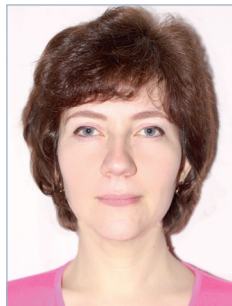


УДК 616.091:616.34-007.23

А.Ф. МАХНЕВА, А.Н. БЕКИШЕВА

Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК, г. Алматы, Республика Казахстан

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЦЕЛИАКИИ



Махнева А.Ф.

В статье представлен обзор литературы, охватывающий основные аспекты морфологической диагностики целиакии, включая проблемы, затрудняющие адекватную оценку биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки, также обсуждаются возможности и ограничения метода.

Ключевые слова: целиакия, морфологическая диагностика, морфометрия.

Диагностика целиакии возлагает большую ответственность на патоморфолога, так как требует пожизненного соблюдения аглиадиновой диеты. Биопсия слизистой оболочки тонкой кишки выполняется всем больным, у которых предполагается целиакия, также биопсии с целью исключения целиакии делаются лицам с железодефицитной анемией, остеомалацией, мальабсорбцией, существенной необъясненной потерей массы тела и положительными анти-тТГ [1].

Наиболее характерные для данной патологии гистологические изменения возникают в месте первого контакта слизистой оболочки кишечника с глютенем: в двенадцатиперстной и тощей кишках. Однако, не следует производить забор материала из луковицы двенадцатиперстной кишки, так как по своим структурным особенностям она значительно отличается от слизистой оболочки других отделов тонкой кишки. В связи с этим, если при микроскопическом исследовании в препаратах появляются железы Бруннера, то эти образцы следует игнорировать и повторить биопсию из более дистального отдела двенадцатиперстной кишки [2].

Забор биоптатов должен проводиться на фоне употребления обычного количества глютенсодержащих продуктов, так как при соблюдении аглиадиновой диеты может произойти быстрое восстановление нормальной структуры слизистой оболочки, что сделает интерпретацию результатов морфологического исследования затруднительной, а иногда и невозможной [1].

По международным рекомендациям для исследования необходимо получить не менее четырех биоптатов слизистой оболочки (два из средней и два из дистальной части двенадцатиперстной кишки) [1, 3].

При этом надо свести к минимуму фрагментацию и сдавление материала, поскольку возникающие при этом изменения не позволяют провести полноценное гистоло-

гическое, а тем более морфометрическое исследование биоптата, а иногда и полностью исключают всякую возможность морфологической диагностики.

Для адекватной гистологической оценки биопсий крайне важной является правильная ориентация материала, иначе тангенциальные срезы могут создать ошибочное впечатление об атрофии ворсинок и не позволят оценить глубину крипт [3, 4]. В непрезентативных срезах кишечные крипты имеют вид желез, а ядра цилиндрического эпителия на апикальных частях ворсинок лежат базально. Некорректное положение биоптата чаще всего является следствием бесконтрольной подачи материала в заливку парафином.

В обычной клинической практике эндоскопические щипцы просто встряхивают в фиксирующем растворе, где образцы остаются свободно плавать. В таких случаях существуют способы ориентировки биоптата в парафиновом блоке. Например, получение правильных срезов и контроль над ними путем вращения парафинового блока при его резке под микроскопом. Возможна ориентированная укладка под лупой предварительно подкрашенного гематоксилином образца ткани.

В 1970 году впервые было предложено использование тонкого ломтика огурца в качестве подложки для улучшения ориентации биоптатов [5]. В некоторых клиниках используют синтетическую губку в качестве подложки для стабилизации образцов. В настоящее время разработан метод использования ацетилцеллюлозных фильтров для ориентации биопсийного материала [6].

Парафиновые блоки и гистологические срезы получают по общепринятой методике, основной обзорной (и морфометрической) является окраска гематоксилином и эозином. Окраска коллагеновых волокон для определения степени выраженности фиброза стромы производится по методу Van Gizon, бокаловидные клетки выявляются с помощью окрашивания гистологических срезов альциановым синим.

