

## ОСОБЕННОСТИ ГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА

Х. М. Ахриева<sup>1</sup>, О. В. Зайратьянц<sup>2</sup>, А. С. Тертычный<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет», г. Магас,  
Республика Ингушетия, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И. М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Россия

Болезнь Крона (БК) – мультисистемное хроническое идиопатическое заболевание из группы воспалительных заболеваний кишечника, для которой характерно развитие иммунного гранулематозного воспаления с формированием ненекротизирующихся эпителиоидноклеточных саркоидных гранулем как в стенке кишки, так и внекишечно. Гранулемы обнаруживаются, в среднем, у половины больных БК, причем в два раза чаще у детей, а также в операционном материале, по сравнению с биопсийным. Выявлена связь развития гранулем с генами, регулируемыми процессами аутофагии и обсуждается возможность существования двух фенотипов или генотипов заболевания, в зависимости от наличия гранулематозного воспаления, хотя нельзя исключить, что в части наблюдений БК гранулемы остаются не обнаруженными. Дальнейшие исследования позволят уточнить частоту развития и патогенез гранулем, а также их клиническое и прогностическое значение.

*Ключевые слова:* болезнь Крона, гранулематозные болезни, патологическая анатомия.

© Kh. M. Akhrieva<sup>1</sup>, O. V. Zayrat'yants<sup>2</sup>, A. S. Tertychnyy<sup>3</sup>, 2017

<sup>1</sup>*Ingush State University, Magas, Republic Ingushetia, Russia*

<sup>2</sup>*A. I. Yeudokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia*

<sup>3</sup>*First I. M. Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia*

Features of Granulematous Inflammation in Crohn's Disease

The Crohn's disease is a multisystem chronic idiopathic disease from inflammatory bowel disease group, which is characterized by the development of immune granulomatous inflammation with the formation of non-necrotizing epithelioid cell sarcoid granulomas as in the wall of the intestine, and extra-intestinal. Granulomas are found, on average, in half of patients with Crohn's disease, and is twice more often at children, and also in operational material, in comparison with biopsy. Communication of development of granulomas with the autophagy-related genes is revealed and possibility of existence of two phenotypes or genotypes of a disease, depending on existence of a granulomatous inflammation though it is impossible to exclude that in some cases granulomas remained not found. Further researches will allow to specify the frequency of development and pathogenesis of granulomas, and also their clinical and predictive value.

*Keywords:* Crohn's disease, granulomatous inflammation, pathological anatomy

Болезнь Крона (БК; син.: терминальный илеит, регионарные или гранулематозные илеит, илеоколит и колит) – это мультисистемное хроническое идиопатическое заболевание из группы воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК, син.: идиопатические воспалительные заболевания кишечника), которые включают в себя также язвенный колит (ЯК) и неклассифицируемый (неидентифицируемый) колит (НК) [1, 2, 4, 5, 7, 3, 18]. В некоторых классификациях к этой группе относят еще и «микроскопические» колиты (лимфоцитарный, коллагеновый и кистозный колит) [1, 2, 4, 5,]. Полагают, что эти заболевания развиваются в результате патологического иммунного ответа на антигены кишечного микробиома при наличии наследственной предрасположенности [1, 2, 4, 5, 7, 3, 18].

БК характеризуется фокальным (сегментарным), трансмуральным и, в 45–70% наблюдений, гранулематозным воспалением с поражением, прежде всего, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), от полости рта до

заднего прохода [1, 2, 4, 5, 7, 10, 3, 14, 15, 29, 18, 23, 25, 27]. Благодаря частому выявлению гранулем, как при кишечных, так и внекишечных формах БК, ее относят к группе гранулематозных болезней неуточненной этиологии, причем многие авторы предлагают выделить два фенотипических, а, возможно, и генотипических вида заболевания – с гранулематозом и без него [14, 19, 22, 28]. Кроме того, существует мнение о неспецифическом характере гранулем при БК, которые, однако, остаются важным гистологическим критерием ее диагностики [6].

Наиболее частой локализацией поражений при БК являются терминальный отдел подвздошной и проксимальные отделы толстой кишки (75%), за ними следуют аноректальный регион и толстая кишка (14–76%). Прямая кишка, в отличие от ЯК, чаще остается интактной [1, 2, 4, 5, 7, 10, 3, 14, 15, 29, 18, 23, 25, 27].

