



## Иммуногистохимические особенности лимфоидной ткани слизистой оболочки толстой кишки детей с различными фенотипическими вариантами течения болезни Крона\*

Широкова Н. Ю., Федулова Э. Н.

ФГБОУ ВО «Приволжский Исследовательский Медицинский Университет» Минздрава России, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

**Для цитирования:** Широкова Н. Ю., Федулова Э. Н. Иммуногистохимические особенности лимфоидной ткани слизистой оболочки толстой кишки детей с различными фенотипическими вариантами течения болезни Крона. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;202(6): 76–82. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-76-82

✉ Для переписки:

Федулова

Эльвира

Николаевна

[fedulova04@mail.ru](mailto:fedulova04@mail.ru)

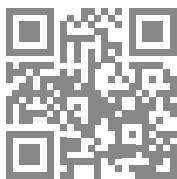
**Широкова Наталья Юрьевна**, Старший научный сотрудник отделения патологической анатомии, кандидат биологических наук

**Федулова Эльвира Николаевна**, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии им Ф.Д.Агафонова, заведующий 1 педиатрическим отделением с медицинской реабилитацией

### Резюме

\* Иллюстрации  
к статье –  
на цветной  
вклейке в журнал  
(стр. II).

EDN: HRMTOA



Представлены результаты иммуногистохимического и морфометрического анализов СО толстой кишки детей болезнью Крона неосложнённого и осложнённого течения. Показана важная роль соотношения и распределения субпопуляций Т-лимфоцитов СО и лимфоидных скоплений у детей с БК в зависимости от фенотипического варианта течения болезни. У детей с благоприятным прогнозом БК иммунорегуляторный индекс (ИРИ) был приближен к норме с преобладанием популяции CD4+ Т-лимфоцитов на фоне умеренно повышенного числа CD8+ клеток и В-лимфоцитов. ИРИ детей II группы был значительно повышен за счёт резкого увеличения CD4+, CD8+ Т-лимфоцитов и CD19+ В-лимфоцитарного звена. Высокий уровень ИРИ с выраженной диспропорцией внутрипопуляционных Т-лимфоцитов сочетается с неблагоприятным течением заболевания. Для детей с неосложнённым течением заболевания характерно минимальное рассогласование во внутрипопуляционной системе Т-лимфоцитов на фоне повышенного ИРИ.

**Ключевые слова:** лимфоидная ткань, Т-лимфоциты, регенерация, болезнь Крона

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



# Immunohistochemical features lymphoid tissue colonic mucosa of children with different phenotypic variants of Crohn's disease\*

N. Yu. Shirokova, E. N. Fedulova

FSBEI HE PRMU MOH Russia, 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russia

**For citation:** Shirokova N. Yu., Fedulova E. N. Immunohistochemical features lymphoid tissue colonic mucosa of children with different phenotypic variants of Crohn's disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;202(6): 76–82. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-76-82

✉ **Corresponding author:**  
**Elvira N. Fedulova**  
[fedulova04@mail.ru](mailto:fedulova04@mail.ru)

**Natalia Yu. Shirokova**, PhD, doctor-pathologist, Senior Research Worker autopsy department; *ORCID: 0000-0002-6242-5958*  
**Elvira N. Fedulova**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics named after F. D. Agafonov, Head of the 1<sup>st</sup> Pediatric Department with Medical Rehabilitation; *ORCID: 0000-0002-1774-0692*

## Summary

The aim of the study was to determine the immunohistochemical features of the lymphoid tissue of the mucous membrane (MM) of the colon in children with different course of Crohn's disease. Methods: the results of IHC and morphometric analyzes of colonic colony of children with Crohn's disease of uncomplicated and complicated course are presented. Results: An important role of the ratio and distribution of subpopulations of T-lymphocytes of CO and lymphoid clusters in children with Crohn's disease is shown, depending on the phenotypic variant of the course of the disease. In children with a favorable prognosis of Crohn's disease, the immunoregulatory index (IRI) was close to normal with a predominance of the CD4 + T-lymphocyte population against the background of a moderately increased number of CD8 + cells and B-lymphocytes. IRI of children of the II group was significantly increased due to a sharp increase in CD4 +, CD8 + T-lymphocytes and CD19 + B-lymphocyte link. Conclusion: A high level of IRI with a pronounced disproportion of intrapopulation T-lymphocytes is combined with an unfavorable course of the disease. For children with uncomplicated course of the disease, a minimal mismatch in the intrapopulation T-lymphocyte system is characteristic against the background of increased IRI.

