

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КИШЕЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА И БОЛЕЗНИ КРОНА

MORPHOMETRIC DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF INTESTINAL TUBERCULOSIS AND CROHN'S DISEASE

Федорина Т.А.¹
Недуг Г.В.²

Fedorina TA¹
Nedugov GV²

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ «Самарское областное бюро
судебно-медицинской экспертизы»

¹Samara State
Medical University

²Samara Regional Bureau
of Forensic Medical Expertise

Кишечный туберкулез и болезнь Крона представляют собой хронические гранулематозные заболевания, трудно дифференцируемые при патогистологических исследованиях.

Цель — описать случай ошибочного установления болезни Крона у больного кишечным туберкулезом по результатам патоморфологического исследования биоптатов толстой кишки. Отсутствие противотуберкулезной терапии привело к прогрессированию туберкулезного процесса с развитием туберкулеза гортани, легких и подвздошной кишки с последующей инвалидизацией пациента.

Заключение. Приведенное наблюдение показывает необходимость внедрения в практическую работу клинических морфологов морфометрических методов оценки эндоскопических биоптатов, позволяющих надежно дифференцировать кишечный туберкулез и болезнь Крона.

Ключевые слова: кишечный туберкулез, болезнь Крона, эндоскопические биопсии, дифференциальный диагноз, морфометрия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Intestinal tuberculosis and Crohn's disease are chronic granulomatous disorders that are difficult to differentiate histologically.

Aim — to describe the case of erroneous establishment of Crohn's disease in a patient with intestinal tuberculosis by the results of pathomorphological examination of biopsy specimens of the colon. The absence of anti-tuberculosis therapy led to the progression of the tuberculosis process with the development of tuberculosis of the larynx, lungs and ileum, followed by disability of the patient.

Conclusions. The given observation shows the necessity of introduction in the practice of clinical morphologist the morphometric methods of study of endoscopic biopsy specimens, allowing to differentiate between intestinal tuberculosis and Crohn's disease.

Keywords: intestinal tuberculosis, Crohn disease, endoscopic biopsies, differential diagnosis, morphometry.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

■ ВВЕДЕНИЕ

Кишечный туберкулез (КТ) и болезнь Крона (БК) представляют собой хронические гранулематозные заболевания со схожими клиническими и патогистологическими проявлениями [1]. Из-за однотипности воспалительных процессов дифференциальные патогистологические критерии КТ и БК имеют преимущественно количественный характер. В частности, гранулемы при КТ по сравнению с БК отличаются

большими размерами и плотностью расположения, склонностью к казеификации и слиянию, а также более частым обнаружением в подслизистой основе кишки [1–3]. При патогистологическом исследовании резецированных фрагментов кишечника регистрация совокупности указанных диагностических критериев обычно позволяет осуществить дифференциальную диагностику КТ и БК. Однако последняя зачастую становится затруднительной или даже невозможной в

случаях рутинного патогистологического исследования эндоскопических биопсий. Данные сложности объясняются небольшими размерами биоптатов, вследствие которых в срезах могут отсутствовать сливающиеся гранулемы, гранулемы с наличием казеозного некроза и подслизистая основа, а также сложно объективно оценить плотность расположения гранул. При этом гистохимическое выявление микобактерий туберкулеза также малоэффективно из-за низкой чувствительности данного метода.

Наличие перечисленных диагностических трудностей явилось причиной поиска новых методов дифференциальной диагностики КТ и БК. В настоящее время в указанных целях применяются иммуногистохимическое выявление в биоптатах микобактерий туберкулеза, а также их выявление методом полимеразной цепной реакции и флуоресцентной гибридизации *in situ*. Однако диагностическая ценность указанных методов окончательно еще не выяснена [1, 3, 4]. Кроме того, данные диагностические методы не являются общедоступными.

В этой связи эндоскопическое исследование слизистой оболочки кишечника с взятием биопсий и их последующим рутинным патогистологическим изучением по-прежнему остается наиболее распространенным методом диагностики КТ и БК в клинической практике. Данное обстоятельство инициировало ряд зарубежных исследований, благодаря которым удалось сформулировать перечень воспроизводимых количественных дифференциально-диагностических критериев КТ и БК, доступных для регистрации в ходе рутинных патогистологических исследований кишечных биоптатов [2, 5]. Наиболее простыми для регистрации и значимыми для дифференциальной диагностики КТ и БК являются два критерия, предложенные Ye Z. и соавт. [5], а именно плотность гранулем в 3,80 мм² площади среза и размер максимальной гранулемы (таблица 1). Однако, несмотря на наличие указанных критериев, в клинической практике иногда наблюдаются ошибки в патогистологической дифференциальной диагностике КТ и БК [3, 4, 6]. Причем подобные ошибки зачастую влекут за собой отсутствие необходимой этиотропной терапии, а также длительное непоказанное или противопоказанное лечение, что в итоге приводит к различным неблагоприятным исходам, в том числе инвалидизации и даже смерти пациента. Приводим описание одной из таких диагностических ошибок, повлекшей за собой судебное разбирательство с назначением судебно-медицинской

