

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-03

УДК: 616.31-002.157.2-02:616.344-002-031.84-06:616.311-036.1-091.8

## КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХВОРОБИ КРОНА З УРАЖЕННЯМ ПОРОЖНИНИ РОТА

Дядик О. О., Фелештинська О. Я.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112)

Відповідальний за листування:  
e-mail: feleshtynska@gmail.com

Статтю отримано 13 листопада 2018 р.; прийнято до друку 25 грудня 2018 р.

**Анотація.** Мета - вивчити клініко-морфологічні особливості хвороби Крона з ураженням порожнини рота. Аналіз клініко-морфологічних особливостей хвороби Крона з ураженням ротової порожнини у проведено 86 пацієнтів віком від 18 до 65 років. Пацієнтам з ураженням слизової оболонки порожнини рота виконували біопсію з гістологічним дослідженням. Дослідження кишківника виконували з використанням капсульної ендоскопії, колоноскопії з біопсією уражених ділянок кишківника. Результати вивчення клініко-морфологічних особливостей хвороби Крона з ураженням ротової порожнини показали, що у 33 (38,4%) пацієнтів спостерігалися зміни з боку порожнини рота, зокрема хронічний рецидивуючий афтозний стоматит у 9 (10,46%) пацієнтів, у 19 (22,1%) пацієнтів симптоми з боку порожнини рота з'являлися раніше кишкових проявів, що підтверджується результатами гістологічного дослідження слизової порожнини рота, а саме наявністю гранулематозного запалення. Отримані результати досліджень кишківника шляхом капсульної ендоскопії та колоноскопії з біопсією уражених ділянок дистальних відділів здухвинної кишки та сліпої кишки також підтверджують наявність гранулематозних змін з боку слизової оболонки товстого кишківника, що відповідає діагнозу хвороби Крона. Характерними морфологічними змінами ураженої слизової оболонки порожнини рота при хворобі Крона є гранулематозне запалення, яке корелюється зі змінами з боку слизової оболонки здухвинної та сліпої кишки.

**Ключові слова:** хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, хвороба Крона, біопсія, гранулематозне запалення.

### Вступ

Хвороба Крона є досить поширеним захворюванням шлунково-кишкового тракту та часто супроводжується ураженням з боку слизової оболонки порожнини рота [1, 2, 6]. Ураження слизової оболонки порожнини рота зустрічаються у 40% пацієнтів і виявляються клінічно у вигляді хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту [4, 7]. Діагноз хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона часто за відсутності кишкових проявів не відносять до цього захворювання. Це обумовлено тим, що біопсія з гістологічним дослідженням зміненої слизової оболонки порожнини рота з метою встановлення остаточного діагнозу переважно не виконується. Відповідно результати лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона також слід вважати незадовільними, оскільки частота ремісій та повторних рецидивів є досить високою [5, 8, 9]. Переважно це обумовлено пізньою діагностикою основного захворювання та пізнім призначенням патогенетичного лікування. Крім цього, з метою диференційної діагностики у таких хворих не виконуються ендоскопічні та морфологічні дослідження шлунково-кишкового тракту. У зв'язку з цим вивчення особливостей клінічного перебігу хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту стає актуальним, як первинного прояву хвороби Крона та морфологічного дослідження слизової оболонки порожнини рота та кишківника.

**Мета** - вивчити клініко-морфологічні особливості хвороби Крона з ураженням порожнини рота.

### Матеріали та методи

Проведено вивчення клініко-морфологічних особливостей хвороби Крона з ураженням порожнини рота

у 86 пацієнтів віком від 18 до 65 років (середній вік  $31,4 \pm 2,1$ ), серед них жінок - 54 (62,8%), а чоловіків - 32 (37,2%). Вивчали скарги хворих, анамнез, результати об'єктивного дослідження, виконували лабораторні дослідження крові, біопсію уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота (афт) з гістологічним дослідженням. Взяття матеріалу уражених ділянок слизової оболонки порожнини рота проводилось під інфільтраційною анестезією конхотомом. Отриманий матеріал направляли на патоморфологічне дослідження, яке проводили на базі кафедри патологічної та топографічної анатомії НМАПО імені П. Л. Шупика. Біоптати фіксували в 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну (pH 7,4) протягом 24-36 годин, проводили загальноприйнятну парафінову проводку. З парафінових блоків на ротаційному мікротомі HM 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 4-5 мкм, забарвлювали гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за Ван Гізеном, ставили PAS-реакцію [3].

