

НАШ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНЕЙ ТОНКОЙ КИШКИ

Крумс Л.М., Парфенов А.И., Сабельникова Е.А., Ручкина И.Н., Полева Н.И., Гудкова Р.Б., Сиваш Э.С., Чикунова Б.З.

Анализ диагностических ошибок на этапе, предшествующем госпитализации в отделение патологии тонкой кишки ЦНИИ гастроэнтерологии, показывает, что практические врачи, и даже гастроэнтерологи, мало знакомы с дифференциальной диагностикой болезней тонкой кишки. Все больные с такими заболеваниями, как глютеновая энтеропатия, общий переменный иммунодефицит, болезнь Уиппла, гипогаммаглобулинемическая спру и т.д., в течение многих лет безуспешно лечатся в различных стационарах по поводу дисбактериоза, синдрома раздраженного кишечника, не получая адекватной терапии. В связи с этим мы считали актуальным обратить внимание на основные принципы диагностики болезней тонкой кишки.

Цель работы — разработать и предложить систему диагностики хронических болезней тонкой кишки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положен ретроспективный анализ историй болезни 1096 больных с хроническими заболеваниями тонкой кишки, находившимися на лечении в клинике института с 1987 по 2006 г. Из них мужчин было 409, женщин — 687. Возраст больных составлял от 16 до 83 лет (в среднем $49 \pm 11,5$).

Распределение больных по нозологическим формам представлено в *табл. 1*.

Как видно из данной таблицы, большинство хронических болезней тонкой кишки встречается редко. Однако диагностика их крайне важна, так как своевременно начатое лечение позволяет вылечить или добиться устойчивой ремиссии, а во многих случаях сохранить жизнь больного.

Были использованы следующие методы исследования: рентгенологическое исследование тонкой кишки (пассаж бария по тонкой кишке). При подозрении на органическое поражение тонкой кишки дополнительно проводилась зондовая энтерография, при которой барий вводится непосредственно в тонкую кишку через зонд. В некоторых случаях исследование проводилось в условиях искусственной гипотонии, вызываемой атропином или метаци-

ном, вводимыми внутривенно. С целью выявления внепросветных изменений кишечника применялись компьютерная и магнитно-ядерная томография.

В последние годы широко используется ультразвуковое исследование кишечника (УЗИ), позволяющее определить утолщение стенок кишки, инфильтрацию, сужение просвета, супрастенотическое расширение.

Ультразвуковая доплерография сосудов брюшной полости (УЗДГ) позволяет выявить наличие атеросклеротических бляшек в стенке брюшной аорты, мезентериальных сосудов, сужение их просвета.

Эндоскопическое исследование: дуоденоскопия, интестиноскопия, колоноскопия с илеоскопией и биопсией слизистой оболочки тонкой кишки — имеет целью морфологическое исследование биопсийного материала методом световой микроскопии, а также электронно-морфологическое исследование.

Эндополостная лапароскопия применяется для диагностики болезни Крона подвздошной кишки, туберкулезного илеотифлита, лимфопролиферативных заболеваний. Из увеличенных лимфоузлов берется биоптат для дальнейшего гистологического исследования.

Иммунологические исследования включали определение концентрации иммуноглобулинов сыворотки крови (IgA, IgG, IgM), тяжелых и легких цепей — IgA, титров антител к глютену (АГА), эндомизию (ЭМА), тканевой трансглутаминазе (ТТг).

Морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки из залуковичного отдела двенадцатиперстной или тощей кишки при проведении дуоденобиопсии или еюноскопии позволяет поставить точный диагноз при таких заболеваниях, как целиакия, болезнь Уиппла, амилоидоз кишечника, эозинофильный гастроэнтерит.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для всех перечисленных болезней тонкой кишки были характерны следующие клинические синдромы: хроническая постоянная или рецидивирующая диарея, синдром нарушенного всасывания

Таблица 1

Распределение больных по нозологическим формам болезней тонкой кишки

Болезни	Число больных	
	<i>n</i>	%
Целиакия (глютеновая энтеропатия)	270	24,5
Гиполактазия	238	21,7
Другие виды дисахаридазной недостаточности	37	3,4
Иерсиниозный илеит	147	13,4
Болезнь Крона тонкой кишки	128	11,7
Синдром короткой тонкой кишки	87	7,9
Мезентериальная ишемия тонкой кишки	56	5,1
Эндокринные энтеропатии	31	2,8
ОВГГ	27	2,5
Лимфома	20	1,8
Болезнь Уиппла	10	0,9
Дивертикулез тонкой кишки	7	0,6
Первичный амилоидоз	5	0,5
Эозинофильный гастроэнтерит	5	0,5
Артериомезентериальная непроходимость	5	0,5
Первичная интестинальная псевдообструкция	4	0,4
Гипогаммаглобулинемическая спру	3	0,3
Первичная кишечная лимфангиэктазия	3	0,3
Туберкулез	3	0,3
Синдром Пейтца – Эгерса	2	0,2
Коллагеновая спру	2	0,2
Аденокарцинома	2	0,2
Эрозивно-язвенный еуноилеит	1	0,1
Болезнь тяжелых цепей – альфа	1	0,1
Тотальный полипоз кишечника	1	0,1
Синдром Кронхайта – Канада	1	0,1
Всего больных с патологией кишечника	1096	100,0
Всего болезней тонкой кишки	23	

(СНВ), синдром гиперкатаболической экссудативной энтеропатии (СГЭЭ), кровотечение, синдром хронической тонкокишечной непроходимости.

В развитии диареи имеют значение кишечная гиперсекреция, повышение осмотического давле-

ния кишечного содержимого, его транзита и кишечная гиперэкссудация. Повышение осмотического давления химуса более характерно для целиакии, у больных с синдромом короткой тонкой кишки главную роль играет механизм гиперсекреции.



Для всех хронических заболеваний тонкой кишки характерна диарея с полифекацией и стеатореей. Типичным симптомом является ночная диарея.

Синдром нарушенного всасывания (СНВ) часто выступает на первый план в клинике заболеваний тонкой кишки, что является результатом нарушения всасывательной функции тонкой кишки и возникновения разнообразных метаболических расстройств вследствие этого. Наиболее раннее и постоянное проявление СНВ — потеря массы тела, которая носит прогрессирующий характер и нередко приводит к кахексии. Качественные нарушения питания выявляются главным образом в виде симптомов гиповитаминозов. Обнаруживаются сухость и шелушение кожи, изменение ее окраски: пигментные пятна на лице, шее, кистях рук, — что характерно для пеллагры. В углах рта, реже у крыльев носа появляются мокнущие трещины. Ногти становятся тусклыми, слоятся. Нередко возникает изменения формы ногтей по типу «часовых стекол» и утолщение концевых фаланг на кистях рук в виде «барабанных палочек». Волосы выпадают, истончаются, иногда отмечается алопеция. Изменяется язык. Он может быть отечным с отпечатками зубов по краям или исчерченным. В других случаях сосочки атрофированы, язык становится совершенно гладким, как бы полированным. Иногда наблюдаются явления повышенной кровоточивости десен, петехиальные или подкожные кровоизлияния. Нередко явления афтозного стоматита.

Показателем кальциевой недостаточности является повышение нервно-мышечной возбудимости,

проявляющееся симптомом «мышечного валика» — судорожным сокращением двуглавой мышцы плеча при раздражении ее щипком. Проявлениями дефицита калия являются мышечная слабость, онемения, парестезии.

Оценка СНВ по степени тяжести определяет объем и методы терапии. Нами выделено 3 степени тяжести СНВ.

1 степень — характеризуется в основном похуданием (индекс массы тела равен 17–16), снижением работоспособности, симптомами витаминной недостаточности, положительным симптомом «мышечного валика».