экспертизы с повторным патогистологическим изучением биоптатов кишечника.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ И ЕГО ОБСУЖДЕНИЕ

У пациента 34 лет с начала 2003 г. появились и постепенно прогрессировали боли в животе, нарушения стула, снижение массы тела. В июне 2003 г. он был госпитализирован. Во время стационарного лечения пациенту сделана биопсия толстой кишки, в патогистологическом описании которого указано: «В серии срезов биоптаты слизистой толстой кишки с элементами отека, кровоизлияниями, лимфоидно-клеточной инфильтрацией и очагами некроза с выраженной воспалительной инфильтрацией слизистой и подслизистой структур». На основании совокупности клинических и патоморфологических данных пациенту был поставлен диагноз БК.

В течение года пациент без эффекта проходил лечение по поводу БК с использованием гормонотерапии. Состояние ухудшалось. Развились симптомы поражения гортани. В 2004 г. после нескольких эпизодов лечения и консультаций в стационарах общего профиля и онкологическом диспансере пациент был переведен в противотуберкулезный диспансер, где у него диагностировали инфильтративный туберкулез легких. Также была проведена биопсия надгортанника с обнаружением «в подэпителиальном слое эпителиоидноклеточных гранул с некрозом и гигантоклеточной реакцией», по результату которой установлен диагноз «туберкулез гортани». Во время нахождения в противотуберкулезном диспансере у пациента развились симптомы перитонита, послужившего причиной оперативного вмешательства. В ходе операции обнаружен патологически измененный участок подвздошной кишки на протяжении 30 см от илеоцекального клапана, резецированный в пределах здоровых тканей. При патогистологическом исследовании резецированной кишки установлено ее типичное туберкулезное поражение с перфорацией и фибринозно-гнойным перитонитом, поражением лимфоузлов брыжейки. В дальнейшем пациент многократно проходил стационарное лечение, подвергался реконструктивным операциям, в 2006 г. ему была установлена 2 группа инвалидности. В 2017 г. пациент обратился в суд с гражданским иском к стационару, в котором в 2003 г. по биопсии толстой кишки был неверно установлен диагноз БК. Законный представитель ответчика искивые требования не признал. Судом вынесено определение о назначении комиссионной судебно-медицинской экспертизы, на разрешение которой в числе прочих поставлен вопрос о наличии диагностической ошибки в отношении диагноза БК.

В ходе проведенного комиссионного судебно-медицинского экспертного исследования были повторно изучены архивные микропрепараты биоптатов толстой кишки и гортани, а также резецированного фрагмента подвздошной кишки. После качественного гистологического исследования

Критерий	Диагноз	\bar{x}	s	Размах		95% доверительный интервал
				Min	Max	
Число гранул в 3,80 мм ² площади среза	КТ	5,47	6,63	0	30,0	3,32–7,62
	БК	1,97	3,83	0	21,0	1,38–2,56
Размер наибольшей гранулемы, мкм	КТ	494	300	50	1100	376–613
	БК	220	181	50	800	175–264

Таблица 1. Морфометрические критерии КТ и БК по данным Ye Z. и др. [5]

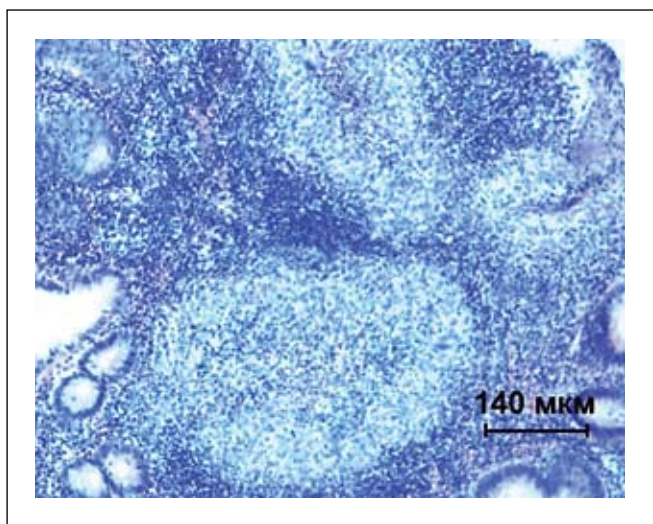


Рисунок 1. Архивный биоптат стенки толстой кишки, представленный на экспертизу. Фрагмент слизистой оболочки толстой кишки с наличием эпителиоидноклеточных гранул различного диаметра. Окраска: гематоксилин и эозин (x100).

