessment of biopsies in inflammatory bowel disease

I.L. Klyaritskaya, Y.A. Moshko, I.A. Viltanyuk

A biopsy is one of the most reliable methods of colon pathology confirmation, it allows you to set the correct diagnosis and differential diagnosis of many types of inflammatory lesions of the colon, including those with cancer pathology.

Offered to your attention an article based on a review of the new recommendations of the British Society of Gastroenterology, published in the *Journal of Clinical Pathology* in 2013.

Keywords: ulcerative colitis, Crohn's disease, colon biopsy