**Keywords:** lymphoid tissue, T-lymphocytes, regeneration, Crohn's disease

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

\* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. II).

## Введение

Вопросы патогенеза и механизма развития каскадной патологической реакции, формирующейся в процессе неадекватного иммунного ответа при болезни Крона (БК), интенсивно изучаются отечественными и зарубежными учеными [1,2]. Нарушенный иммунный ответ при этом выражается в селективной активации различных субпопуляций Т-лимфоцитов и изменении функции макрофагов, что приводит к выделению медиаторов воспаления и деструкции ткани [3]. Повреждение эпителия, вызванное этими факторами, сопровождается образованием новых антигенов, вследствие чего наблюдается реакция иммунокомпетентной лимфоидной ткани пейеровых бляшек и формирование солитарных лимфоидных фолликулов в месте наименьшей скорости пассажа кишечного содержимого – илеоцекальной области: терминального отдела подвздошной кишки и слепой кишки. Неслучайно, в большинстве случаев именно в этих отделах наблюдается лимфофолликулярная гиперплазия, сопутствующая в большинстве случаев воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) у детей [4].

Известно, что лимфоидная ткань слизистой оболочки толстой кишки включает в себя интраэпителиальные лимфоциты покровного и криптального эпителия, лимфоциты собственной пластинки СО и лимфоидных узелков и состоит из основных популяций Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD4 и CD8 маркеры. Лимфоциты поверхностного эпителия в подавляющем большинстве являются CD8+ Т-лимфоцитами (80–90%- антигенный маркер супрессорных и цитотоксических Т-киллеров с угнетением иммунного ответа, торможением выработки антител В-лимфоцитами), в то время как основная масса CD4+ Т-лимфоцитов находится в собственной пластинке СО и является представителем эффекторных лимфоцитов при воспалительном процессе (маркер Т-хелперов с распознаванием молекул процессированного антигена [5]. При этом большое значение в оценке состояния иммунной системы имеет не столько абсолютное значение содержания популяций CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, а их соотношение CD4/CD8, что выражается иммунорегуляторным индексом – ИРИ, характеризующим интенсивность иммунного

ответа. В условиях адаптационной нормы соотношение CD4/ CD8 находится в диапазоне от 1,5 до 2. Индекс более 2 указывает на состояние гиперреактивности, менее <1 – на иммуносупрессорные эффекты на иммунный ответ (ИО) и характерен для тяжёлого течения воспалительного процесса, опухолевого роста и наблюдается при различных иммунодефицитных состояниях [6,7]. Чем обусловлена активация иммунной системы, приводящая к иммунному дисбалансу, вызывающему стойкое повреждение слизистой оболочки кишечника при данной патологии, до конца не ясно.

В современных публикациях по изучению воспалительных заболеваний кишечника данные иммунологических и иммуногистохимических (ИГХ) исследований носят противоречивый характер [13]. Вопросу взаимодействия и рассогласования клеток ИО с клетками, обеспечивающими структурный гомеостаз СО – фибробласты, макрофаги,

посвящены лишь единичные работы отечественных учёных [14].

В связи с этим, полагаем, что интегративный подход к анализу СО со всей сложностью иммунных и эпителиально-стромальных взаимодействий как источника регенерации СО толстой кишки в условиях нарушенного морфогенеза послужит пониманию патогенетических звеньев формирования воспалительной реакции с определённым типом образования иммунного ответа с различным типом исхода (благоприятным и неблагоприятным), что позволит поставить эту проблему в рамки приоритетных направлений как зон целенаправленного терапевтического воздействия [15–18].

**Цель исследования:** выявление особенностей распределения интрамуральных субпопуляций лимфоцитов СО толстой кишки в условиях нарушенного морфогенеза при благоприятном и неблагоприятном течении болезни Крона.

## Материал и методы исследования

Данное исследование является ретроспективным, аналитическим – случай–контроль. Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки толстой кишки проведено у 36 детей в возрасте от 3 до 18 лет (19 девочки, 17 мальчиков) с разными фенотипическими вариантами БК. Сформированы две группы: I группа – благоприятного течения (12 больных) и II группа – неблагоприятного течения (24 больных). Группу сравнения составили дети с неизменённой СО кишечника, которая определялась в процессе морфологического исследования биоптатов тонкой и толстой кишки при подозрении на ВЗК.

