

УДК 616.341– 002: 616.342:61: 616–072:616-079

© А. В. Килесса, 2010.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ВОРСИНЧАТЫХ СТРУКТУР ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ПРОГРЕССИИ ГЛЮТЕНОВОЙ ЭНТЕРОПАТИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЭНДОСКОПИИ ВЫСОКОГО ОПТИЧЕСКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

А. В. Килесса

*Клиника «Генезис» (директор Т.А. Сайкова) МОЗ АР Крыма.
Кафедра патологической анатомии (зав. каф. профессор А. К. Загоруйко)
ГП «Крымский Государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского»*

DYNAMICS OF CHANGE OF VILLOUS STRUCTURES OF THE SMALL INTESTINE IN THE PROGRESSION OF GLUTEN ENTEROPATHY AS A RESULT OF HIGH-RESOLUTION ENDOSCOPY

A. V. Kilessa

SUMMARY

The purpose of this study: Get possible relationship between changes in the state of the villi to Z - scale and pathohistological changes in the assessment of the classification of Marsh.

It is established that dynamic changes villous structures in patients with gluten enteropathy next. With Z-2 (Marsh – I) villi of normal size, but the tops of their edematous, foci have a horizontal arrangement. As the disease progresses Z-2 (Marsh - II), the value of the villi is reduced, the shape is incorrect, there are club-shaped expansion, local villous hyperplasia, reduced mobility of the villi, are focal - horizontal layout. If Z-3 (Marsh – III) - nap strongly reduced, deformed, immobile, located diffusely horizontally, limfoektazy. We believe it appropriate to divide Z-2, Z-2a, and Z-2b, that almost bring to the histological Marsh – I and Marsh – II. After 1 year of compliance with a gluten-free diet, inflammatory changes in the Z-2 was not observed. With Z-3 villus atrophy did not advance, but remained slightly severe inflammatory manifestations. Endoscopy high optical resolution allows the topical diagnosis of gluten enteropathy.

ДИНАМІКА ЗМІНИ ВОРСИНЧАСТИХ СТРУКТУР ТОНКОЇ КИШКИ ПРИ ПРОГРЕСІЇ ГЛЮТЕНОВУ ЕНТЕРОПАТИЇ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ЕНДОСКОПІЇ ВИСОКОГО ОПТИЧНОГО ДОЗВОЛУ

А. В. Килесса

РЕЗЮМЕ

Мета дослідження: Виявити можливу взаємозв'язок між змінами стану ворсин з Z - шкалою і патогістологічних змінами при оцінці за класифікацією Marsh.

Встановлено, що динаміка змін ворсинчастих структур у хворих ГЕП наступна. При Z - 2 (Marsh - I) ворсини нормальних розмірів, але верхівки їх набряклі, вогнищами мають горизонтальне розташування. У міру прогресування хвороби Z - 2 (Marsh - II), величина ворсин зменшена, форма неправильна, є булавовидний розширення, локальні ворсинчатые гіперплазії, рухливість ворсин знижена, мають вогнищево - горизонтальне розташування. При Z - 3 (Marsh - III) - ворсини сильно зменшені, деформовані, малорухливі, розташовані дифузно горизонтально, лімфангіоектазії. Вважаємо за доцільне розділити Z - 2, на Z - 2a і Z - 2b, що практично наблизить до гістологічної картині Marsh - I і Marsh - II. Після 1 року дотримання безглютенової дієти, запальних змін при Z - 2 не спостерігалось. При Z-3 атрофія ворсин не прогресувала, хоча зберігалися слабо виражені запальні прояви. Ендоскопія високого оптичного дозволу дозволяє виробляти топичної діагностики ГЕП.

Ключевые слова: глютенная энтеропатия, диагностика, эндоскопия высокого разрешения.

Глютенная энтеропатия (ГЭП) представляет собой воспалительное заболевание тонкой кишки, которое характеризуется развитием атрофии её слизистой оболочки, вызванной непереносимости белка клейковины злаковых - глютена и глиадина, который образуется из него, у генетически предрасположенных людей. Глютенная энтеропатия наследуется по

аутосомно - доминантному типу, с неполной пенетрантностью [1].

Распространённость ГЭП, диагностированной по результатам серологических тестов, патогистологического материала, полученного с помощью конвенционной эндоскопии белого света, в популяции колеблется в широких пределах, по данным различ-

ных исследователей, - от 1:500 до 1:3000 со средним значением 1:1000 [2]: в Эстонии заболеваемость составляла 1:2700 (в 1990–1992 гг.) [3], в Ирландии - 1:555, в Италии - 4,6:1000, в Австрии - 1:476, в Париже, среди европейского населения 1:2000, в Швеции - 1-3,7:1000 [4], в Сахаре 1: 18 [5].