2 степень — более значительная потеря массы тела (индекс массы тела равен 16–15), проявления полигиповитаминозов, электролитных нарушений, дефицит калия, кальция, гипохромная анемия, симптомы эндокринной недостаточности.

3 степень — истощение у большинства больных (индекс массы тела менее 15), полигиповитаминозов, нарушения водно-электролитного обмена, гипопротейнемия, гипопротейнемические отеки, плюригландулярная недостаточность.

Синдром экссудативной энтеропатии встречается при ряде патологических состояний. Он характеризуется потерей плазменных белков в просвет желудочно-кишечного тракта. Отмечается резкое снижение белка в сыворотке крови (до 30–40 г/л) главным образом за счет снижения фракции альбуминов. Наиболее часто этот синдром развивается при лимфосаркомах кишечника и забрюшинных лимфоузлов, первичной и вторичной лимфангэктазии.

Таблица 2

Симптомы и синдромы, характерные для некоторых болезней тонкой кишки

Нозологическая форма	Характерные клинические и лабораторно-инструментальные признаки
Целиакия	Хроническая диарея, полифекалия, стеаторея. СНВ. Положительные серологические тесты: АГА, ЭМА, ТТГ. Атрофия ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки. Положительный лечебный эффект аглютиновой диеты. Связь с другими аутоиммунными и генетическими болезнями.
ОВГГГ	Хроническая диарея, полифекалия. СНВ. Снижение концентрации ИГ всех классов. УЛГ слизистой оболочки тонкой кишки. Лямблиоз.
Болезнь Уиппла	Хроническая диарея. СНВ. Лимфаденопатия. Полисерозиты. Лихорадка. Нервно-психические расстройства (снижение памяти, нарушение поведения). ШИК-положительные макрофаги в слизистой оболочке тонкой кишки.
Лимфома	Короткий анамнез. Хроническая диарея, полифекалия. СЭЭ. Стойкая гипопротейнемия, гипопротейнемические отеки. Увеличение мезентериальных и забрюшинных лимфатических узлов. Лейкоцитоз. Увеличение СОЭ. Атипичные клетки в биоптатах тонкой кишки и/или лимфатических узлов брыжейки.
Коллагеновая спру	Хроническая диарея, полифекалия, стеаторея. СНВ. Прогрессирующее торпидное течение, отсутствие лечебного эффекта аглютиновой диеты. Наличие коллагена в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки. Неблагоприятный прогноз.
Болезнь Крона	Приступообразные боли в животе, болезненность и наличие инфильтрата чаще в правой подвздошной области. Холагенная диарея, лихорадка, анемия. Лейкоцитоз, увеличение СОЭ. Характерные воспалительные изменения пораженного участка кишки, наличие эпителиоидных гранул при гистологическом исследовании операционного материала.



Рис. 1. Обзорная р-ма тонкой кишки. В средних петлях крупные овальные дефекты наполнения, расширение просвета, наружные контуры нечеткие — лимфосаркома, вдавление по наружному контуру от лимфоузлов.

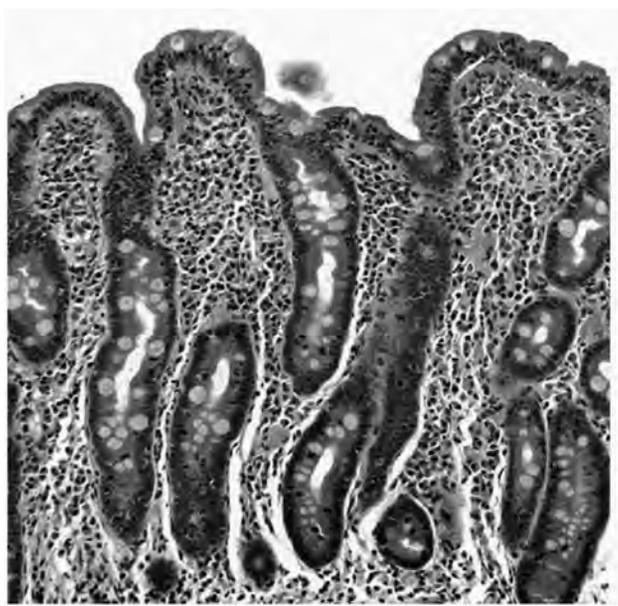


Рис. 2. Микрофотография слизистой оболочки тонкой кишки большой целиакией. Умеренная атрофия ворсинок, гиперплазия крипт, повышенная инфильтрация мэл (стадия iii b по маршу). Окраска гематоксилином и эозином, х 100.