Мікроскопічне дослідження з подальшим фотоархівуванням проводили із використанням світлооптичного мікроскопу "ZEISS" (Німеччина) з системою обробки даних Primo Star з планохроматичними об'єктивами ZEISS "Plan-Achromat" 4x, 10x, 40x з камерою AxioCam 105color.

Дослідження кишківника виконували з використанням капсульної ендоскопії, колоноскопії з біопсією уражених ділянок кишківника. Клінічні прояви хвороби Крона з боку порожнини рота порівнювали з виникненням клінічних проявів з боку кишківника.

## Результати

Результати вивчення клінічних особливостей перебігу хвороби Крона у 86 пацієнтів показали, що у 33 (38,4%) спостерігалися різні симптоми з боку порожнини рота. Пацієнти скаржилися на біль та печіння під час прийому їжі та розмови, наявність виразок та афт на слизовій оболонці, нальоту на язиці, тріщин на губах. Під час об'єктивного дослідження виявилося, що серед них у 9 (10,46%) пацієнтів спостерігалися зміни на слизовій оболонці порожнини рота у вигляді афт (рис. 1). Афти на слизовій оболонці щік були виявлені у 4 пацієнтів, на внутрішній поверхні нижньої губи та бічній поверхні язика у 4 та у одного - на язиці та щоці. Переважно афти мали круглу або овальну форму, діаметром від 5 до 10 мм, оточені запальним вінчиком червоного кольору, покриті фібринозним нальотом, навколо афти визначалася інфільтрація слизової оболонки. При пальпації афти різко болісні, м'які.

У 24 пацієнтів з симптомами з боку порожнини рота на слизовій оболонці щік спостерігалися ділянки гіперемії з явищами ціанозу, які поєднувалися у 14 пацієнтів проявами на червоній облямівці губ у вигляді лінійних тріщин різної глибини та локалізації (серединні, у кутах рота), а у 11 пацієнтів на язиці визначали незначну кількість нальоту, набряк, про що свідчили відбитки зубів на боковій його поверхні, на спинці язика були присутні ділянки десквамації та атрофії сосочків.

При вивченні анамнезу та клінічного перебігу хвороби Крона серед 86 пацієнтів виявилося, що у 19 (22,1%) пацієнтів прояви з боку порожнини рота передували на  $8 \pm 1,2$  днів симптомам з боку кишечника. У 14 (16,3%) пацієнтів клінічні прояви з боку порожнини рота маніфестували з кишковими розладами. А саме, у 53 (61,6%) пацієнтів спостерігався біль у животі, який переважно локалізувався в навколoupквовій або здухвинній ділянках. 24 пацієнти відмічали постійний біль, а 39 - періодичний відповідно. Серед них тупий характер болю мав місце у 38 пацієнтів, спастичний, що посилювався після прийому їжі - у 17, гострий біль відзначали 8 пацієнтів. 58 (67,4%) пацієнтів скаржилися на діарею з домішками крові та слизу. Частота випорожнень досягала десяти разів. 37 (43%) пацієнтів відзначали втрату масу тіла.

Результати лабораторних досліджень крові показали, що у 78 (90,7%) пацієнтів мав місце лейкоцитоз ( $12,4 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$ ), у 74 (86,1%) спостерігалася анемія (показник гемоглобіну становив  $98 \pm 5,4$  г/л) та відповідно низька кількість еритроцитів ( $3,4 \pm 0,6 \times 10^{12}/\text{л}$ ). У 56 (65,1%) пацієнтів констатували низький рівень лімфоцитів ( $22,4 \pm 2,8\%$ ) та високий рівень С-реактивного білка ( $83,5 \pm 11,3$  мг/л).

При патоморфологічному дослідженні уражених ділянок (афт) слизової оболонки порожнини рота виявлені виражені дегенеративні зміни за типом вакуольної, на окремих ділянках балонної дистрофії, вогнищевий паракератоз, внутрішньоепітеліальні лейкоцити, ділянки акантозу, в підслизовій оболонці щільний об-

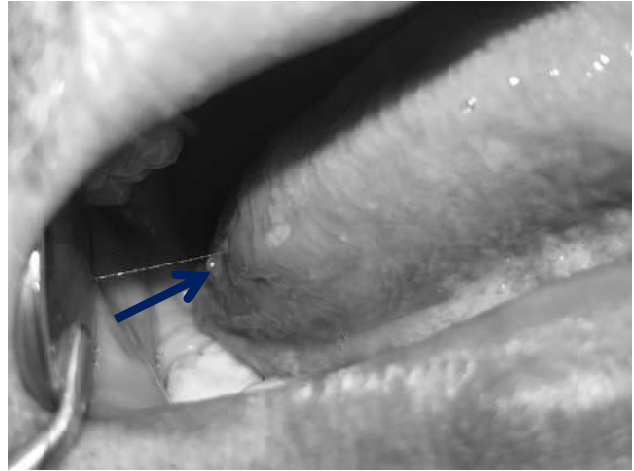


Рис. 1. Пацієнт К. Афта на бічній поверхні язика при хворобі Крона.