Контакты: Махнева Анна Фридриховна, канд. мед. наук, врач-патоморфолог, Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК, г. Алматы. Тел.: + 7 701 322 7777, e-mail: dandelionwine@inbox.ru

Contacts: Anna F. Makhneva, Candidate of Medical Sciences, Pathologist, Scientific Center of Pediatrics and Children's Surgery at the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty c. Ph.: + 7 701 322 7777, e-mail: dandelionwine@inbox.ru

Основными критериями морфологической диагностики целиакии являются [7, 8, 9]:

а) уплощение клеток поверхностного цилиндрического эпителия, покрывающих ворсинки, с нарушением полярности их ядер, истончение их щеточной каемки;

б) укорочение ворсинок от менее чем 500 мкн, вплоть до полного их отсутствия;

в) углубление крипт за счёт усиления пролиферативной активности энтероцитов. Благодаря данному процессу в некоторых случаях не происходит истончения слизистой оболочки, поэтому такая атрофия называется гиперрегенераторной (в отличие от гипорегенераторной, или истинной, возникающей при хроническом энтерите). Диагностически значимым считается углубление крипт свыше 300 мкн;

г) уменьшение величины соотношения «длина ворсинок / глубина крипт»;

д) увеличение количества межэпителиальных Т-лимфоцитов (МЭЛ), среди которых, чаще чем обычно, можно наблюдать появление клеток с фигурами митоза. В обычных парафиновых срезах количество лимфоцитов, инфильтрирующих уплощённый эпителий, адекватно оценить не удаётся, так как в нём много делящихся и дистрофически изменённых клеток с пикнотическими ядрами. Визуализация и подсчёт МЭЛ становятся возможными только при проведении иммуногистохимического исследования с антителом к CD3 [3, 10].

Количество МЭЛ у различных субъектов является индивидуальным и переменным, нормальным значением считается менее 25 лимфоцитов на 100 эпителиоцитов от 25 до 30 – пограничным (в данном случае необходимо учитывать все клинические и лабораторные данные). Увеличение количества МЭЛ свыше 30 на 100 эпителиоцитов, рассматривается как диагностический признак целиакии [3, 11, 12].

Тем не менее, каждый из вышеперечисленных морфологических признаков в отдельности не является достаточным для установления диагноза целиакии, и для верной их интерпретации необходимо использование клинических и анамнестических данных, дающих возможность для понимания сути происходящих процессов.

Это связано с тем, что ввиду разной чувствительности к глютену структура ворсинок может иметь как максимальные изменения, так и оставаться практически нормальной. А поскольку при низкой чувствительности к глютену явные клинические признаки нарушенного всасывания будут отсутствовать, предположение о связи патологического процесса с синдромом мальабсорбции (тем более с целиакией) не возникает. Единственным критерием в этих случаях служит лишь повышенное содержание МЭЛ в поверхностном эпителии [13, 14].

В доступной литературе можно встретить две классификации морфологических изменений при целиакии.

В 1992 г. M.N. Marsh предложил первую патоморфологическую классификацию целиакии, которая по настоящий день является наиболее признанной [15]. В классификации были описаны стадии изменений морфологической картины слизистой оболочки тонкой кишки. Позже предложенная им классификация изменений в слизистой оболочке неоднократно совершенствовалась с целью применения в

клинической практике. В 1999 г. G. Oberhuber предложил модификацию классификации Marsh, учитывающую определение количества МЭЛ, а также выделения трех степеней атрофических изменений [16].

Стадии изменений морфологической картины слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии по M.N. Marsh:

Marsh I (воспалительная) – структура слизистой оболочки нормальная, но с повышенным проникновением лимфоцитов в эпителиальный слой ворсинок.

Marsh II (лимфоцитарный энтерит). Помимо увеличения числа лимфоцитов появляется гиперплазия крипт с их удлинением и увеличением митотической активности. Соотношение глубины крипт и высоты ворсинок часто становится уменьшенным – ниже нормального значения 1:3–5.

Marsh III (деструкция) – атрофия ворсинок.

Marsh IIIA (парциальная атрофия ворсинок) обозначает частичную атрофию ворсинок, которая характеризуется соотношением глубины крипт/высоты ворсинок меньше, чем 1.