У 25% больных БК наблюдаются внекишечные проявления, которые включают в се-

бя поражения суставов (моно- и полиартриты, анкилозирующий спондилит), сосудов (узловый полиартериит, гигантоклеточный артериит), кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия), глаз (ирит, иридоциклит, увеит, орбитальный миозит), перианальных и тканей наружных половых органов (гранулематозное воспаление). Они могут сопровождать поражение кишечника или проявляться ранее и даже быть изолированными. Хроническое, нередко, гранулематозное воспаление тканей полости рта часто начинается с афтозного («афтоидного») стоматита, пищевода – сопровождается развитием эрозий и язв, стеноза и стриктур, имитируя рак, а желудка (гранулематозный гастрит) – пилороантральным стенозом. Описаны изменения гепатобилиарной системы (стеатоз печени, гранулематозный гепатит, перихолангит, а также первичный склерозирующий холангит, более характерный для ЯК) [1, 2, 4, 5, 7, 10, 3, 14, 15, 29, 18, 23, 25, 27].

Распространенность БК значительно варьирует в разных странах, достигая 34–146 больных на 100 тыс. населения в северной Европе и США (первичная заболеваемость – 4–6 человек в год). В России она не превышает 3,5 больных на 100 тыс. населения, из них 20–25% составляют дети (показатель первичной заболеваемости – 0,3 человека в год). С 80-х годов XX века отмечался рост заболеваемости как БК, так и других заболеваний из группы ВЗК, особенно у детей и в развитых странах, который, по данным ряда исследований, в последние годы стабилизировался [7, 8, 3, 13, 18].

Монреальская классификация ВЗК [31] выделяет следующие клинико-морфологические формы (варианты течения) БК с поражением ЖКТ: В1 – воспалительную, без формирования стриктур и пенетраций, В2 – с образованием стриктур, диагностируемую по наличию участков резкого сужения просвета кишки и В3 – с пенетрацией – наличием внутрибрюшных или перианальных фистул, воспалительных масс и/или абсцессов. Фистулы часто взаимосвязаны со стриктурами, и разделение нередко ограничивается выделением двух форм БК – перфоративной, со стриктурами и пенетрацией, и неперфоративной, ограниченной изменениями, в основном, слизистой оболочки кишки. Эта классификация также различает БК с поражением терминального отдела подвздошной кишки (L1 – илеит), толстой кишки (L2 – колит), подвздошной и толстой кишок (L3 – илеоколит), желудочно-кишечного тракта выше терминального отдела подвздошной кишки, за исключением полости рта (L4) и перианальной области (р) [7, 3, 19, 18, 31].

Гистологически для БК характерно воспалительное поражение всей толщи стенки

кишки, часто с вовлечением регионарных лимфатических узлов и брыжейки (или иных органов и тканей при внекишечных проявлениях заболевания) с формированием иммунных ненекротизирующихся эпителиоидноклеточных (неказеозных саркоидных) гранул. Обнаружение таких гранул является ключевым в гистологической диагностике БК [7, 3, 18, 31].

Гранулема – это «узелок», «кластер», очаговое скопление в ткани клеток моноцитарно-макрофагальной природы (системы мононуклеарных фагоцитов) в сочетании с другими клетками воспаления, прежде всего, Т-лимфоцитами. Гистогенез всех гранул связан с системой мононуклеарных фагоцитов, а основными структурными единицами гранул являются макрофаги и их производные – определенным образом активированные Т-лимфоцитами моноциты. В зависимости от механизма активации моноцитов и макрофагов, выделяют два патогенетических вида гранул – иммунные (проявление продуктивного иммунного воспаления) и неиммунные (токсические, инородных тел) [12, 9, 24, 16].

Иммунные гранулемы являются проявлением реакций гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ IV типа, иногда в сочетании с реакциями гиперчувствительности немедленного типа – ГНТ). По этиологии они могут быть инфекционными, неинфекционными и неустановленной этиологии. Такие гранулемы формируются при персистирующих Т-клеточных и макрофагальных реакциях к некоторым микроорганизмам (вирусам, бактериям, грибам), где Т-клеточные цитокины (интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухолей и др.) ответственны за хроническую активацию моноцитов и макрофагов и стимулируют их трансформацию в эпителиоидные и многоядерные гигантские клетки. Эпителиоидные клетки получили свое название из-за их гистологического сходства с эпителиальными, отличаются большими, чем макрофаги размерами, широкой эозинофильной и гранулированной цитоплазмой. Сливаясь между собой (до 20 клеток и более), активированные макрофаги и эпителиоидные клетки образуют гигантские клетки диаметром 40–50 мкм, с широкой цитоплазмой и множеством ядер, которые могут быть двух типов – Пирогова–Лангханса, с ядрами, локализованными под цитолеммой в виде короны (типичны для иммунных гранул), и инородных тел, с хаотично центрально расположенными ядрами (чаще в неиммунных гранулемах). В зависимости от преобладания тех или иных производных моноцитов, выделяют преимущественно макрофагальные, эпителиоидноклеточные (саркоидные) и гигантоклеточные гранулемы [12, 9, 24, 16].