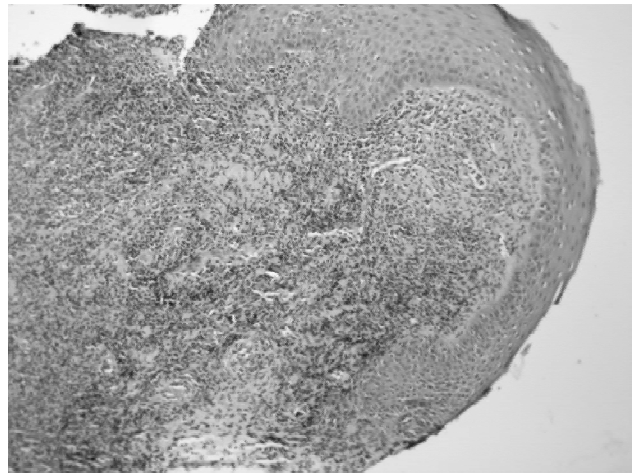


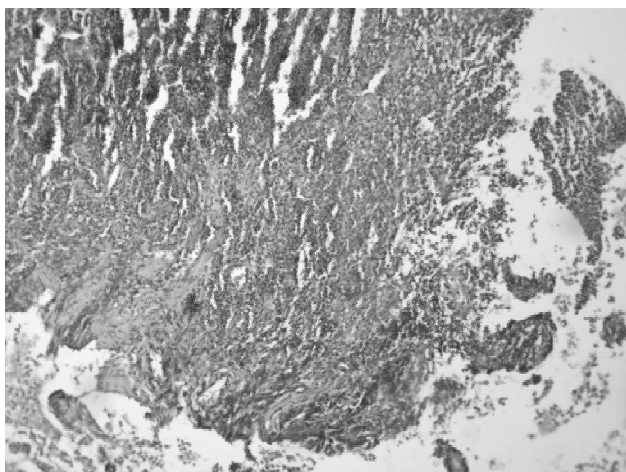
Рис. 2. Пацієнт К. У слизовій оболонці порожнини рота дегенеративні зміни, паракератоз, акантоз, в підслизовій оболонці гранулематозний лімфогістіоцитарний інфільтрат, який розповсюджується на епітеліальний шар, в судинах склероз. Забарвлення гематоксином та еозином, збільшення  $\times 100$ .

межений за типом гранулематозного запалення лімфогістіоцитарний інфільтрат, який розповсюджується на епітеліальний шар, у більш глибоких відділах - вогнищевий склероз строми, склероз судин (рис. 2).

За результатами капсульної ендоскопії кишечника, яка була виконана у 32 пацієнтів, на ділянці дистального відділу здухвинної кишки слизова оболонка вогнищєво набрякла, місцями дрібнобугриста, з численними ерозіями та виразками під фібрином, оточеними вираженим запальним валиком, посиленням судинним малюнком, вільчастість сегментарно знижена.

Результати колоноскопії низхідних відділів здухвинної кишки та сліпої кишки, яка була виконана у 33 пацієнтів, свідчили про набряклу, гіперемовану слизову оболонку з множинними лімфоїдними фолікулами, ерозіями 1-2 мм. З цих змінених ділянок слизової кишечника було взято біопсію.

При патоморфологічному дослідженні біопсій зі змінє-



**Рис. 3.** Клітинний інфільтрат з ділянками гранулематозного запалення з гігантськими багатоядерними клітинами дистального відділу здухвинної кишки, вогнищевий склероз власної пластинки. Забарвлення гематоксином та еозином, збільшення  $\times 100$ .