Кишечное кровотоечение встречается главным образом при болезни Крона подвздошной кишки с наличием язвенных дефектов, опухолях тонкой кишки, лимфомах с вовлечением в процесс стенки кишки, дивертикулезе, полипозе тонкой кишки.

Хроническая тонкокишечная непроходимость наблюдается при болезни Крона, осложненной стенозом, опухолях, лимфомах, кишечной псевдообструкции. Динамическая тонкокишечная непроходимость встречается при целиакии (по нашим данным, в 6% случаев).

Предположение о заболевании тонкой кишки можно сделать уже по совокупности перечисленных синдромов. Однако каждая нозологическая форма имеет свои особенности (табл. 2).

Клиническая симптоматология дает основание лишь для предположительного диагноза. Точное определение нозологической формы заболевания нередко представляет большие трудности и возможно лишь в условиях специализированного гастроэнтерологического отделения. Алгоритм диагностики представлен на схеме.

Для диагностики важное значение имеет рентгенологическое исследование тонкой кишки. Оно включает изучение прохождения бариевой взвеси после ее перорального приема от поступления в двенадцатиперстную кишку до заполнения илеоцекальной области. При таком исследовании возможно оценить состояние рельефа слизистой тонкой кишки, скорость и равномерность заполнения, выявить кишечную гиперсекрецию. При подозрении на органическое поражение тонкой кишки дополнительно проводится зондовая энтерография. Рентгенологическое исследование имеет наиболее важное значение при

таких заболеваниях, как опухоли тонкой кишки, лимфомы кишечника, а также увеличение лимфоузлов корня брыжейки, болезнь Крона, туберкулезный илеотифлит. При этом удастся выявить органические стенозы, супрастенотическое расширение, внутрипросветные образования, стойкую деформацию отдельных участков тонкой кишки, ригидность складок, грубые изменения рельефа слизистой, гиперплазию элементов подслизистого слоя, наличие дивертикулов, полипов (при семейном полипозе, синдроме Пейц–Эгерса). Иногда удастся отметить дефекты наполнения, ригидность стенок, полицикличность контуров кишки, что косвенно свидетельствует об увеличении лимфатических узлов (рис. 1). Более информативно увеличение забрюшинных лимфоузлов или лимфоузлов корня брыжейки выявляется при КТ или МРТ. При этом можно диагностировать такие осложнения болезни Крона, как перфорации или свищи, скопления жидкости в виде карманов или четко отграниченных абсцессов. Изменения рентгенологической картины могут лишь подтвердить клинические предположения. Для окончательной постановки диагноза требуются дополнительные исследования. При обнаружении увеличенных лимфоузлов необходимо проведение диагностической лапароскопии и морфологическое исследование полученного материала для подтверждения диагноза лимфомы. Важное диагностическое значение имеют результаты эндоскопических исследований. Проводится дуоденоскопия, энтероскопия, колоноскопия с илеоскопией. Дуоденоскопия позволяет определить наличие расширенных лимфоидных фолликулов в слизистой тонкой кишки, узелковую

лимфоидную гиперплазию (УЗГ), часто обнаруживаемую при общем переменном иммунодефиците. Наличие УЗГ в слизистой двенадцатиперстной кишки позволяет заподозрить ОВИД. Лишь дальнейшее иммунологическое исследование дает возможность окончательной постановки диагноза.