Клиническая картина ГЭП многообразна.

Типичные симптомы: начало в детском возрасте (при отнятии от груди), хроническая диарея, отставание в физическом развитии, вздутие живота, анорексия, истощение, атрофия мышц, железодефицитная анемия, раздражительность, кризы целиакии, задержка полового развития, остеопения (остеопороз). Атипичные симптомы: начало в более позднем возрасте, артрит, афтозный стоматит, запор, рецидивирующая боль в животе, рвота, дефекты зубной эмали, дерматиты, гепатит.

Болезни, возможно, патогенетически, связанные с ГЭП: сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит, синдром Шагрена, атаксия, аутизм, депрессия, эпилепсия с , IgA - нейропатия. Болезни, генетически связанные с ГЭП: синдром Дауна, синдром Тернера, синдром Вильямса, дефицит IgA [6]. Но вместе с тем, по нашим наблюдениям, клиническими проявлениями ГЭП могут быть схожими с симптомами кислотозависимых заболеваний.

Осложнения ГЭП включают в себя: 1. Метаболические нарушения системного характера. 2. Эрозивно - язвенный дуоденоэюнит. 3. Злокачественные поражения тонкой кишки [6].

Клинические проявления ГЭП, равно как и осложнения болезни, в основном, регистрируются при выраженных атрофических изменениях слизистой оболочки тонкой кишки.

Таким образом своевременная диагностика ГЭП и своевременное назначение безглютеновой диеты может являться не только базисным средством лечения, но и выступает профилактической мерой развития онкологических заболеваний пищеварительного тракта. Несмотря на развитие серологических и генетических тестов, используемых для диагностики ГЭП, «золотым» стандартом остается гистологическое исследование биоптатов тонкой кишки, основные принципы которой были предложены Marsh M.N. в 1992 году [10]. Впервые же гистологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки было проведено Paulley J. W. в 1954, материал для исследования был взят во время проведения лапаротомии у больного ГЭП [11].

В настоящее время для получения гистологического материала используется метод присасывающей биопсии с помощью капсулы Кросби и метод щипцевой биопсии, проводимой во время эзофагогастродуоденоскопии. Использование фиброволоконной оптики (конвенционная эндоскопия белого цвета) может выявить следующие изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: слизистая оболочка может быть неизменна, эритема, ненормально гладкая слизистая оболочка, утрата гранулярности, сглаженность складок Керкринга, атрофия (рис. 1, 2) [12].



Рис. 1. «Гладкая» слизистая оболочка 12 п. к.



Рис. 2. Эритема слизистой оболочки 12 п. к.

(по данным Block B., et al. 2004)

При проведении эндоскопического исследования с использованием фиброволоконной техники приняты следующие принципы взятия гистологического материала: множественные биопсии берутся из второй и третьей части двенадцатиперстной кишки (по

4-6 кусочков из каждого отдела) [10,11]. Но конвенционная эндоскопия белого цвета «не видит» ворсинчатые структуры тонкой кишки и в случае неструктурных, или очаговых форм ГЭП гистологические находки носят случайный и неприцельный ха-

рактически. Таким образом, при проведении конвенционной эндоскопии в диагностике ГЭП: специфичность - 92 - 99%, чувствительность - 9 - 88% (степень деструкции слизистой оболочки 12 п.к - Marsh III - Marsh IV, но не Marsh - I - II) [12].

Появление в 2005 году эндоскопических технологий, основанных на использовании электронных режимов высокого увеличения $\times 74$ - $\times 150$ (high-magnifying), высокого оптического разрешения (high-resolution), передачи видеосигнала по стандарту HDTV, режима узкоспектральной визуализации, или «электронной хромоскопии» (Narrow Band Imaging), возможностью сохранения результатов исследования DVD-формате, позволяет детально изучить микроскопическую структуру слизистой оболочки, не только во время проведения эндоскопического обследования, так и обработать результаты после завершения обследования.

Использование эндоскопии высокого разрешения создало возможность оценить не только структуру слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при ворсинчатой атрофии, но и оценить степень ворсинчатой атрофии [13,14].