них ділянок кишківника виявлено переважно збереження архітекτονіки слизової оболонки, на окремих ділянках різного розміру та розповсюдженості ерозії, виразки, виразки з вираженою лімфогістіоцитарною інфільтрацією з домішкою атичних клітин, на окремих ділянках криптит, запальний клітинний інфільтрат розповсюджується на всю товщу слизової оболонки, включно з м'язовою пластинкою, в глибоких шарах відмічається формування поодиноких клітинних інфільтратів за типом гранулом (рис. 3), у залозах в частині епітеліоцитів ознаки дисплазії, секретія слизу переважно збережена.

Результати капсульної ендоскопії, колоноскопії та патоморфологічного дослідження ділянок кишківника підтверджують діагноз хвороби Крона.

### Список посилань

1. Бойко, Т. І. (2010). Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника. *Новости медицины и фармации*. Днепропетровск, 18 (341).
2. Данилевський, М. Ф., Борисенко, А. В., & Антоненко, М. Ю. (2010). *Захворювання слизової оболонки порожнини рота*. Київ: Медицина.
3. Марковський, В. Д., Туманський, В. О., Сорочина, І. В. (2015). *Патоморфологія*. В. Д. Марковський, В. О. Туманський (Ред.). Київ: Медицина.
4. Савичук, О. В., Зайцева, Є. М., Немирович, Ю. П. & Бекетова, Г. П. (2015). Лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту. *Современная стоматология*, 2, 37-39.
5. Harikishan, G., Reddy, N. R., Prasad, H., & Anitha, S. (2012). Oral Crohn's disease without intestinal manifestations. *J. Pharm. Bioallied. Sci.*, 4, 431-434. doi: 10.4103/0975-7406.100322.
6. Lankarani Karman B., Sivandzadeh Gholam Reza, & Hassanpour Shima (2013). Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. *World J. Gastroenterol.*, 19 (46), 8571-8579. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8571.
7. Lourenco, S. V., Hussein, T. P., Bologna, S. B., Sipahi, A. M., & Nico M. M. (2010). Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 24 (2), 204-207. doi: 10.1111/

Таким чином, результати вивчення клініко-морфологічних особливостей хвороби Крона з ураженням ротової порожнини показали, що у 33 (38,4%) пацієнтів спостерігалися зміни з боку порожнини рота, зокрема хронічний рецидивуючий афтозний стоматит у 9 (10,46%) пацієнтів, у 19 (22,1%) пацієнтів симптоми з боку порожнини рота з'являлися раніше кишкових проявів, що підтверджується результатами гістологічного дослідження слизової порожнини рота, а саме наявністю гранулематозного запалення. Отримані результати досліджень кишківника шляхом капсульної ендоскопії та колоноскопії з біопсією уражених ділянок дистальних відділів здухвинної кишки та сліпої кишки також підтверджують наявність гранулематозних змін з боку слизової оболонки товстого кишківника, що відповідає діагнозу хвороби Крона.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Клінічні особливості перебігу хвороби Крона з ураженням порожнини рота характеризується наявністю гіперемії, набряку, тріщин та виразок у 38,4% пацієнтів, хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом, що діагностується у 10,46% пацієнтів, а у 22,1% пацієнтів прояви з боку порожнини рота на  $8 \pm 1,2$  днів передують кишковим симптомам.

2. Характерними морфологічними змінами ураженої слизової оболонки порожнини рота при хворобі Крона є гранулематозне запалення, яке корелюється зі змінами з боку слизової оболонки здухвинної та сліпої кишки.

Подальші зусилля будуть націлені на розробку алгоритму лікування хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту при хворобі Крона.

j.1468-3083.2009.03304.x.

8. Vavricka, S. R., Schoepfer, A., Scharl, M., Lakatos, P. L., Navarini, A., & Rogler, G. (2015). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.*, 21, 1982-1992. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
9. Rosai J. (Ed.) (2011). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology* (7 ed., Vol-1, Ch. 2, 3, p. 25-95). Elsevier Inc.

### References

1. Boiko, T. I. (2010). Vnekyshechnye proiavleniia vospalitelnykh zabolevanii kishechnika [Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease]. *Novosti medicyny i biologii [Medicine and Pharmacy News]*. Dnepropetrovsk, 18 (341).
2. Danylevskiy, M. F., Borysenko, A. V., & Antonenko, M. U. (2010). *Zahvoriuvannia slyzovoi obolonky porojnyyny rota [Disease of the mucous membrane of the oral cavity]*. Kyiv: Medycyna.
3. Markovsky, V. D., Tumansky, V. O., Sorochina, I. V. (2015). *Patomorfologiya [Pathomorphology]* V. D. Markovskiy, V. O. Tumanskyi (Red.). Kyiv: Medycyna.
4. Savychuk, O. V., Zaiceva, Ie. M., Nemyrovych, Iu. P., & Beketova, G. P. (2015). Likuvannia hronichnogo recydyvuiuchogo aftoznogo stomatyty [Treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis]. *Sovremennaya stomatologiya - Modern dentistry*, 2, 37-39.