Эндоскопическое и морфологическое исследования пациентам выполнялись в соответствии с алгоритмом ведения больного гастроэнтерологического профиля при наличии добровольного информированного согласия пациента или лица, представляющего его интересы, на проведение медицинских манипуляций и соответствовали требованию локального этического комитета Нижегородского научно-исследовательского института (протокол № 67 от 16.02.2008), разработанному в соответствии с Хельсинкскими декларациями Всемирной медицинской Ассоциации (1989).

Биопсийный материал, полученный при колонофиброскопии (КФС), фиксировали в 10% забуференном формалине (pH-7,2–7,4), Стандартная гистологическая проводка осуществлялась на аппарате “Excelsior ES” (Thermo Scientific). Изготавливались парафиновые блоки с использованием заливочной станции “HistoStar” (Thermo Scientific). Срезы толщиной 4 мкм получали на микротоме “Microm HM 325” (Thermo Scientific). Срезы окрашивали гематоксилином-эозином. ИГХ окрашивание проводили в автоматизированном модуле – BOND-MAX (Leyca Biosystems, UK).

ИГХ исследование проводили с использованием моноклональных кроличьих антител к CD3, clone SP7, моноклональных мышинных антител к CD4 clone 4B12 (Lab Vision Corporation, USA), к CD19, clone BT51E, CD8, clone 4B11, CD68, clone 514H12 (Leyca Biosystems, UK).

Количественную оценку результатов ИГХ реакций проводили с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений: микроскоп Nikon Eclipse E400, цифровой камеры Nikon DXM1200, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4, программного обеспечения АСТ-1, версия 2.12, и «Видеотест-Морфология 5.0».

## Результаты исследования

При обзорном рассмотрении срезов СО толстой кишки детей обеих групп наблюдалась морфологическая картина со структурно-дегенеративными изменениями в виде наличия эрозий преимущественно в проекции лимфоидных узелков (53%), обильной лимфоидной ткани (87%), умеренной и/или выраженной воспалительной инфильтрации собственной пластинки СО с локальным или тотальным снижением высоты эпителия (71%), уменьшением числа крипт с неравномерным их расположением (69%), наличием в небольшом числе случаев – многоядерных гигантских клеток типа Пирогова-Лангханса (17,2%), ещё

реже – сформированных гранулём (8%). Указанные изменения носили более выраженный характер в группе детей с осложнённой формой БК ( $p < 0,05$ ).

При оценке выраженности воспалительного процесса в СО толстой кишки у детей обеих групп установлен повышенный уровень клеточной инфильтрации, однако у детей II группы при морфометрическом исследовании были выявлены более высокие показатели клеточной плотности инфильтрата ( $p < 0,04$ ), обусловленные большим количеством преимущественно лимфоцитов, менее – плазматических клеток и нейтрофильных гранулоцитов, при этом преобладание

лимфоцитов над другими клеточными популяциями во II группе было более значительным ( $p<0,04$ ). Морфометрическое исследование клеток фибробластического ряда у детей II группы выявило сниженное количество клеток фибробластического ряда в участках рядом с дезинтегрированной лимфоидной тканью (число фибробластов уменьшено по отношению к I группе на 9%) ( $p<0,002$ ).

Количество макрофагов (CD68+) в собственной пластинке СО в большинстве случаев (94,8%) детей обеих групп регистрировалось на уровне, определяющемся при банальном воспалительном процессе. И лишь в 3–5% случаев во II группе детей определялось их повышенное содержание в клеточном составе инфильтрата, местами с образованием очаговых скоплений с обнаружением небольшого числа активированных форм макрофагов ( $p \geq 0,0002$ ) (рис. 1).

Сравнительный анализ определяемой лимфоидной ткани показал, что для большинства случаев детей I группы было характерно наличие более структурированных, крупных лимфоидных скоплений (81,9%), располагающихся как в поверхностных отделах СО, так и подслизистой основе, в 18,1% случаев регистрировалось их разрастание (растекание) по всей площади биоптата, в то время как у детей II группы диффузная дезорганизованная лимфоидная ткань занимала значительный объем (89,8%) и распространялась на всю толщу СО и подслизистую основу, что приводило к видимым выраженным изменениям гистоархитектоники СО толстой кишки. В этом случае экспансия лимфоидной тканью верхних отделов СО сопровождалась резким уплощением покровного эпителия, тотальным вытеснением криптального слоя – зоны регенерации, изменением состояния мышечной пластинки – при локализации в подслизистой основе.

