

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-

рактер. 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 – притуплённые ворсины, ворсины тип Z-3 – притуплённые, 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 эзофагогастро-дуоденоскопий 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, эндофотограммы), 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-закруглённые. Высота ворсин: не менее 500 мкм, толщина не менее 200 мкм. Расположение: вертикальное, или косогоризонтальное. Цвет – бледно-розовый; в режиме NBI – окраска ворсин равномерная.

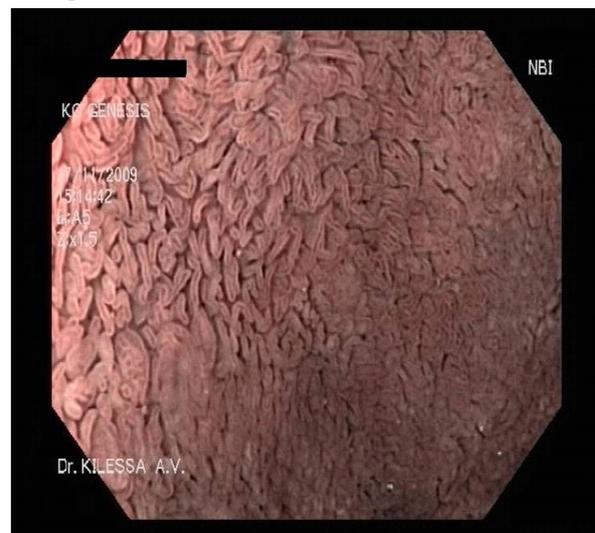
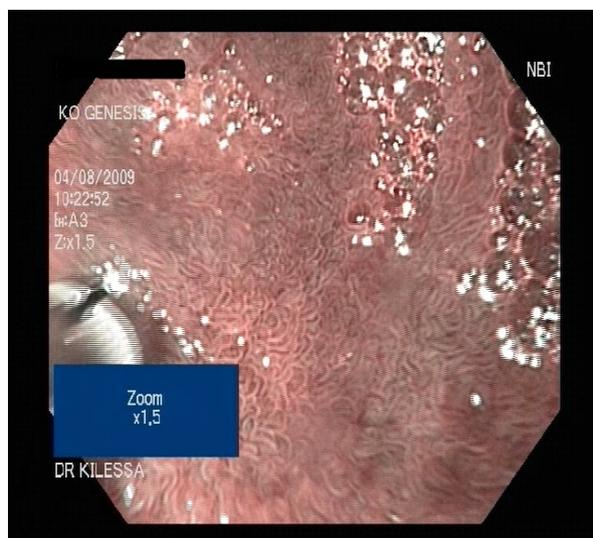


Рис.3.Эндофото. Ворсинчатые структуры 12 п.к. в норме.



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

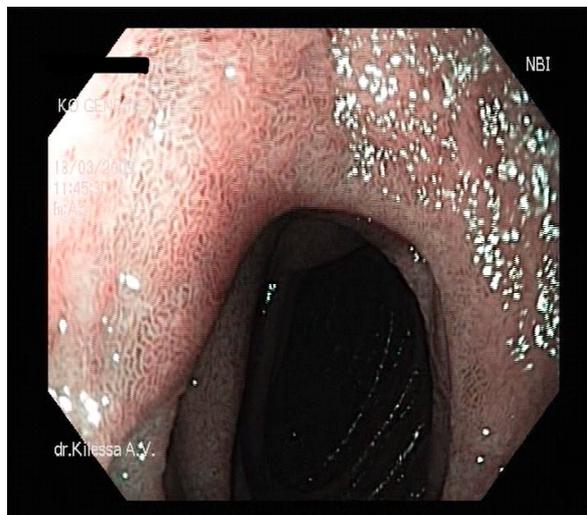
При глютеновой энтеропатии (ворсины тип Z-2) в гистологической классификации Marsh – I (рис 4). Складки 12 п.к. сохранены, иногда утолщены. Цвет слизистой: розовый, ярко-розовый, красный. Форма ворсин: правильная, верхушки отёчны. Ворсины подвижны. Высота ворсин не менее 500 мкм, толщина не менее 200 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 политопной 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](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.