Колоноскопия с илеоскопией имеют важное диагностическое значение для диагностики болезни Крона: удается выявить изменения рельефа слизистой в виде полиповидных выбуханий типа булыжной мостовой, щелевидные язвы. При илеоскопии нередко определяется УЗГ в терминальном отделе подвздошной кишки, что дает основание предположить наличие иерсиниозного илеотифлита. В данном случае требуется подтверждение диагноза иммунологическими реакциями — определением титра антител к иерсиниям или к псевдотуберкулезу. У больных общим переменным иммунодефицитом выявляется снижение иммуноглобулинов классов G, A, M. Реже определяется изолированный дефицит иммуноглобулина A. Диагностика редкой формы парапротеинемии — болезни тяжелых цепей- α — также основана на результатах иммунологических исследований. Высокое содержание иммуноглобулина IgA определяется наличием патологических, тяжелых цепей- α . Болезнь протекает с хронической, рецидивирующей диареей, тяжелым синдромом нарушенного всасывания. Заболевание называется также средиземноморской лимфомой, часто трансформируется в лимфосаркому. За последние десятилетия важное значение для скрининговой диагностики одного из наиболее распространенных заболеваний тонкой кишки — целиакии — приобрели иммунологические тесты: определение антител к белку злаковых глиадину и к собственным тканям тонкой кишки — эндомизию, ретикулину, а также тканевому ферменту — тканевой трансглутаминазе (АГА, ЭМА, АРА, Ттг). Эти методы относятся к скрининговой диагностике целиакии [4, 5, 6] (табл. 3).

Как видно из данной таблицы, наиболее информативным является определение антител к глиадину в иммуноглобулинах класса A и антиэндомизимальным антителам.

Окончательный диагноз целиакии ставится только после подтверждения результатами морфологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки. При целиакии основным морфологическим признаком является атрофия ворсин: они резко укорочены или представлены в виде широких выступов. В случаях тотальной атрофии ворсины полностью отсутствуют, поверхность кишки представляется сглаженной. Крипты резко удлинены. В глубине крипт усилены процессы митозов. Эпителий ворсинок уплощен, обильно инфильтрирован межэпителиальными лимфоцитами (МЭЛ). Значительное количество МЭЛ содержится в собственной пластинке слизистой. Описанные изменения принято называть атрофией гиперрегенераторного типа [1]. В настоящее время принята классификация изменений морфологической картины при целиакии [3, 9, 10], включающая 3 стадии (Marsh M). 1-я стадия — инфильтративная: нормальная архитектура слизистой не изменена, количество МЭЛ значительно возрастает — более 25–30 на 100 эпителиоцитов при норме от 2 до 10 МЭЛ на 100. 2-я стадия — гиперпластическая: при сохраненной архитектонике ворсин, крипты удлиняются, снижается количество бокаловидных клеток, МЭЛ появляются в поверхностном эпителии и эпителии крипт. 3-я стадия — деструктивная: наблюдается существенное снижение высоты ворсин. Эта стадия в свою очередь подразделяется на стадию III A — снижение соотношения ворсина/крипта до 1 : 1, стадию III B — субтотальная атрофия ворсин, при которой очертания отдельных ворсин еще различимы, и стадию Marsh III C — тотальная атрофия — плоская поверхность слизистой, глубокие крипты, выраженная инфильтрация МЭЛ. В наших исследованиях наблюдалась только 3-я стадия по классификации Марша. В 17% отмечалась субтотальная атрофия (Марш III B) и в 83% — тотальная атрофия (Марш III C) (рис. 2). При лимфангектазии ворсинки могут иметь нормальный вид. В подслизистом слое определяются расширенные лимфатические сосуды, иногда приобретающие вид лимфатических «озер» (рис. 3). При болезни Уиппла в слизистой оболочке тонкой кишки опреде-