Иммуногистохимический анализ позволил выявить отличия в качественном и количественном составе, а также локализации и распределении субпопуляций Т- и В-лимфоцитов (рис. 2). Так, морфометрическое исследование эпителиального пласта в близлежащих участках, ассоциированных

с лимфоидной тканью по результатам ИГХ окрашивания с CD3 и CD8 маркерами в обеих анализируемых группах показало повышенное число межэпителиальных лимфоцитов, которые относились к CD8+ Т-клеткам с явным численным превосходством у детей II группы  $p<0,05$  (табл. 1).

Исходя из данных таблицы видно, что как для неизменённой СО, так и при болезни Крона осложнённого и неосложнённого течения в структуре Т-лимфоцитов собственной пластинки СО преобладали CD3+ и CD4+ клетки эффекторного типа, однако более высокие цифровые показатели были характерны для детей с БК II группы ( $p<0,05$ ). Аналогичная картина наблюдалась и при распределении CD3+ CD8+Т-лимфоцитов, содержание которых также было повышенным у детей обеих групп, однако более значительное их количество выявлялось у больных с неблагоприятным течением заболевания ( $p<0,05$ ). Необходимо отметить, что несмотря на численное превосходство CD3+ CD8+ Т-лимфоцитов у детей II группы над первой, в абсолютном выражении относительно общей клеточной плотности инфильтрата наблюдался их дефицит (рис. 2, табл. 1). У детей II группы с более высокой клеточной плотностью инфильтрата со значительным присутствием Т-лимфоцитов, относительное содержание CD3+ CD8+ Т-клеток было ниже ( $p<0,05$ ), чем таковое у детей I группы.

Несмотря на одинаковую тенденцию роста Т-лимфоцитов как эффекторного так и цитотоксического фенотипа в обеих группах больных, ИРИ детей I группы был приближен к норме (2,2), в то время как у детей II группы этот показатель достиг почти 3,0 ( $p<0,05$ ), что подтверждает факт преобладания стимулирующего влияния эффекторного звена на В-лимфоциты, инициация которых сопровождалась увеличением и превосходством плазматических клеток у детей II группы ( $p<0,005$ ). В обеих группах детей среди общей популяции лимфоцитов CD3+CD19+ клетки также выявлялись в повышенном количестве с явным численным превосходством в группе детей с неблагоприятным течением ( $p<0,05$ ) (рис. 1, 3; табл. 1).

Таблица 1  
Субпопуляционная структура лимфоцитов инфильтрата собственной пластинки СО толстой кишки у детей с БК (Me(25%–75%))  
Примечание:  
\* –  $p < 0,05$  по отношению к группе сравнения.  
\*\* –  $p < 0,05$  между группами I и II.

| Показатели                                                | I группа<br>Me(25%–75%)   | II группа                  | Группа сравнения          |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Межэпителиальные лимфоциты,%<br>(CD3+CD8+)                | 12,6<br>[9,2–14,4] *      | 19,8<br>[17,3–2,1] ***     | 6,5<br>[4,5–8,1]          |
| Кл.плотность, мм <sup>2</sup>                             | 9637<br>[8563–10742]*     | 12402<br>[11323–13056] *** | 4634<br>[4022–5673]       |
| Фибробласты, мм <sup>2</sup>                              | 2195,0<br>[1821,0–2377,0] | 1770,5<br>[1720,0–1821,0]  | 1823,0<br>[1735,5–1926,5] |
| Т лимфоциты, мм <sup>2</sup><br>CD3+                      | 3112<br>[3046–3259]*      | 5316<br>[4876–5435] ***    | 1717<br>[1340–1951]       |
| Т- хелперы лимфоциты,<br>CD3+ CD4+, мм <sup>2</sup>       | 1753<br>[1698–1802] *     | 2899<br>[2728–2914] ***    | 957<br>[823–1105]         |
| Т- Цитотоксические лимфоциты<br>CD3+CD8+, мм <sup>2</sup> | 789<br>[673–856]*         | 981<br>[896–1055]***       | 678<br>[468–759]          |
| ИРИ CD4+/ CD8+, усл. ед.                                  | 2,2<br>[2,0–2,3]*         | 2,9<br>[2,6–3,0] ***       | 1,5<br>[1,3–1,9]          |
| В-лимфоциты<br>CD19+, мм <sup>2</sup>                     | 1270<br>[1939–1392]*      | 2143<br>[1997–2484] ***    | 351<br>[293–402]          |
| Плазматические клетки, мм <sup>2</sup>                    | 1763<br>[1085–1963]*      | 2781<br>[2021–3028] ***    | 563<br>[317–785]          |