Иммунные гранулемы и гранулематозное воспаление бывает не только хроническим, но и острым, и подострым [16].

Неиммунные гранулемы возникают в ответ на токсические воздействия (макрофагальные гранулемы) и относительно инертные инородные тела (отложения солей кальция, шовный материал и др.), формируя гранулемы инородных тел с преобладанием соответствующих гигантских клеток [12, 9, 24, 16].

По мере эпителиоидной и гигантоклеточной трансформации макрофагов снижается их фагоцитарная активность, но сохраняется и даже нарастает продукция провоспалительных цитокинов, что стимулирует хемотаксис в очаг воспаления, активацию и трансформацию новых моноцитов. Выделяют гранулемы без тенденции к некрозу (ненекротизирующиеся, «неказеозные») и некротизирующиеся. Сочетание гипоксии, свободнорадикального повреждения и действия различных токсических продуктов может приводить к формированию в гранулемах центральной зоны некроза или некрозу всей гранулемы (казеозному или фибриноидному). Накопление нейтрофилов ведет к гнойному расплавлению гранулем. Продукты секреции активированных лимфоцитов и макрофагов влияют на синтетическую активность фибробластов, поэтому со временем гранулемы могут быть окружены фибробластами и коллагеновыми волокнами. Исходами гранулемы могут быть некроз, склероз, инкапсуляция, петрификация и оссификация, нагноение, а также рассасывание клеточного инфильтрата [12, 9, 24, 16].

Принято считать, что формирование гранулемы эффективно «отграничивает» патогенный агент и поэтому является полезным приспособительным механизмом. Однако это не всегда ведет к эрадикации этиологического агента, который часто устойчив к устранению или деградации, и гранулематозное воспаление и/или последующий фиброз может стать основной причиной органной дисфункции [12, 9, 24, 16].

Более 70 острых и хронических заболеваний, которым свойственно гранулематозное воспаление, получили название гранулематозных болезней. Различают гранулематозные болезни установленной этиологии – инфекционные (бактериальные, вирусные, микотические, гельминтные) и неинфекционные (пылевые – силикоз, асбестоз, талькоз, антракоз, алюминоз, бериллиоз, биссиноз и др.; медикаментозные – интерстициальная гранулематозная иммуноаллергическая нефропатия взрослых, гранулематозный лекарственный гепатит, олеогранулематозная болезнь, ягодичная гранулема грудных детей и др.), а также неясной этиологии [12, 9, 24, 16].

К гранулематозным заболеваниям неясной этиологии (идиопатическим) относят

саркоидоз, болезнь Крона, гигантоклеточные васкулиты, ревматоидный артрит, гранулематозный первичный билиарный цирроз печени, гранулематоз Вегенера, синдром Черджа–Стросс, тиреоидит де Кервена, гранулематозные мастит, орхит, простатит, гипофизит, миокардит, паникулит Пфайфера–Уэбера–Крисчена и Ротмана–Макаи, ювенильный ксантогранулематоз, ксантогранулематозные пиелонефрит и холецистит, малакоплакию [12, 9, 24, 16].

Классическая гранулема при БК содержит 5 или более эпителиоидных клеток в сочетании или без, с гигантскими клетками Пирогова–Лангханса или, реже, инородных тел. Гигантские клетки могут содержать кальцифицированные конхоидные тельца. Следует отметить, что при БК в слизистой оболочке кишки могут встретиться (около 6% наблюдений) одиночные гигантские клетки, расположенные вне гранулем [21]. Клетки гранулемы могут иногда располагаться плотно и напоминать саркоидную гранулему (но без перифокального склероза), но чаще более свободно и «рыхло». Центральный некроз гранулемы, казеозный или фибриноидный, а также абсцедирование, при БК не встречаются, и их обнаружение указывает на наличие других заболеваний, прежде всего инфекционных, и исключает БК. Так, например, для туберкулеза типичны гранулемы с казеозным некрозом, иерсиниозные гранулемы отличаются большой примесью нейтрофилов и склонностью к абсцедированию и т.д. Однако в ряде случаев морфологическая дифференциальная диагностика бывает затруднена и для уточнения этиологии гранулематозного воспаления необходимо применение молекулярно-генетического или иммуногистохимического методов с выявлением возбудителей [12, 9, 24, 16].