При внедрении в клиническую практику эндоскопии высокого разрешения Cammarota G. et al. (2004) [15] показали, что при этом методе диагностики корреляционная взаимосвязь между данными видеоэндоскопическим и патоморфологическим исследованием может достигать 100%.

В 2005 году Badreldin R. et al. [13], изучая возможности эндоскопии высокого разрешения, предложили использовать в качестве диагностических критериев состояния ворсин двенадцатиперстной кишки Z-шкалу.

Согласно предложенной авторами классификации различают: ворсины тип Z-1 – соответствует нормальной слизистой оболочке, ворсины тип Z-2 – притупленные ворсины, ворсины тип Z-3 – притупленные, гребневидные, с глубокими впадинами, ворсины тип Z-4 – плоская слизистая оболочка. Но, на сегодняшний день в литературе не обнаружено сведений о соотношениях между видеоэндомикроскопической классификацией ворсинчатых структур двенадцатиперстной кишки (по Badreldin R. et al) и гистологической классификацией ГЭП (по Marsh M.N.), уточненной результатами иммуногистохимических методов исследования гистопрепаратов.

Цель исследования - выявить возможную взаимосвязь между изменениями состояния ворсин по Z – шкале и патогистологическими изменениями при оценке по классификации Marsh.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С августа 2008 г. по февраль 2010 года на базе нашей клиники было проведено 1598 эзофагогастроэнтероскопий с использованием видеоэндоскопической станции Olympus Evis Exera II. Всем больным

производился осмотр нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки и изучалось состояние ворсинчатых структур слизистой оболочки с использованием режимов увеличения ($\times 74$ – $\times 150$) и узкоспектральной визуализации с последующей морфометрией ворсин. Диагноз был верифицирован у 98 пациентов.

Установлено, что состояние ворсинчатых структур Z-1 (классифицируемых по Z-шкале) соответствуют варианту нормы и при гистологическом исследовании не выявляют изменений. Ворсины слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, определяемый как «тип Z-2», при последующем гистологическом исследовании с использованием иммуногистохимических методик, выявляли гистологические изменения, соответствующие Marsh-I-II. Ворсины слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, определяемый как «тип Z-3», при последующем гистологическом исследовании с использованием иммуногистохимических методик выявляли гистологические изменения, соответствующие Marsh-III. Ворсины слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, определяемый как «тип Z-4», обнаружены не были.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ витальных эндоскопических исследований и последующие изучение архивированных результатов эндоскопического обследования (эндовидеопись, эндифотограммы), морфометрия ворсин, позволили детализировать строение ворсинчатых структур слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. В норме складки 12 п.к. сохранены (рис 3). Ворсины подвижны. Форма ворсин: правильная, верхушки плоско-закругленные. Высота ворсин: не менее 500 мкм, толщина не менее 200 мкм. Расположение: вертикальное, или косогоризонтальное. Цвет – бледно-розовый; в режиме NBI – окраска ворсин равномерная.

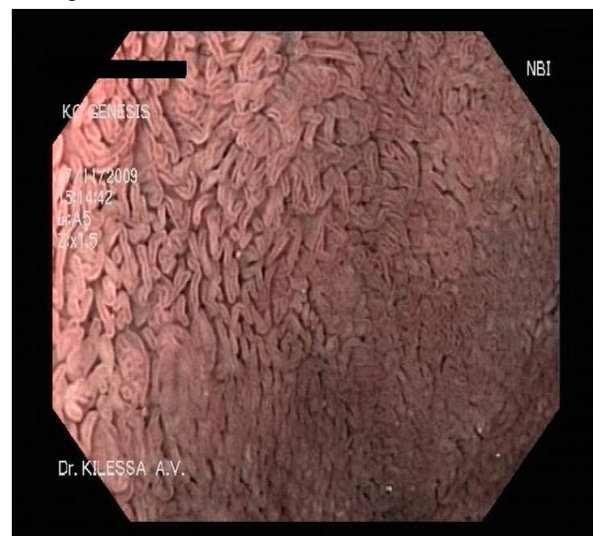


Рис.3.Эндифото. Ворсинчатые структуры 12 п.к. в норме.



Рис. 4. Эндифото. Ворсинчатые структуры слизистой 12 п.к. при ГЭП. Тип Z-2. Marsh – I.

При глютеновой энтеропатии (ворсины тип Z-2) в гистологической классификации Marsh – I (рис 4). Складки 12 п.к. сохранены, иногда утолщены. Цвет слизистой: розовый, ярко-розовый, красный. Форма ворсин: правильная, верхушки отёчны. Ворсины подвижны. Высота ворсин не менее 500 мкм, толщина не менее 200 мкм. Расположение: вертикальное, очагами – горизонтальное или косогоризонтальное. Цвет ворсин бледно-розовый, умеренная гиперемия, в режиме NBI – белесоватые верхушки ворсин.