Центры крупных лимфоидных скоплений, расположенных как в собственной пластинке СО так и подслизистой основе детей обеих групп состояли преимущественно из CD3+ CD4+ Т-клеток с компоновкой их в небольшие группы у детей I группы, в то время как центры лимфоидных узелков детей II группы образовывали крупные участки скопления с неравномерным диффузным расположением клеток. Периферийная часть лимфоидных скоплений детей I группы состояла в основном из CD19+ В-клеток с несколько повышенным содержанием CD8+Т-лимфоцитов и характеризовалась более разреженным и рыхлым расположением. Краевая

часть лимфоидных скоплений у детей II группы характеризовалась обширными участками накопления и распространения за границы лимфоидного образования лимфоцитов CD3+ CD19+ В-клеток с плотным их расположением и распространением на близлежащие участки собственной пластинки СО, при этом CD8+ Т-лимфоциты определялись в виде вкраплений среди лимфоцитов других субпопуляций. В этих участках СО характеризовалась не только выраженными структурными изменениями, но и выходом лимфоцитов через повреждённые эрозией участки эпителиального пласта.

## Обсуждение полученных данных

Аутоиммунные заболевания, к которым относят болезнь Крона, характеризуются нарушениями в иммунном ответе, проявляющимися неспособностью иммунокомпетентных клеток завершить возникшее острое воспаление, в результате чего оно переходит в хроническое, а обнаруживаемая при этом лимфофолликулярная гиперплазия СО кишечника ограничивает адекватное протекание процессов регенерации. Наши данные полностью согласуются с данными большинства исследователей о ключевой роли в процессе развития неадекватного иммунного ответа Т-лимфоцитов, видоизменённый популяционный состав которых при БК обладает сниженными супрессорными воздействиями на Т-клеточный иммунитет. Сформированный нарушенный иммунный баланс между эффекторными и регуляторными Т-клетками (CD4+/CD8+) приводит к дисрегуляции иммунного ответа в собственной пластинке СО. В нашем случае у детей обеих групп повышенный ИРИ в сторону преобладания Т-хелперного звена сопровождался рассогласованием межклеточных и межтканевых взаимодействий с восстановлением структуры у пациентов I группы, дальнейшим прогрессированием воспалительного процесса у II-ой. Вследствие этого, инициированная ускоренная дифференцировка (трансформация) Т-клеток в В-лимфоциты, (которые продуцируют в норме не только иммуноглобулины различных классов, но и аутоантитела), способствовала избыточному их накоплению в собственной пластинке СО, что значительно затрудняет и ограничивает функции основных клеточных элементов – фибробластов по выработке компонентов экстрацеллюлярного

матрикса для обеспечения адекватного процесса регенерации.

Таким образом, неблагоприятное течение болезни сопряжено с резко повышенным ИРИ, выраженной диспропорцией в субпопуляции CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, значительным содержанием плазматических клеток. Одинаковая тенденция к повышению CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в абсолютном выражении, в процентном соотношении обнаружила явный дефицит клеток CD8+ Т-цитотоксического фенотипа относительно как общей клеточной плотности инфильтрата так и суммарного количества лимфоцитов, который очевидно приводит к рассогласованию взаимодействий в лимфоидно-эпителиально-стромальной системе (по видимому вследствие недостаточной активации CD8+ Т-лимфоцитов). Снижение количества В-клеток и плазмочитов как в инфильтрате СО, так и лимфоидных скоплениях на фоне умеренного повышения эффекторных и цитотоксических лимфоцитов ассоциируется с благоприятным течением заболевания, при котором клеткам, ответственным за структурный гомеостаз СО по видимому удаётся сохранять свою функцию по выработке компонентов экстрацеллюлярного матрикса в поддержании адекватного регенераторного процесса.

Результаты, полученные при исследовании субпопуляционного состава лимфоцитов у детей с БК указывают на чёткую связь исходного состояния Т-клеточного звена иммунитета CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов с характером его изменений при благоприятном и неблагоприятном течении заболевания [19–24].