Другими клетками, выявляемыми в гранулемах при БК, являются CD4+ Т-лимфоциты. Иммуногистохимические исследования показали, что они экспрессируют рецептор CD28, лиганд для относящихся к семейству В7-связанных поверхностных белков-рецепторов CD80 (В7-1) и CD86 (В7-2). Эпителиоидные клетки экспрессируют антигены главного комплекса гистосовместимости II класса, необходимые для представления клетками системы мононуклеарных фагоцитов антигенов Т-лимфоцитам. Из гранулем при БК выделяют ДНК различных микроорганизмов, в частности, *Mycobacterium avium*, *Escherichia coli* и др., но это расценивается как побочный феномен [19, 22, 28].

Большое количество исследований посвящено поиску генов, ответственных за развитие гранулематозного воспаления при БК, выявление которых позволило бы выделить два генотипа заболевания – с гранулематозом и без него [19, 22, 28].

Показано наличие предрасположенности к развитию БК при дефектах гена NOD2/CARD15, который кодирует один из белков-активаторов системы каспаз. В некоторых этнических популяциях мутации гена NOD2/CARD15 выявлены у 25% больных БК. Белок NOD2 является внутриклеточным рецептором для мурамилдипептида, компонента клеточных оболочек многих бактерий, и, предположительно, играет роль в реакции клеток на эти бактерии. Ассоциированная с болезнью мутантная форма белка NOD2 может быть дефектной, способствуя хронизации кишечной инфекции, или напротив, может способствовать чрезмерным реакциям организма на кишечную микрофлору [7, 8, 18].

При БК отмечена связь с мутациями генов ATG и IRGM (гены, ответственные за процессы аутофагии), XBP1 (ген фактора транскрипции), TLR4 (один из генов Toll-like рецепторов системы врожденного иммунитета), рецепторов интерлейкинов (IL-10 и IL-23–IL23R, способствующего продукции IL-17 Т-клетками). Доказана роль гиперпродукции IL-23 и IL-17 в патогенезе ВЗК и других хронических воспалительных заболеваниях, однако неизвестно, влияет ли мутантная форма IL-23R на эти воспалительные реакции [7, 8, 18].

Однако существенной зависимости между генами NOD2/CARD15, TLR4, IL-10 и 23R с формированием гранулем при БК пока не найдено [19, 22, 28]. Но обнаружена связь с генами, контролирующими процессы аутофагии. Так, присутствие генов ATG4D и FNBP1L оказывает протективный эффект на развитие гранулем, а гена ATG2A – наоборот является фактором риска их развития. Аутофагия играет большую роль в реализации механизмов как врожденного (элиминация внутриклеточных патогенов, таких, как вирусы, бактерии, паразиты), так и приобретенного иммунитета (при презентации антигенов в ходе межклеточного взаимодействия) [14].

Нередкое отсутствие гранулем при БК, безуспешность поиска этиологических факторов и генетической предрасположенности для их развития, привело некоторых авторов к предположению об их вторичном и неспецифическом характере. Сравнительное морфологическое изучение тканей кишечной стенки при таких хронических заболеваниях толстой кишки, как БК, ЯК и банальные дивертикулы или свищи прямой кишки позволяет считать формирование гигантских клеток инородных тел и их гранулем, а также эпителиоидноклеточных гранулем саркоидного типа неспецифическим. Их распространение по слоям стенки кишки и за ее пределы обусловлено повышенной проницаемостью и/или миграцией инородных агентов по лимфатическим сосудам. Разнообразные по форме и строению инородные включения в цитоплазме гигант-

ских клеток свидетельствуют о том, что в содержимом кишечника присутствуют многочисленные частицы различной антигенной природы, вызывающие унифицированную морфологическую реакцию, опосредованную клетками врожденного и адаптивного иммунитета. Следовательно, заключают авторы этих исследований, общепринятое до настоящего времени обоснование диагноза БК присутствием гранулем представляется малоубедительным [15].