микропрепараты подвергли гистометрии без учета усадки тканей. В ходе гистометрии путем сплошного сканирования определяли диаметр и плотность расположения гранул в биоптатах.

На исследование были представлены 3 архивных биоптата толстой кишки. Один биоптат содержал участок некроза с нейтрофильной инфильтрацией и наложениями фибринозно-гнойного экссудата и крови. Второй биоптат (**рисунок 1**) площадью 2 мм² содержал фрагмент слизистой оболочки толстой кишки с наличием 4 гранул с казеозным некрозом в центре и продуктивным валом по периферии, состоящим из большого количества эпителиоидных клеток и гигантских многоядерных клеток Пирогова – Лангханса.

Максимальный диаметр наибольшей гранулемы составил 420 мкм, в том числе диаметр казеозного ядра до 210 мкм. В срезах третьего биоптата представлены фрагменты слизистой оболочки толстой кишки с наличием изъязвления, выполненного фибринозно-гнойным экссудатом. Гранулем в указанном биоптате не обнаружено.

В биоптатах гортани представлено 3 фрагмента слизистой оболочки надгортанника общей площадью 2,0 мм² с наличием 5 гранул с казеозным некрозом в центре и продуктивным валом по периферии, состоящим из большого количества эпителиоидных клеток и гигантских многоядерных клеток Пирогова – Лангханса с перифокальной лимфоидной инфильтрацией. Максимальный диаметр наибольшей гранулемы 240 мкм, в том числе диаметр казеозного ядра до 50 мкм.

В срезах резецированной подвздошной кишки представлены фрагменты тонкой кишки с наличием крупных изъязвлений, проникающих в мышечную оболочку органа, выполненных некротическими массами и фибринозно-гнойным экссудатом. В слизистой оболочке, подслизистой

основе, мышечной оболочке и серозной оболочке кишки определяются множественные гранулемы плотно-стью до 6 шт. на 3,5 мм². Казеозный некроз в гранулемах не определяется. Максимальный диаметр наибольшей гранулемы 410 мкм. Гранулемы с перифокальной лимфоидной инфильтрацией. Серозная оболочка гипертрофирована, интенсивно инфильтрирована нейтрофилами, с тонкими фибринозно-гнойными наложениями. Слизистая оболочка с кровоизлияниями, интенсивной лимфоидной и нейтрофильно-эозинофильной инфильтрацией и наложениями слизисто-гнойного экссудата. Регионарные лимфоузлы с множественными гранулемами с наличием казеозного некроза.

Для сравнения с данными литературы был осуществлен пересчет плотности гранул в тонкой и толстой кишках с использованных тестовых систем на стандартную площадь, равную 3,80 мм². Получены следующие значения плотности гранул на 3,80 мм²: толстая кишка – 7,6; гортань – 9,5; подвздошная кишка – 6,5.

Полученные морфометрические данные были сопоставлены с величинами 95% доверительных интервалов соответствующих показателей, установленных Ye Z. и соавт. [5]. Все полученные значения попали в 95-процентные доверительные интервалы для КТ, которые не накладывались на соответствующие интервалы для БК, что позволило вычислить вероятности наличия у пациента каждого из дифференцируемых заболеваний. Установленные морфологические изменения, являющиеся дифференциальными диагностическими критериями КТ и БК, а также вероятности указанных видов патологии систематизированы в **таблице 2**.

На основании полученных данных экспертной комиссией был сделан вывод о развитии у пациента туберкулезного колита в 2003 г., который не был своевременно распознан на основании клинических и патоморфологических данных и вместо которого был ошибочно установлен диагноз БК. Отсутствие противотуберкулезной терапии, а также непоказанное лечение предполагавшейся БК привели к прогрессированию туберкулезного процесса с развитием туберкулеза гортани, легких и подвздошной кишки. Несмотря на то что использованные в ходе судебно-медицинского экспертного исследования морфометрические критерии были предложены в научной литературе только в 2015 г., при выполнении первичного патоморфологического