### Финансирование работы:

работа выполнена в рамках реализации программы «Приоритет - 2030»

### Funding:

the work was carried out as part of the implementation of the program "Priority - 2030"

## Литература | References

- Konovich E.A., Khalif I.L., Shapina M.V. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *RZhGGK*. 2013, no.4, pp.69–77. (in Russ.)  
Конович Е.А., Халиф И.Л., Шапина М.В. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника // РЖГГК. 2013. № 4. С. 69–77.
- Zhang Y.Z., Li Y.Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 7;20(1):91–9. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.91.
- Dupaul-Chicoine J., Dagenais M., Saleh M. Crosstalk between the intestinal microbiota and the innate immune system in intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Sep;19(10):2227–37. doi: 10.1097/MIB.0b013e31828dcac7.
- Savić Mlakar A., Hojsak I., Jergović M., Čimić S., Bendelja K. Pediatric Crohn disease is characterized by Th1 in the terminal ileum and Th1/Th17 immune response in the colon. *Eur J Pediatr*. 2018 Apr;177(4):611–616. doi: 10.1007/s00431-017-3076-8.
- Lin R., Lu H., Zhou G., Wei Q., Liu Z. Clinicopathological and Ileocolonoscopy Characteristics in Patients with Nodular Lymphoid Hyperplasia in the Terminal Ileum. *Int J Med Sci*. 2017 Jul 18;14(8):750–757. doi: 10.7150/ijms.19480.
- Defendenti C., Sarzi-Puttini P., Grosso S., et al. B Lymphocyte intestinal homing in inflammatory bowel disease. *BMC Immunology*. 2011 Dec 30;12:71. doi: 10.1186/1471-2172-12-71.
- La Scaleia R., Morrone S., Stoppacciaro A. et al. Peripheral and intestinal CD4+ T cells with a regulatory phenotype in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Nov;51(5):563–72. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181e4d323.
- Molodecky N.A., Soon I.S., Rabi D.M., et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46–54.e42; quiz e30. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
- Shumilova O.V. [Clinical, laboratory and morphological criteria for different course of Crohn's disease in children]. *Kazan*. 2017. 24p. (in Russ.)  
Шумилова О.В. Клинико-лабораторные и морфологические критерии различного течения болезни Крона у детей. Автореф. дис. на соиск. уч. степ. к.м.н. Казань, – 2017. 24с.
- Fedulova E.N., Shumilova O.V., Shirokova N.Yu. Early morphological criteria for complicated crohn forms in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(10):15–19.  
Федулова Э.Н., Шумилова О.В., Широкова Н.Ю. Ранние морфологические критерии осложнённых форм болезни Крона у детей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 10. С. 15–19.
- Mayanskaya I.V., Mayansky A.N. [Non-immune and immune mechanisms involved in the development of chronic inflammatory bowel disease]. *Problems of diagnostics in pediatrics*. 2013;5(4):14–23. (in Russ.)  
Маянская И.В., Маянский А.Н. Неиммунные и иммунные механизмы, участвующие в развитии хронических воспалительных заболеваний кишечника // Вопросы диагностики в педиатрии. 2013. Т. 5, № 4. С. 14–23.
- Zhang Y., Gallastegui N., Rosenblatt J.D. Regulatory B cells in anti-tumor immunity. *International Journal of Immunology*. 2015 Oct;27(10):521–30. doi: 10.1093/intimm/dxv034.
- Reikvam D.H., Perminow G., Lyckander L.G., Gran J.M., Brandtzaeg P., Vatn M., Carlsen H.S. Increase of regulatory T cells in ileal mucosa of untreated pediatric Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 2011 May;46(5):550–60. doi: 10.3109/00365521.2011.551887.
- Selivanova L.S. [Morphological, immunohistochemical characteristics of chronic ileitis in Crohn's disease on the material of endoscopic biopsies]. *Moscow*, 2017. 24p. (in Russ.)  
Селиванова Л.С. Морфологическая, иммуногистохимическая характеристика хронического илеита при болезни Крона на материале эндоскопических биопсий. Автореф. дис. на соиск. уч. степ. к.м.н. М., – 2017. 24с.
- Tertychny A.S., Andreev A.I., Gert de Gertoch, Geboes K. [Involvement of regulatory T cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease in children]. *Pediatric gastroenterology*. 2010;7(15):27. (in Russ.)  
Тертычный А.С., Андреев А.И., Герт де Гертох, Гебоэс К. Участие регуляторных Т-клеток в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника у детей. // Детская гастроэнтерология. 2010. Том 7, № 1(15). С. 27.
- Borovik T.E., Potapov A.S., Roslavl'tseva E.A., Khavkin A.I. Enteral nutrition for pediatric Crohn's disease: significance and basic principles. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2021; 19(3): 70–82. (in Russ.) doi: 10.20953/1727-5784-2021-3-70-82.  
Боровик Т.Э., Потапов А.С., Рославцева Е.А., Хавкин А.И. Энтеральное питание у детей с болезнью Крона: значение и основные принципы. Вопросы детской диетологии. 2021; 19(3): 70–82. doi: 10.20953/1727-5784-2021-3-70-82.
- Kornienko E.A., Khavkin A.I., Fedulova E.N., et al. Crohn's disease in children: diagnosis and treatment. In: *Proceedings of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists "Pediatric Gastroenterology 2019"*. St. Petersburg, 2019; pp. 77–131. (In Russ.)  
Корниенко ЕА, Хавкин АИ, Федулова ЕН, Волюнец ГВ, Габрусская ТВ, Скворцова ТА, и др. Болезнь Крона у детей: диагностика и лечение. В сборнике: Избранные труды Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов «Детская гастроэнтерология 2019». Под ред. Хавкина АИ, Новиковой ВП, Волюнец ГВ. М.-СПб., 2019; с. 77–131.
- Belmer S.V., Razumovskii A. Yu., Khavkin A. I., et al. Intestinal diseases in children. Vol. 1. *Moscow*. "MEDPRAKTIKA-M" Publ., 2018.  
Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., и др. Болезни кишечника у детей. Том 1. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2018.
- Rachkova N.S., Khavkin A.I. [Inflammatory bowel disease. Problems of differential diagnosis and treatment]. *RMJ (Russian Medical Journal)*. 2006;14(3):154. (in Russ.)  
Рачкова Н.С., Хавкин А.И. Воспалительные заболевания кишечника. Проблемы дифференциальной диагностики и лечения. РМЖ. 2006;14(3):154.
- Rachkova N.S., Khavkin A.I. [Crohn's disease]. *RMJ (Russian Medical Journal)*. 2005;18(13):1202. (in Russ.)  
Рачкова Н.С., Хавкин А.И. Болезнь Крона. РМЖ. 2005;18(13):1202.