Гранулемы при БК могут обнаруживаться в неизменной слизистой оболочке кишки или на фоне воспалительных изменений. Они могут локализоваться во всех слоях стенки кишки, но наиболее часто – в подслизистой основе. В слизистой оболочке образуется только около 28% от их общего числа [14]. В 20–50% наблюдений гранулемы можно обнаружить в регионарных лимфатических узлах и брыжейке кишки. Изредка гранулемы при БК обнаруживаются за пределами ЖКТ. Так, описаны внекишечные поражения, включая кожу, кости, суставы, носовую перегородку, скелетную мускулатуру, печень, легкие, глаза, яичники (т.н. «метастатическая болезнь Крона») [1, 2, 4, 5, 7, 10, 3, 15, 20, 18, 23, 25, 27].

Частота обнаружения гранулем при БК варьирует в широких пределах от 3 до 85%, но крайне редко превышает 50–60%. Получаемые результаты во многом зависят от исследуемого материала (количества биоптатов и исследованных гистологических срезов, биопсийный или хирургически удаленный материал). Для операционного материала частота обнаружения гранулем варьирует в пределах 15–82%, а для эндоскопических биопсий этот показатель составляет только 3–56%. Наибольший процент обнаружения гранулем отмечается у детей, как в операционном (82%), так и в биопсийном материале. У детей с БК частота обнаружения гранулем в 2 раза превосходит таковую у взрослых, хотя отмечается снижение этого показателя после двух лет течения болезни. Наименьшее число обнаруженных гранулем получено при исследовании оперативно удаленного материала у пожилых пациентов [1, 2, 4, 5, 11, 19, 8]. В целом, гранулемы чаще обнаруживаются в дистальных отделах толстой кишки и в прямой кишке. Частота обнаружения гранулем при поражении верхних отделов ЖКТ такая же, как и для поражения подвздошной и толстой кишки. Например, в желудке и двенадцатиперстной кишке она варьирует от 3 до 58%, и повышается в случае прицельного взятия биопсий из эндоскопически видимых очагов поражения [1, 2, 4, 5, 7, 10, 3, 15, 20, 18, 23, 25, 27, 30].

На частоту обнаружения гранулем оказывает влияние и количество проведенных морфологических исследований, выполненных у одного и того же больного. Нельзя ис-

ключить, что наблюдения БК без гранулем остались таковыми просто потому, что по разным причинам немногочисленные гранулемы не удалось выявить. Так, гранулемы были обнаружены у 23% больных, которым было выполнено одно колоноскопическое исследование и взято в среднем  $2.5 \pm 1.4$  биоптатов и в 2 раза чаще, у 47% больных, которым было проведено 4 колоноскопии и взято в среднем  $8.0 \pm 1.8$  биоптатов. Эти результаты показывают важность увеличения количества взятых биопсий для обнаружения гранулем. При повышении числа взятых биоптатов с 1 до 6 вероятность обнаружения гранулем увеличивается с 11 до 47%. Число 6 на сегодняшний день считается оптимальным. Изготовление и изучение серийных и «лестничных» гистологических срезов, изготовленных из биопсийного материала, повышает вероятность обнаружения гранулем до 50% [1, 2, 4, 5, 7, 10, 3, 15, 20, 17, 19, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 16, 30, 31].

Клиническое и прогностическое значение обнаружения гранулемы не ясны. В исследованиях, в которых проводилось изучение этих связей, в частности обнаружения гранулем и частотой возникновения рецидивов или вероятностью новых хирургических вмешательств были получены противоречивые результаты. Так, во многих таких работах обнаружение гранулем не оказывало какого-либо влияния на прогноз заболевания [7, 3, 18, 29]. В других исследованиях, при выявлении гранулем были отмечены более молодой возраст больных и, либо снижение вероятности развития рецидивов заболевания, либо увеличение числа рецидивов и более агрессивное течение заболевания, причем чаще с внекишечными проявлениями [1, 4, 21, 17].