Таблица 3

Частота выявления специфических антител у обследованных больных целиакией

Антитела	Больные целиакией (n = 112)	Частота выявления (%)
АГА IgA	107	95,5
АГА IgG	85	75,5
АТ тТГ IgA	96	85,7
АТ тТГ IgG	86	76,8
ЭМА IgA	104	92,8

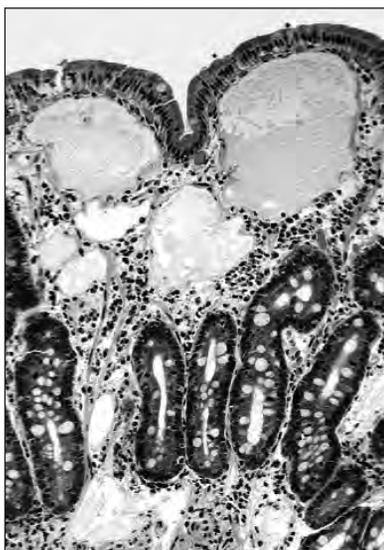


Рис. 3. Микрофото. Лимфангиэктазия тонкой кишки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 90$.

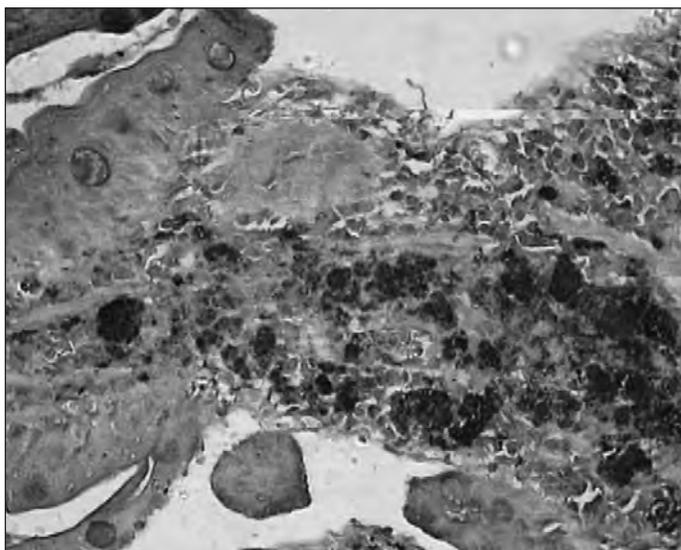
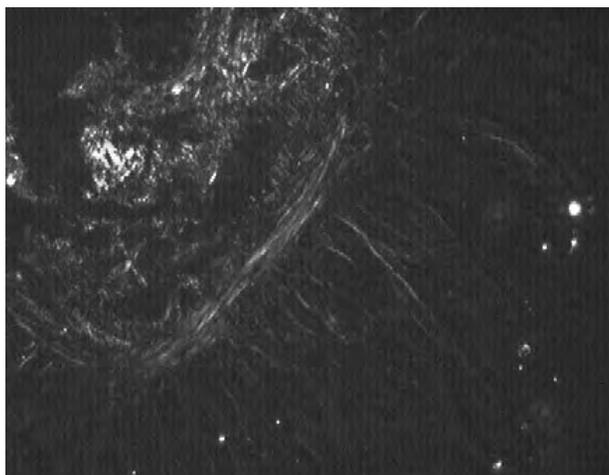


Рис. 4. Микрофото. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки. ШИК-положительные включения в макрофагах, характерные для болезни Уиппла. Снижение высоты и формы ворсинок, макрофаги в собственной пластинке, $\times 140$.



Рис. 5. Микрофото. Болезнь Уиппла. Бактерия Уиппла, $\times 82\,000$.

Рис. 6. Микрофото. Слизистая оболочка тонкой кишки. Отложение амилоида в собственной пластинке и в стенках сосудов. Окраска конго рот.