21. Khavkin A. I., Sorvacheva T. N., Roslavytseva E. A. Pathogenetic substantiation of diet therapy for crohn's disease in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;186(2):94–105. (in Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-186–2–94–105.  
Хавкин А. И., Сорвачёва Т. Н., Рославцева Е. А. Патогенетическое обоснование диетотерапии болезни Крона у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;186(2):94–105. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-186–2–94–105.
22. Kornienko E. A., Khavkin A. I., Fedulova E. N., et al. Draft recommendations of the Russian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition on diagnosis and treatment of Crohn's disease in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;11(171):100–34. (in Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-171–11–100–134.  
Корниенко Е. А., Хавкин А. И., Федулова Е. Н., и др. Проект рекомендаций Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению болезни Крона у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;11(171):100–34. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-171–11–100–134.
23. Novikova V. P., Khavkin A. I., Prokopyeva N. E. IBD-like gastrointestinal disorders in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4): 159–167. (in Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–159–167.  
Новикова В. П., Хавкин А. И., Прокопьева Н. Э. ВЗК-подобные заболевания желудочно-кишечного тракта у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;188(4): 159–167. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–159–167.
24. Novikova V. P., Prokopyeva N. E., Khavkin A. I. Autoimmune enteropathy. *Vopr. dietol. (Nutrition)*. 2021;11(1):25–32. (in Russ.) doi: 10.20953/2224–5448–2021–1–25–32.  
Новикова В. П., Прокопьева Н. Э., Хавкин А. И. Аутоиммунная энтеропатия. *Вопросы диетологии*. 2021;11(1):25–32. doi: 10.20953/2224–5448–2021–1–25–32.

## К статье

Иммуногистохимические особенности лимфоидной ткани слизистой оболочки толстой кишки детей с различными фенотипическими вариантами течения болезни Крона (стр. 76–82)

## To article

Immunohistochemical features lymphoid tissue colonic mucosa of children with different phenotypic variants of Crohn's disease (p. 76–82)

Рисунок 1.