При БК необходимо отличать истинную эпителиодноклеточную гранулему саркоидного типа от, так называемой, микрогранулемы. Микрогранулема меньше по размерам и состоит из гистиоцитов, которые также как и эпителиоидные клетки, имеют моноцитарно-макрофагальное происхождение с примесью лимфоцитов, как и классическая гранулема. Однако морфологическая характеристика гистиоцитов отличается от эпителиоидных клеток. Микрогранулема обычно локализуется в верхних отделах собственной пластинки слизистой оболочки. Частота обнаружения микрогранулем при БК точно не определена, но, скорее всего, варьирует в пределах 12–24% [7, 3, 12, 9, 13, 17, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]. Значение микрогранулем не ясно и их подробного изучения пока не проводились. Чаще микрогранулемы обнаруживают в неактивную стадию болезни. Гранулемы также необходимо дифференцировать с гранулематозными крипт-абсцессами (крипт-абсцессы, содержащие гигантские клетки вместе с гистиоцитами или без них) и с криптолитическими гранулемами. Последние образуются в результате

разрыва стенки крипты и характеризуются скоплением гистиоцитов в месте разрыва с наличием гигантских клеток или без них. Хотя криптолитические гранулемы чаще наблюдаются у больных БК, они описаны и при ЯК [7, 3, 12, 9, 13, 17, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27].

## Заключение

Таким образом, для БК характерно развитие идиопатического иммунного гранулематозного воспаления с формированием некротизирующихся эпителиоидноклеточных саркоидных гранулем как в стенке кишки, так и внекишечно. Гранулемы обнаруживаются, в среднем, у половины больных БК, причем в два раза чаще у детей, а также в операционном материале, по сравнению с биопсийным. Выявлена связь развития гранулем с генами, регулирующими процессы аутофагии, и обсуждается возможность существования двух фенотипов или генотипов заболевания, в зависимости от наличия гранулематозного воспаления, хотя нельзя исключить, что в части наблюдений БК гранулемы остаются не обнаруженными. Дальнейшие исследования позволят уточнить частоту развития и патогенез гранулем, а также их клиническое и прогностическое значение.

## Список литературы

1. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х; 1998. 496.
2. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона. Тверь: ООО Изд-во Триада; 2002. 128.
3. Воробьев Г. И., Халиф И. Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош; 2008. 56–61.
4. Гастроэнтерология: национальное руководство. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 465–470.
5. Капуллер Л. Л. Патологоанатомические изменения толстой кишки при неспецифических воспалительных заболеваниях кишечника. В кн: Воробьев Г.И., Халиф И.Л. ред. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош; 2008. 71–105.
6. Капуллер Л. Л., Конович Е. А. Неспецифическое гранулематозное воспаление при болезни Крона. Архив патологии. 2012; 5: 57–60.
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. 2013. URL: [www.gnck.ru/rec/recommendation\\_bk\\_v16.pdf](http://www.gnck.ru/rec/recommendation_bk_v16.pdf)
8. Мазанкова Л. Н., Халиф И. Л., Водилова О. В. Болезнь Крона у детей: принципы диагностики и лечения. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 185.
9. Пальцев М. А., Пауков В. С., Улумбеков Э. Г. Патология: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2002. 960.
10. Прижизненная патологоанатомическая диагностика болезней органов пищеварительного тракта. Клинические рекомендации Россий-