Marsh IIIB (субтотальная атрофия ворсинок) обозначает атрофию ворсинок, когда отдельные из них еще распознаваемы.

Marsh IIIC (тотальная атрофия ворсинок) обозначает полную атрофию ворсинок без пальцевидных возвышений, напоминает слизистую оболочку толстой кишки.

Marsh IV (гипопластическая атрофия) обозначает резкое истончение плоской слизистой оболочки, обозначающее необратимые атрофические изменения, вызванные хроническим воспалением. Эта редкая форма атрофии связана с рефрактерной целиакией и развитием энтеропатии, связанной с Т-клеточной лимфомой. Характерна патологическая моноклональная инфильтрация Т-лимфоцитами необычного фенотипа.

По утверждению некоторых авторов, длительное использование классификации Marsh привело к осознанию того, что не все стадии имеют реальную практическую значимость [3]. Стадия Marsh IV, например, в биопсийном материале встречается крайне редко. Стадия Marsh II также практически не встречается и, главное, при восстановлении структуры слизистой оболочки после лечения не описаны картины перехода атрофии ворсин в изолированную гиперплазию крипт.

В настоящее время имеется альтернативная классификация, предложенная в 2005 г. итальянскими авторами Corazza и Villanacci [3], согласно которой выделяют три степени целиакии

- степень А, соответствующая стадии Marsh I (инфильтрация МЭЛ более 26 на 100 энтероцитов);

- степень В1 включает в себя стадии Marsh IIIA и IIIB в связи с тем, что в практической работе их различить невозможно;

- степень В2 соответствует стадии Marsh IIIC.

Главным доказательством правильно поставленного диагноза "целиакия" является обратное развитие морфологических изменений в слизистой оболочке тонкой кишки после лечения аглютеновой диетой. При контрольном морфологическом исследовании биоптатов из тонкой кишки у таких больных наблюдается уменьшение глубины крипт, восстанавливается нормальная архитектоника кишечных

ворсин, снижается степень выраженности воспалительной инфильтрации собственной пластинки. Однако содержание МЭЛ, как правило, остается повышенным. Процесс этот в проксимальных отделах тонкой кишки происходит быстрее, чем в дистальных. При соблюдении безглютеновой диеты масса тела большинства больных начинает восстанавливаться через 3 недели, в то время как гистологические изменения исчезают спустя 2-2,5 года [17, 18].

К сожалению, клиническая интерпретация данных гистологического исследования не вызывает затруднений в постановке диагноза целиакии только при обнаружении изменений, соответствующих тотальной гиперрегенераторной атрофии. Минимальные изменения структуры слизистой оболочки тонкой кишки не всегда позволяют с уверенностью говорить о наличии этого заболевания и требуют динамического наблюдения. Изолированное увеличение количества МЭЛ не является строго патогномичным признаком целиакии и может наблюдаться и при других патологических состояниях, таких как непереносимость пищевого белка, паразитарные, бактериальные и вирусные инфекции, аутоиммунные и онкологические заболевания, наследственные ферментопатии [19]. Наиболее сложными для диагностики являются случаи с серологическим подтверждением целиакии и морфологической степенью А. В этих случаях необходимо углубленное исследование больных с проведением всех серологических проб, а иногда и провокационных проб с глютеном [20, 21].

Правила проведения провокационной пробы:

1. Проба должна проводиться только под контролем медицинского учреждения, специализирующегося на диагностике и лечении целиакии.

2. Провокация может проводиться только пациентам старше 7 лет.

3. Провокация назначается не менее чем на 6 месяцев.

4. Не рекомендуется вводить в рацион пациента хлеб или выпечку, необходимо добавлять в продукты муку или глютенный порошок.

5. При появлении клинических симптомов проба отменяется, и выставляется окончательный диагноз целиакии.

6. До и после провокационной пробы проводится определение уровня антител к ФГДС с биопсией.

Несмотря на то, что тотальная гиперрегенераторная атрофия и выраженная инфильтрация МЭЛ почти всегда свидетельствуют о наличии целиакии, заключение морфолога не должно быть категоричным и включать рекомендацию о проведении повторной биопсии на фоне соблюдения аглиадиновой диеты для исследования в динамике [22].