ляются множественные, крупные клетки — ШИК-положительные макрофаги (рис. 4). При электронной микроскопии в этих макрофагах определяются бациллы — возбудители заболевания *Trophobacter whipplei* (рис. 5). *T. whipplei* поселяется в лимфатических сосудах тонкой кишки и других органов (лимфатических узлах, сердечной мышце, легких, печени и нервных стволах) и вызывает нарушение их функции. В результате развивается синдром экссудативной энтеропатии, поражение суставов, нервной системы и других органов. По результатам наших исследований у семи из девяти больных болезнью Уиппла ШИК-положительные макрофаги определялись в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки, в одном случае были впервые обнаружены в лимфоузлах корня брыжейки и у одной больной — одновременно — в слизистой оболочке тонкой кишки и периферическом подключичном лимфоузле.

Дополнительные возможности для диагностики болезни Уиппла имеет молекулярная идентификация бактериальных ДНК с использованием ПЦР [7, 8, 11, 12]. В случаях амилоидоза кишечника во внутренней оболочке кишки по ходу мембран капилляров выявляются отложения амилоида, наиболее отчетливо выявляемые в поляризационном микроскопе (рис. 6).

УЗИ кишечника позволяет диагностировать опухоли кишки, наличие инфильтрата в области подвздошной кишки при болезни Крона.

УЗДГ позволяет выявить изменения в сосудах, являющихся причиной мезентериальной ишемии. Окончательный диагноз ставится после проведения ангиографии. Лапароскопическое исследование позволяет выявить расширенные петли тонкой и толстой кишки при явлениях непроходимости, увеличенные лимфоузлы корня брыжейки. При обнаружении увеличенных лимфоузлов

представляется возможность для биопсии из них и последующего морфологического исследования.

ВЫВОДЫ

1. Дифференциальная диагностика хронических болезней тонкой кишки требует тщательного клинического анализа.
2. Только комплексное обследование, включаю-

щее рентгенологические, эндоскопические, ультразвуковые, иммунологические, морфологические методы, позволяет поставить правильный диагноз.

3. В диагностически сложных случаях применяется компьютерная, магниторезонансная томография, ангиография, лапароскопия, иногда лапаротомия с последующим морфологическим исследованием операционного материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И. Клиническая морфология энтеропатий. //Вестн. Рос. АМН. — 1994, № 5. С. 30–17.
2. Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника. — М.: «Медицина», 2000. С. 630.
3. Хомерики С.Г. Патогенетические особенности и морфологические проявления целиакии. *Consilium medicum*, 2007, № 1, P. 34–38.
4. Gomez J.C., Selvaggio G.S., Viola M. et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am. J. Gastroenterol.* 2001. 96 (9). P. 2700–2704.
5. Hovell C.J., Collett J.A., Vautier G. et al. High prevalence of coliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? *Med. J. Aust.* 2001. 175 (5). P. 247–250.
6. Cook H.B., Burt M.J., Collett J.A. et al. Adult celiac disease: prevalence and clinical significance. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000. 15 (9). P. 1032–1036.
7. Ehrbar H.U., Bauerfeind P., Dutly F. et al. PCR-positive tests for *Tropheryma whipplei* in patients without Whipple's disease. *Lancet* 1999. 353. P. 2214–2214.
8. Fenollar F., Fournier P.E., Raoult D. et al. Quantitative detection of *Tropheryma whipplei* DNA by real-time PCR. *J Clin Microbiol.* 2002. 40. P. 1119–1120.
9. Marsh M. Gluten major hisnocpatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology* 1992;102:330–54.
10. Marsh M., Crowe P. Morphology of the mucosal lesion in the gluten sensitivity. *Baillieres Clin.Gastroenterology.* 1995. 9. P. 273–93.
11. Maibach R.C., Dutly F., Altwegg M. Detection of *Tropheryma whipplei* DNA in feces by PCR using a target capture method. *J Clin Microbiol.* 2002. 40. P. 2466–24.
12. von Herbay A., Ditton H.J., Schuhmacher F. et al. Whipple's disease: staging and monitoring by cytology and polymerase chain reaction analysis of cerebrospinal fluid. *Gastroenterology.* 1997. 113. P. 434–441.