- ского общества патологоанатомов. Омск, Москва: 2016. URL: [www.patolog.ru](http://www.patolog.ru)
11. Ривкин В. Л., Капуллер Л. Л., Белоусова Е. А. Особенности воспалительных заболеваний кишечника у детей. Колопроктология: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 231–241.
  12. Струков А. И., Кауфман О. Я. Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. М.: Медицина; 1989. 184.
  13. Халиф И. Л., Лоранская И. Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. М.: Миклош; 2004. 88.
  14. Brinar M., Vermeire S., Cleynen I. et al. Genetic variants in autophagy-related genes and granuloma formation in a cohort of surgically treated Crohn's disease patients. *J. of Crohn's and Colitis*. 2012; 6: 43–50.
  15. Cerilli L. A., Greenson J. K. The Differential diagnosis of colitis in endoscopic biopsy specimens. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2012; 136: 854–864.
  16. Cotran R. S., Kumar V., Collins T. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Elsevier Inc.; 2004.
  17. Denoya P., Canedo J., Berho M. et al. Granulomas in Crohn's disease: does progression through the bowel layers affect presentation or predict recurrence? *Colorectal Dis.* 2011; 13 (10): 1142–1147.
  18. Fenoglio-Preiser C. M., Noffsinger A. E., Stemmermann G. N. et al. Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 1312.
  19. Freeman H. Granuloma-positive Crohn's disease. *Can. J. Gastroenterol.* 2007; 21 (9): 583–597.
  20. Geboes K., Nemolato S., Leo M. et al. Colitis: A Practical Approach to Colon Biopsy Interpretation. Springer; 2014. 204.
  21. Heresbach D., Alexandre J. L., Branger B. et al. Frequency and significance of granulomas in a cohort of incident cases of Crohn's disease. *Gut*. 2005; 54: 215–222.
  22. Hofstaedter F. Granuloma formation in the different phenotypes of Crohn's disease. *Gut*. 2005; 54: 180–181.
  23. 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 (2): 93–105.
  24. Kumar V., Abbas A. K., Astor J. C. Robbins Basic Pathology. 9th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Elsevier Science; 2013.
  25. Magro F., Langner C., Driessen A. et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J. Crohn's Colitis*. 2013; 7: 827–851.
  26. Moln T., Tiszlavicz L., Gyulai C. et al. Clinical significance of granuloma in Crohn's disease. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11 (20): 3118–3121.
  27. Montgomery E. A., Voltaggio L. Biopsy Interpretation of the Gastrointestinal Tract Mucosa: Volume 1: Non-Neoplastic (Biopsy Interpretation Series). 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 352.
  28. Pierik M., De Hertogh G., Vermeire S. et al. Epithelioid granulomas, pattern recognition receptors, and phenotypes of Crohn's disease. *Gut*. 2005; 54: 223–227.
  29. Ramzan N. N., Leighton J. A., Heigh R. I. et al. Clinical Significance of Granuloma in Crohn's Disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2002; 8 (3): 168–173.
  30. Rubio C. A., Orrego A., Nesi G., Finkel Y. J. Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis. *Clin. Pathol.* 2007; 60: 1268–1272.
  31. Silverberg M. S., Satsangi J., Ahmad T. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can. J. Gastroenterol.* 2005; 19 (A): 5–36.
  32. Shaoul R., Karban A., Weiss B. et al. NOD2/CARD15 Mutations and Presence of Granulomas in Pediatric and Adult Crohn's Disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2004; 10 (6): 709–714.

## References

1. Aruin L.I., Kapuller L.L., Iskakov V.A. Morfologicheskaja diagnostika boleznej zheludka i kishhechnika [Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines]. Moscow: Triada-X; 1998. 496 (in Russian).
2. Belousova E.A. Jazvennyj kolit i bolezni Krona [Ulcerative colitis and Crohn's disease]. Tver: Triada; 2002. 128 (in Russian).
3. Vorob'ev G.I., Halif I.L. Nespecificheskie vospalitel'nye zabolevanija kishhechnika [Nonspecific inflammatory bowel disease]. Moscow: Miklosh; 2008. 56–61 (in Russian).
4. Ivashkin V.T., Lapina T.L. Gastrojenterologija: nacional'noe rukovodstvo [Gastroenterology: National manual]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 465–470 (in Russian).
5. Kapuller L.L. Patologoanatomicheskie izmenenija tolstoj kishki pri nespecificheskih vospalitel'nyh zabolevanijah kishhechnika [Pathological changes of the colon in nonspecific inflammatory bowel diseases]. V kn: Vorob'ev G.I., Halif I.L. red. Nespecificheskie vospalitel'nye zabolevanija kishhechnika. Moscow: Miklosh; 2008. 71–105 (in Russian).
6. Kapuller L.L., Konovich E.A. Nespecificheskoe granulematoznoe vospalenie pri bolezni Krona [Nonspecific granulomatous inflammation in Crohn's disease]. *Arkhiv Patologii.* 2012; 5: 57–60 (in Russian).
7. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju vzroslyh pacientov s bolezni Krona [Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult patients with Crohn's disease]. 2013. Available at: [www.gnck.ru/rec/recommendation\\_bk\\_v16.pdf](http://www.gnck.ru/rec/recommendation_bk_v16.pdf) (in Russian).
8. Mazankova L.N., Halif I.L., Vodilova O.V. Bolezni Krona u detej: principy diagnostiki i lechenija [Crohn's disease in children: diagnostics and treatment]. Moscow: MEDpress-inform; 2008. 185 (in Russian).
9. Pal'ceva M.A., Paukova V.S., Ulumbekova Je.G. Patologija: Rukovodstvo [Pathology: Manual]. Moscow: GEOTAR-Media; 2002. 960.
10. Prizhiznennaja patologoanatomicheskaja diagnostika boleznej organov pishhevaritel'nogo trakta. Klinicheskie rekomendacii Rossijskogo obshhestva patologoanatomov [Antemortem pathological diagnosis of diseases of the digestive