Таким образом, окончательный диагноз целиакии может быть выставлен только на основе комплексного обследования пациента. Морфологическое исследование должно включать морфометрию и иммуногистохимическую реакцию к CD3, что требует полной оснащённости лаборатории, где производятся исследования биоптатов, и высокой квалификации врача-патоморфолога.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых // Альманах клинической медицины. – 2016. – №44(6). – С. 661-688

- 2 Sergi C., Shen F., Bouma G. Intraepithelial lymphocytes, scores, mimickers and challenges in diagnosing gluten-sensitive enteropathy (celiac disease) // World J Gastroenterol. – 2017. – Vol. 23(4). – P. 573–589

- 3 Villanacci V., Ceppa P., Tavani E. et al. Coeliac disease: The histology report // Digestive and Liver Disease. – 2011. – Vol. 43. – P. 385–395

- 4 Abudayyeh S., Hoffman J., El-Zimaity H.T., Graham D.Y. Prospective, randomized, pathologist-blinded study of disposable alligator-jaw biopsy forceps for gastric mucosal biopsy // Dig Liver Dis. – 2009. – Vol. 41. – P. 340–344

- 5 Swan R.W., Davis H.J. The biopsy-cucumber unit. A method to improve tissue orientation // Obstet Gynecol. – 1970. – Vol. 36. – P. 803–805

- 6 Heatley M.K. A comparison of three methods of orienting cervical punch biopsies // J Clin Pathol. – 1999. – Vol. 52. – P. 149–150

- 7 Rubio-Tapia A., Hill I.D., Kelly C.P. et al. American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease // Am J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 8(5). – P. 656–676

- 8 Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L. et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2012. – Vol. 54(1). – P. 136–160

- 9 Ludvigsson J.F., Bai J.C., Biagi F. et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology // Gut. – 2014. – Vol. 63(8). – P. 1210–1228

- 10 Celiac Disease. Surgical Pathology Criteria: Stanford University School of Medicine, 2009. <http://surgpathcriteria.stanford.edu/>

- 11 Hayat M., Cairns A., Dixon M.F. et al. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal // J Clin Pathol. – 2002. – Vol. 55. – P. 393–394

- 12 Veress B., Franzen L., Bodin L. et al. Duodenal Intraepithelial Lymphocyte Count Revisited Scand // J Gastroenterol. – 2000. – Vol. 39. – P. 138–144

- 13 Парфёнов А.И., Крумс Л.М., Жукова С.Г. Диагностика глютенной энтеропатии и оценка эффективности её лечения // Терапевтический архив. – 2002. – №2. – С. 27-31

- 14 Анциферова О.В., Решетник Л.А., Голубев С.С. Морфометрическая характеристика слизистой дистального отдела двенадцатиперстной кишки у детей при целиакии // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – №5. – С. 61-64

15 Marsh M.N. Mucosal pathology in gluten sensitivity. Coeliac disease. - Oxford: Blackwell Scientific, 1992. - P. 136-191

16 Oberhuber G., Granditsch G., Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists // Eur J Gastroenterol Hepatol. - 1999. - Vol. 11(10). - P. 1185-1194

17 Rubio-Tapia A., Rahim M.W., See J.A. et al. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet // Am J Gastroenterol. - 2010. - Vol. 105(6). - P. 1412-1420

18 Le er D., Schuppan D., Pallav K. et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease // Gut. - 2013. - Vol. 62(7). - P. 996-1004

19 Akram S., Murray J.A., Pardi D.S. et al. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience // Clin Gastroenterol Hepatol. - 2007. - No. 5(11). - P. 1282-1290

20 Баранов А.А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией, 2015. - С. 16. www.mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/107.html

21 Lauwers G.Y., Fasano A., Brown I.S. Duodenal lymphocytosis with no or minimal enteropathy: much ado about nothing? // Modern Pathology. - 2015. - Vol. 28. - P. 22-29

22 Dickson B.C., Streutker C.J., Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists // J Clin Pathol. - 2006. - Vol. 59(10). - P. 1008-1016