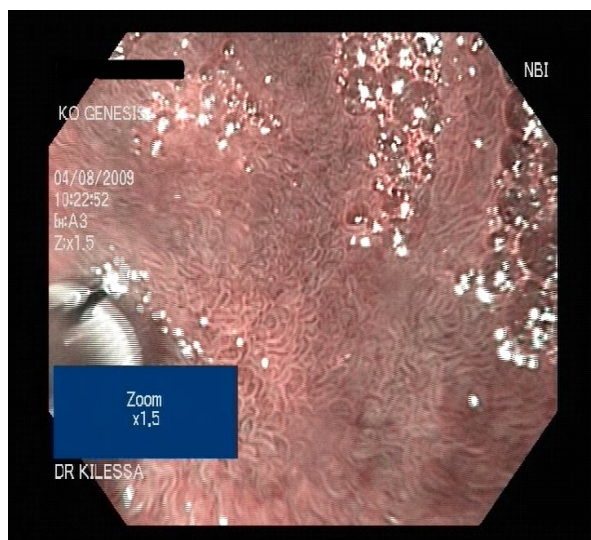


Рис. 5. Эндифото. Ворсинчатые структуры слизистой 12 п.к. при ГЭП. Тип Z-2. Marsh – II.

При глютеновой энтеропатии (ворсины тип Z – 2) в гистологической классификации Marsh –II (рис 5). Складки 12 п.к. сохранены. Цвет слизистой бледно-розовый, розовый, ярко-розовый, красный. Фор-

ма ворсин: неправильная, булавовидные расширения, встречаются участки локальных ворсинчатых гипертрофий. Подвижность ворсин снижена. Высота ворсин менее 500 мкм, толщина менее 100 мкм. Расположение: горизонтальное или косогоризонтальное, «очаговость» в характере расположения ворсин. Цвет ворсин бледно-розовый, в режиме NBI – ворсины белесоватые.

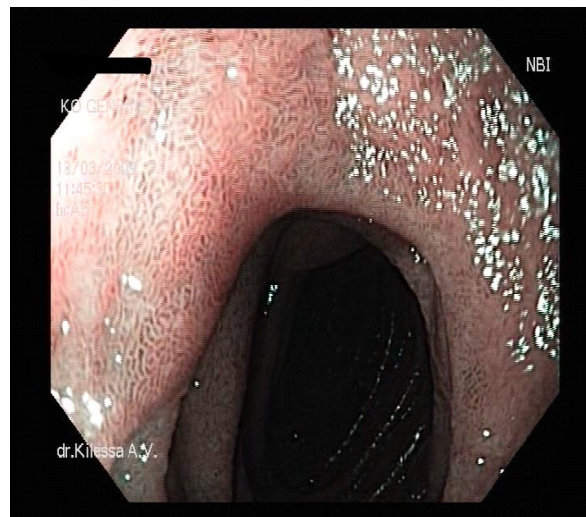


Рис. 6. Эндифото. Ворсинчатые структуры слизистой 12 п.к. при ГЭП. Тип Z – 3. Marsh – III.

При глютеновой энтеропатии (тип ворсин Z -3) в гистологической классификации Marsh – III (рис 6). Складки 12 п.к. сглажены. Эластичность стенок 12 п.к. снижена. Цвет слизистой бледно-розовый, матово-розовый. Форма ворсин: деформирована, неправильная. Ворсины малоподвижны. Высота ворсин менее 300 мкм, толщина менее 70 мкм. Расположение: горизонтальное, широкие межворсинчатые промежутки. Цвет ворсин белесовато-розовый, в режиме NBI – белесоватые, белые, лимфангиоктазии.

Эндоскопическое исследование с использованием режимов высокого увеличения (до x150) и режимов электронной хромоскопии и последующее проведение прицельной полилопной биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных глютеновой энтеропатией, позволило нам выявить диффузные и очаговые гистологические изменения.

ВЫВОДЫ

Таким образом, использование эндоскопии высокого разрешения в диагностике ГЭП позволяет установить чёткую взаимосвязь между данными эндоскопического и гистологического исследованиями, провести диагностику ранних, патоморфологических стадий заболевания (Marsh – I-II).