5. Harikishan, G., Reddy, N. R., Prasad, H., & Anitha, S. (2012). Oral Crohn's disease without intestinal manifestations. *J. Pharm. Bioallied. Sci.*, 4, 431-434. doi: 10.4103/0975-7406.100322.
6. Lankarani Karman B., Sivandzadeh Gholam Reza, & Hassanpour Shima (2013). Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. *World J. Gastroenterol.*, 19 (46), 8571-8579. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8571.
7. Lourenco, S. V., Hussein, T. P., Bologna, S. B., Sipahi, A. M., & Nico M. M. (2010). Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 24 (2), 204-207. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03304.x.
8. Vavricka, S. R., Schoepfer, A., Scharl, M., Lakatos, P. L., Navarini, A., & Rogler, G. (2015). Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.*, 21, 1982-1992. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392.
9. Rosai J. (Ed.) (2011). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology* (7 ed., Vol-1, Ch. 2, 3, p. 25-95). Elsevier Inc.

#### КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЕЗНИ КРОНА С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЛОСТИ РТА

**Дядик Е. А., Фелештинская О. Я.**

**Аннотация.** Цель - изучить клинико-морфологические особенности болезни Крона с поражением ротовой полости. Анализ клинико-морфологических особенностей болезни Крона с поражением ротовой полости проведен у 86 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет. Пациентам с поражением слизистой оболочки полости рта выполняли биопсию с гистологическим исследованием. Исследование кишечника выполняли с использованием капсульной эндоскопии, колоноскопии с биопсией пораженных участков кишечника. Результаты изучения клинико-морфологических особенностей болезни Крона с поражением ротовой полости показали, что у 33 (38,4%) пациентов наблюдались изменения со стороны полости рта, в частности хронический рецидивирующий стоматит у 9 (10,46%) пациентов, у 19 (22,1%) пациентов симптомы со стороны полости рта появлялись раньше кишечных проявлений, что подтверждается результатами гистологического исследования слизистой полости рта, а именно наличием гранулематозного воспаления. Полученные результаты исследований кишечника путем капсульной эндоскопии и колоноскопии с биопсией пораженных участков дистальных отделов подвздошной кишки и слепой кишки также подтверждают наличие гранулематозных изменений со стороны слизистой оболочки толстого кишечника, что соответствует диагнозу болезни Крона. Характерным морфологическим изменением пораженной слизистой оболочки полости рта при болезни Крона является гранулематозное воспаление, которое коррелирует с изменениями со стороны слизистой оболочки подвздошной и слепой кишки.

**Ключевые слова:** хронический рецидивирующий афтозный стоматит, болезнь Крона, биопсия, гранулематозное воспаление.

#### CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF CROHN'S DISEASE WITH ORAL LESIONS

**Dyadyk O., Feleshtynska O.**

**Annotation.** The aim is to study the clinical and morphological features of Crohn's disease with damage to the oral cavity. The analysis of clinical and morphological features of Crohn's disease with oral lesions in 86 patients aged 18 to 65 years has been carried out. Patients with mucosal lesions of the oral cavity performed a biopsy with histological examination. The study of the intestine was performed using capsule endoscopy, colonoscopy with a biopsy of the affected sections of the intestine. The results of the study of the clinical and morphological features of Crohn's disease with oral lesions have shown that 33 (38.4%) patients experienced changes in the oral cavity, in particular, chronic recurrent aphthous stomatitis in 9 (10.46%) patients, at 19 (22.1%) of patients, symptoms of oral cavity appeared earlier intestinal manifestations, which is confirmed by the results of histological examination of the oral mucosa, namely the presence of granulomatous inflammation. The obtained results of intestinal studies by capsule endoscopy and colonoscopy with biopsy of affected areas of distal departments of the ileum and the intestine also confirm the presence of granulomatous changes from the mucous membrane of the large intestine corresponding to the diagnosis of Crohn's disease. Characteristic morphological changes of the affected mucosa of the oral cavity during Crohn's disease are granulomatous inflammation, which correlates with changes in the mucous membrane of the ileum and cecum.

**Key words:** chronic recurrent aphthous stomatitis, Crohn's disease, biopsy, granulomatous inflammation.