REFERENCES

1 All-Russian Consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(6):661-88 (In Russ.)

2 Sergi C., Shen F., Bouma G. Intraepithelial lymphocytes, scores, mimickers and challenges in diagnosing gluten-sensitive enteropathy (celiac disease). *World J Gastroenterol*. 2017;23(4):573-89

3 Villanacci V., Ceppa P., Tavani E., et al. Coeliac disease: The histology report. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43:385-395

4 Abudayyeh S., Hoffman J., El-Zimaity HT, Graham DY. Prospective, randomized, pathologist-blinded study of disposable alligator-jaw biopsy forceps for gastric mucosal biopsy. *Dig Liver Dis*. 2009;41:340-4

5 Swan RW, Davis HJ. The biopsy-cucumber unit. A method to improve tissue orientation. *Obstet Gynecol*. 1970;36:803-5

6 Heatley MK. A comparison of three methods of orienting cervical punch biopsies. *J Clin Pathol*. 1999;52:149-50

7 Rubio-Tapia A., Hill ID, Kelly CP, et al. American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;8(5):656-76

8 Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology,

and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136-60

9 Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210-28

10 Celiac Disease. Surgical Pathology Criteria: Stanford University School of Medicine, 2009. Available from: <http://surgpathercriteria.stanford.edu/>

11 Hayat M, Cairns A, Dixon MF, et al. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal. *J Clin Pathol*. 2002;55:393-4

12 Veress B, Franzen L, Bodin L, et al. Duodenal Intraepithelial Lymphocyte Count Revisited Scand. *J Gastroenterol*. 2000;39:138-44

13 Parfenov AI, Krums LM, Zhukova SG. Diagnosis of gluten enteropathy and evaluation of the effectiveness of its treatment. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2002;2:27-31(In Russ.)

14 Antsiferova OV, Reshetnik LA, Golubev SS. Orthometric characteristic of the mucosa of the distal duodenum in children with celiac disease. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2015;5:61-4 (In Russ.)

15 Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. Coeliac disease. Oxford: Blackwell Scientific; 1992. P. 136-91

16 Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Jour Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1185-94

17 Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, et al. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1412-20

18 Le er D, Schuppan D, Pallav K, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut*. 2013;62(7):996-1004

19 Akram S, Murray JA, Pardi DS, et al. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(11):1282-90

20 Baranov AA. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s tseliakiey* [Federal clinical guidelines for the provision of medical care for children with celiac disease]. 2015. P. 16. Available from: www.mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/107.html

21 Lauwers GY, Fasano A, Brown IS. Duodenal lymphocytosis with no or minimal enteropathy: much ado about nothing? *Modern Pathology*. 2015;28:22-9

22 Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. *J Clin Pathol*. 2006;59(10):1008-16

ТҰЖЫРЫМ

А.Ф. МАХНЕВА, А.Н. БЕКІШЕВА

ҚР ДСМ Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

ЦЕЛИАКИЯНЫҢ МОРФОЛОГИЯЛЫҚ ДИАГНОСТИКАСЫ

Мақалада целиакия ауруының морфологиялық диагнозын қоюдың негізгі сұрақтары қамтылған әдеби шолу жасалған, оның ішіне аш ішектің шырышты қабатының биоптаттарын дұрыс бағалау мәселелері, сондай-ақ әдісті шектеу және жетілдіру мүмкіндіктері талқыланады.

Негізгі сөздер: целиакия, морфологиялық диагностика, морфометрия.

SUMMARY

A.F. MAKHNEVA, A.N. BEKISHEVA

Scientific Center of Pediatrics and Children's Surgery at the Ministry of Health of the, Almaty c., RK

MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF CELIAC DISEASE

The article covers the literature survey involving the basic

aspects of celiac disease morphological diagnosis including the problem which impair the adequate assessment of small intestinal mucouse biopsy as well as the method possibility and restriction discussion.

Key words: *celiac disease, morphological diagnosis, morphometry.*

Для ссылки: Махнева А.Ф., Бекишева А.Н. Морфологическая диагностика целиакии // *Medicine (Almaty)*. – 2017. – No 9 (183). – P. 54-58

Статья поступила в редакцию 18.08.2017 г.

Статья принята в печать 11.09.2017 г.