Гистологическая картина биоптата слизистой оболочки толстой кишки. CD68 позитивные клетки (коричневым). ИГХ окрашивание с использованием антител к CD68, ув.  $\times 100$ .

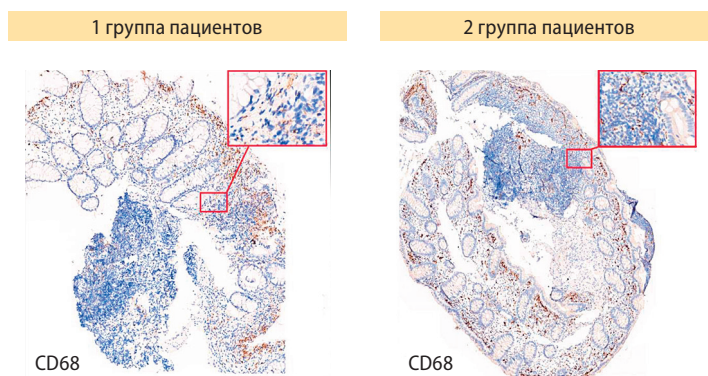


Рисунок 2.

Гистологическая картина биоптата слизистой оболочки толстой кишки. ИГХ окрашивание с использованием антител к CD4, CD8, CD3, ув.  $\times 100$ .

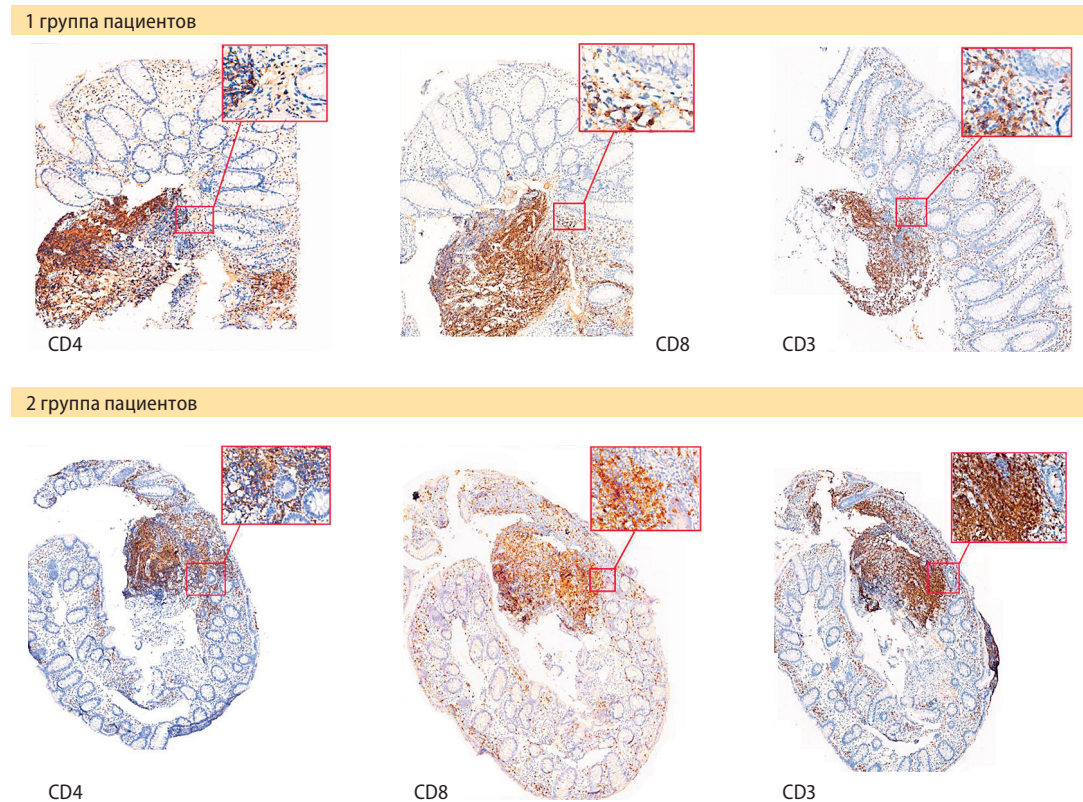


Рисунок 3.

Гистологическая картина биоптата слизистой оболочки толстой кишки. CD19 позитивные клетки (коричневым). ИГХ окрашивание с использованием антител к CD19, ув.  $\times 100$ .