Повторный эндоскопический осмотр больных ГЭП, спустя год после установления и диагноза и соблюдения безглютеновой диеты, позволил выявить следующее: при ворсинах типа Z-2, не наблюдалось

воспалительных изменений, которые были выявлены до лечения, клинические проявления ГЭП нивелировались, но «реставрации» ворсин не произошло. При ворсинах тип Z-3, эндоскопическая структура ворсин также не изменилась, но клинические проявления заболевания смягчались, хотя присутствовали слабо выраженные изменениям слизистой оболочки.

Таким образом, динамика изменений ворсинчатых структур у больных ГЭП следующая. При Z-2 (Marsh – I) ворсины нормальных размеров, но верхушки их отёчны, очагами имеют горизонтальное расположение. По мере прогрессирования болезни Z-2 (Marsh – II), величина ворсин уменьшена, форма неправильная, имеются булавовидные расширения, локальные ворсинчатые гиперплазии, подвижность ворсин снижена, имеют очагово - горизонтальное расположение. При Z-3 (Marsh – III) – ворсины сильно уменьшены, деформированы, малоподвижны, расположены диффузно горизонтально, лимфангиоэктазии.

Считаем целесообразным разделить Z-2, на Z-2a и Z-2b, что практически приблизит к гистологической картине Marsh – I и Marsh – II. После 1 года соблюдения безглютеновой диеты, воспалительных изменений при Z-2 не наблюдалось. При Z-3 атрофия ворсин не прогрессировала, хотя сохранялись слабо выраженные воспалительные проявления, но структура ворсин не изменилась. Эндоскопия высокого оптического разрешения позволяет производить топическую диагностику ГЭП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Харченко Н.В., Бабак О.Я. Гастроэнтерология – Киев. 2007. 720 с.
2. Auricchio.S., Greco.L., Troncone.R. Gluten-sensitive enteropathy in childhood.// *Pediatr.Clin.North.Am.* - 1988.- Vol.35.- N1.- P.157-87.
3. Nibo O. Childhood coeliac disease in Estonia: efficacy of the IgA - class antigliadin antibody test in the search for new cases.// *J.Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - 1992.- Vol. 102.- P.330 - 354.
4. Rampal P., Cadot C. Maladie coeliaque et regime sans gluten.// *Gastroent. Clin. Biol.* - 1990.- Vol. 14.- P. T 22 – T 25
5. Catassi C, Fanciulli G, D'Appello A.R, El Asmar R, Rondina C, Fabiani E, et al. Antiendomysium versus antigliadin antibodies in screening the general population for coeliac disease.// *Scand J Gastroenterol* 2000; 35 : 732 - 6
6. Парфёнов А. И. Энтерология. Руководство для врачей. 2-е изд. Москва. Медицинское информационное агенство. 2009г. – 880 с.
7. Marsh M. N. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: Marsh MN, ed. Coeliac disease. Oxford: Blackwell Scientific, 1992:136 – 191.
8. Paultley, J. W. Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhea, jejunal and lymph node biopsies. // *Brit. med. J.*, 1954, 2, 1318 - 1321.

9. Block B., Schachschal C., Schmidt H. Endoscopy of the Upper GI Tract .A Training Manual Thieme. Stuttgart. New York. 2004. 194 p

10. Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ–ОМГЕ) Целиакия. 2005 г. Интернет - ресурс:

http://www.omge.org/assets/downloads/ru/pdf/guidelines/g_data13_ru.pdf

11. Rostom A, Murray J. A, Kagnoff M. F. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. // *Gastroenterology*. 2006 Dec; 131(6) : 1981 – 2002.

12. Dickey W. // *Nature Clin. Practice Gastroenterology and Hepatology*. – 2006. – V. 10. – P. 546—551.

13. Badreldin R, Barrett P, Wooff D.A, Mansfield J, Yiannakou Y. How good is zoom endoscopy for assessment of villous atrophy in coeliac disease? *Endoscopy* 2005; 37: 994 – 998

14. Rupa Banerjee, MD., D. Nageshwar Reddy, DM / High - resolution narrow-band imaging can identify patchy atrophy in celiac disease: targeted biopsy can increase diagnostic yield. // *Gastrointestinal Endoscopy* - Volume 69, Issue 4 (April 2009).

15. Cammarota G, Martino A, Pirozzi G.A, Cianci R, Cremonnini F., Zuccala G, et al // Direct visualization of intestinal villi by high - resolution magnifying upper endoscopy: a validation study. // *Gastrointest Endosc* 2004; 60:732 - 8.