Орган	Свойства гранул [Источник литературы]	Вероятность патологии, %	
		КТ	БК
Толстая кишка	Казеоз [2]	100	0
	Плотность расположения [5]	95	5
	Максимальный диаметр [5]	95	5
Подвздошная кишка	Казеоз [2]	100	0
	Плотность расположения [5]	95	5
	Максимальный диаметр [5]	95	5
Гортань	Дифференциально-диагностические критерии не разработаны ввиду большой редкости поражения гортани при БК [7, 8]		

Таблица 2. Результаты морфометрического исследования архивного биопсийно-операционного материала

исследования биоптатов толстой кишки диагноз КТ все равно мог быть установлен по наличию казеификации гранулем. Данный критерий, обладающий 100-процентной прогностической ценностью, является диагностическим признаком.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное наблюдение представляет интерес в связи с ошибочностью первоначальной интерпретации данных патоморфологического исследования биоптатов толстой кишки у пациента с подозрением

на КТ и БК, несмотря на наличие таких основных дифференциально-диагностических критериев указанных заболеваний, как казеификация, большие размеры и плотность расположения гранулем. Приведенное наблюдение показывает необходимость внедрения в практическую работу клинических морфологов морфометрических методов, а также принципов доказательной медицины, связанных с поиском и критической оценкой научной литературы и использованием методов математико-статистической обработки данных. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Du J, Ma Y-Y, Xiang H, Li Y-M. Confluent Granulomas and Ulcers Lined by Epithelioid Histiocytes: New Ideal Method for Differentiation of ITB and CD? A Meta Analysis. *Green J*, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e103303. doi:10.1371/journal.pone.0103303 PMID: 25299041
2. Pulimood A, Ramakrishna B, Kurian G et al. Endoscopic mucosal biopsies are useful in distinguishing granulomatous colitis due to Crohn's disease from tuberculosis. *Gut*. 1999;45(4):537–541. PMID: 10486361
3. Niriella MA, Kodisinghe SK, De Silva AP et al. Intestinal tuberculosis masquerading as difficult to treat Crohn disease: a case report. *BMC Research Notes*. 2016;9(1):417. doi:10.1186/s13104-016-2222-0 PMID: 27557645
4. Limsrivilai J, Shreiner AB, Pongpaibul A et al. Meta-Analytic Bayesian Model For Differentiating Intestinal Tuberculosis from Crohn's Disease. *American journal of gastroenterology*. 2017;112(3):415–427. doi:10.1038/ajg.2016.529. PMID: 28045023
5. Ye Z, Lin Y, Cao Q, He Y, Xue L. Granulomas as the Most Useful Histopathological Feature in Distinguishing between Crohn's Disease and Intestinal Tuberculosis in Endoscopic Biopsy Specimens. *Wall. P*, ed. *Medicine*. 2015;94(49):e2157. doi:10.1097/MD.0000000000002157 PMID: 26656343
6. Almadi MA, Ghosh S, Aljebreen AM. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. *American journal of gastroenterology*. 2009;104(4):1003–12. doi: 10.1038/ajg.2008.162 PMID: 19240705
7. Kelly JH, Montgomery WW, Goodman ML, Mulvaney TJ. Upper airway obstruction associated with regional enteritis. *Annals of otology, rhinology and laryngology*. 1979;88(1Pt 1):95–99/ doi:10.1177/000348947908800116 PMID: 426451
8. Park S, Park J, Kim HK, Kim JY, Hur SC, Lee JH, Jung JW, Lee J. Tracheal Involvement in Crohn Disease: the First Case in Korea. *Clinical Endoscopy*. 2016;49(2):202–206. doi:10.5946/ce.2015.059

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

■ Автор для переписки

Федорина Татьяна Александровна

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.
E-mail: fedorina_ta@list.ru
Тел.: +7 (927) 725 18 52.

■ Corresponding Author

Fedorina Tat'yana Aleksandrovna

Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.
E-mail: fedorina_ta@list.ru
Phone: +7 (927) 725 18 52.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Федорина Т.А. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей и клинической патологии: патологической анатомии и патологической физиологии СамГМУ.
E-mail: fedorina_ta@list.ru

Недугов Г.В. – к.м.н., заведующий судебно-гистологическим отделением, врач – судебно-медицинский эксперт Самарского областного бюро судебно-медицинской экспертизы.
ORCID iD 0000-0002-7380-3766
E-mail: nedugovh@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Fedorina TA – PhD, Professor, head of the Department of general and clinical pathology: pathological anatomy and pathological physiology of Samara State Medical University.
E-mail: fedorina_ta@list.ru

Nedugov GV – PhD, head of the forensic-histological Department, the forensic examiner of Samara regional bureau of forensic analysis.
ORCID iD 0000-0002-7380-3766
E-mail: nedugovh@mail.ru