- tract. Clinical guidelines of the Russian society of pathologists]. Omsk, Moscow: 2016. Available at: www.patolog.ru (in Russian).
11. Rivkin V.L., Kapuller L.L., Belousova E.A. Osobnosti vospalitel'nyh zabolovaniy kishchnika u detej. Koloproktologija: rukovodstvo dlja vrachej [Features of inflammatory bowel disease in children. Coloproctology: Manual for doctors]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 231–241 (in Russian).
  12. Strukov A.I., Kaufman O.Ja. Granulematoznoe vospalenie i granulematoznye bolezni [Granulomatous inflammation and granulomatous disease]. Moscow: Meditsina; 1989. 184 (in Russian).
  13. Halif I.L., Loranskaja I.D. Vospalitel'nye zabolovaniya kishchnika (nespecificheskij jazvennyj kolit i bolezni Krona): klinika, diagnostika i lechenie [Inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease): clinical features, diagnosis and treatment]. Moscow: Miklosh; 2004. 88 (in Russian).
  14. Brinar M., Vermeire S., Cleynen I. et al. Genetic variants in autophagy-related genes and granuloma formation in a cohort of surgically treated Crohn's disease patients. *J. of Crohn's and Colitis*. 2012; 6: 43–50.
  15. Cerilli L.A., Greenson J.K. The Differential diagnosis of colitis in endoscopic biopsy specimens. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2012; 136: 854–864.
  16. Cotran R.S., Kumar V., Collins T. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Elsevier Inc.; 2004.
  17. Denoya P., Canedo J., Berho M. et al. Granulomas in Crohn's disease: does progression through the bowel layers affect presentation or predict recurrence? *Colorectal Dis.* 2011; 13 (10): 1142–1147.
  18. Fenoglio-Preiser C.M., Noffsinger A.E., Stemmermann G.N. et al. *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text*. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 1312.
  19. Freeman H. Granuloma-positive Crohn's disease. *Can. J. Gastroenterol.* 2007; 21 (9): 583–597.
  20. Geboes K., Nemolato S., Leo M. et al. *Colitis: A Practical Approach to Colon Biopsy Interpretation*. Springer; 2014. 204.
  21. Heresbach D., Alexandre J.L., Branger B. et al. Frequency and significance of granulomas in a cohort of incident cases of Crohn's disease. *Gut*. 2005; 54: 215–222.
  22. Hofstaedter F. Granuloma formation in the different phenotypes of Crohn's disease. *Gut*. 2005; 54: 180–181.
  23. 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 (2): 93–105.
  24. Kumar V., Abbas A.K., Astor J.C. Robbins Basic Pathology. 9th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Elsevier Science; 2013.
  25. Magro F., Langner C., Driessen A. et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J. Crohns. Colitis*. 2013; 7: 827–851.
  26. Moln T., Tiszlavicz L., Gyulai C. et al. Clinical significance of granuloma in Crohn's disease. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11 (20): 3118–3121.
  27. Montgomery E.A., Voltaggio L. *Biopsy Interpretation of the Gastrointestinal Tract Mucosa: Volume 1: Non-Neoplastic (Biopsy Interpretation Series)*. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 352.
  28. Pierik M., De Hertogh G., Vermeire S. et al. Epithelioid granulomas, pattern recognition receptors, and phenotypes of Crohn's disease. *Gut*. 2005; 54: 223–227.
  29. Ramzan N.N., Leighton J.A., Heigh R.I. et al. Clinical Significance of Granuloma in Crohn's Disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2002; 8 (3): 168–173.
  30. Rubio C.A., Orrego A., Nesi G., Finkel Y.J. Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis. *Clin. Pathol.* 2007; 60: 1268–1272.
  31. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can. J. Gastroenterol.* 2005; 19 (A): 5–36.
  32. Shaoul R., Karban A., Weiss B. et al. NOD2/CARD15 Mutations and Presence of Granulomas in Pediatric and Adult Crohn's Disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2004; 10 (6): 709–714.

**Сведения об авторах**

**Ахриева Хава Мусаевна** – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет». 386001, Республика Ингушетия, г. Магас, пр-т Зязикова, д. 7. E-mail: akhrievakhava@mail.ru

**Зайратьянц Олег Вадимович** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20. E-mail: ovzair@mail.ru

**Тертычный Александр Семенович** – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8. E-mail: atertychnyy@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.12.2016 г.