

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ГИРШПРУНГА У ДЕТЕЙ.

*Хатамов Рустамжон Исломжон угли
Ферганского медицинского института общественного здоровья.*

Аннотация.

Болезнь Гиршпрунга (БГ) — это заболевание, которое затрагивает несколько медицинских специальностей, таких как детская гастроэнтерология, детская хирургия и патология. Болезнь Гиршпрунга — это врожденное нарушение иннервации кишечника, характеризующееся отсутствием ганглиозных клеток в мышечном (ауэрбаховском) и подслизистом (мейсснеровском) сплетении в дистальном отделе толстой кишки в его классической форме. Быстрая и точная диагностика БГ является ключевым элементом в дальнейших схемах лечения. Эффективность различных диагностических методов, используемых у пациентов с БГ, может различаться. Использование одной ограниченной диагностической процедуры может привести к нескольким процентам пропущенных случаев. В последние годы ректальная биопсия была признана важным диагностическим инструментом, позволяющим поставить окончательный диагноз БГ с точностью 95% случаев. Правильный диагноз зависит от локализации биопсийного образца, его репрезентативности, количества образцов и правильной интерпретации микроскопических исследований, подкрепленных гистохимическими и иммуногистохимическими методами. При использовании нескольких методов и всех диагностических критериев чувствительность диагностики позволяет практически исключить случаи недиагностированных пациентов.

Ключевые слова: болезнь Гиршпрунга, диагностика, гистопатология

Введение

Болезнь Гиршпрунга (БГ) относится к числу заболеваний, которые в большинстве случаев лечатся детской хирургией. Это врожденное заболевание иннервации кишечника, приводящее к отсутствию ганглиозных клеток в области сплетения Ауэрбаха и сплетения Мейсснера в дистальном отделе толстой кишки. Распространенность заболевания оценивается на уровне 1:5000 живорождений. Заболевание чаще поражает пациентов мужского пола, чем женского, в соотношении около 4:1 [1, 2]. Патогенез его до конца не изучен, и были рассмотрены различные гипотезы. Наиболее популярная из них предполагает, что причиной аганглионарного кишечника является нарушение миграции клеток-мишеней из нервного гребня первичной нейтральной трубки в

интратекальном направлении во время эмбрионального развития между 4-й и 12-й неделями беременности [3]. Как следствие, в части или на протяжении всего толстого кишечника отсутствуют ганглиозные клетки.

Болезнь Гиршпрунга классифицируется в зависимости от длины аганглионарного участка. Наиболее распространенной формой, охватывающей 75–80% случаев, является обычная форма с коротким аганглионарным сегментом (S-HSCR). Аганглионарный сегмент присутствует в дистальной части сигмовидной и прямой кишки. В 10% случаев можно наблюдать длинный аганглионарный сегмент (L-HSCR), простирающийся от прямой кишки, сигмовидной и толстой кишки до селезеночного изгиба. Самая редкая форма заболевания с наиболее тяжелым клиническим течением — тотальный аганглиоз толстой кишки (ТКА), наблюдаемый у 5% пациентов. Последняя описанная форма БГ — ультракороткий сегмент (HSCR), при котором аганглионарный участок очень короткий в анальном канале выше гребенчатой линии [9, 10]. Кишечник с аномальной иннервацией не функционирует с нормальной моторикой. Это означает, что перистальтическая волна не проводится должным образом, и аганглионарный сегмент находится в состоянии постоянного сокращения, вызывая острую или хроническую окклюзию кишечника. Часть кишечника выше пораженного участка подвергается значительной вторичной дилатации. В 70–90% случаев клинические симптомы появляются в первые дни после рождения. Если новорожденный ребенок не выделяет меконий в течение 24–48 часов после рождения, следует заподозрить БГ [3-6]. Около 80% пациентов в первые месяцы жизни демонстрируют проблемы с дефекацией и, кроме того, проблемы с питанием, задержку физического развития, значительный метеоризм и рвоту. У других пациентов никаких симптомов не проявляется до позднего детства, когда клинические симптомы включают хронический запор, недоедание и задержку физического развития. Некоторые пациенты могут страдать от диареи, которая также может вызывать подозрение на тяжелые осложнения БГ, то есть острый энтерит с 30%-ным уровнем летальности [8, 9, 12].

Точная и быстрая диагностика БГ является ключом к правильному лечению. Диагностические процедуры должны проводиться у новорожденных. Без надлежащего лечения в раннем возрасте значительная группа детей может страдать от серьезных осложнений в более позднем возрасте. Эти осложнения включают острый энтерит или токсический мегаколон [7,9]. Диагностическая эффективность различных методов, применяемых для подтверждения клинического подозрения на БГ, может колебаться, что иногда приводит к невозможности правильной диагностики. Методы визуализации полезны в диагностике БГ. Однако было обнаружено, что их чувствительность близка к

80% [8, 10]. Рентгенограмма брюшной полости может показать растяжение кишечных петель с уровнями жидкости, тогда как контрастный кололистер с серией рентгенограмм, сделанных в разные дни, может показать конусообразную часть кишечника, так называемую «переходную зону», участок, где правильно иннервированный кишечник (расширенный) спускается в аганглионарный сегмент (суженный). Если «переходная зона» не видна, длительная эвакуация контраста может вызвать подозрение на БГ, подтвержденное позже снимком, сделанным через 24 часа. Основным недостатком методов визуализации является их неадекватность у детей младше 3 месяцев, тогда как при ТСА и HSCR радиологические изображения могут быть нормальными. Другим недостатком таких методов является риск перфорации во время введения контраста у пациентов с острым энтеритом [10, 12].

Одной из характеристик пациентов с БГ является их неспособность расслабить внутренний анальный сфинктер в ответ на растяжение, что использовалось в качестве диагностического признака при аноректальной манометрии [8, 12]. Тест демонстрирует 90% чувствительность. К сожалению, его можно проводить только у пациентов в возрасте не менее 12 месяцев, поскольку рефлекс расслабления внутреннего анального сфинктера может быть не развит у младенцев [7, 11]. Манометрия полезна для скрининга в случае запора у детей старшего возраста.

Наиболее распространенные неинвазивные методы диагностики, а именно рентгенологическое исследование и аноректальная манометрия, не подходят для новорожденных. В последнее время анальная биопсия считается важным диагностическим инструментом с точностью 95% при диагностике БГ. Более того, когда были проведены дополнительные иммуногистохимические исследования, было показано, что правильный диагноз имеет очень высокую чувствительность, до 99,7% [5, 8]. Точная диагностика зависит от места биопсии, репрезентативности взятых образцов, количества образцов и, наконец, мастерства патолога. Если все критерии соблюдены, диагностическая чувствительность может достигать даже 100%. Что касается гистологии, то основным критерием диагностики БГ является отсутствие ганглиозных клеток в подслизистом или внутримышечном нервном сплетении стенки кишечника и наличие гипертрофированных нервных волокон и стволов. Существует множество способов проведения различных форм биопсии для получения материалов для исследований, например, трансмуральная, подслизистая и серозно-мышечная. В большинстве центров рекомендуется аспирационная биопсия, которая считается простым, безопасным, быстрым и недорогим методом [6, 7]. Эта методика не требует общей анестезии или хирургического наложения швов. Она также позволяет избежать множества других осложнений.

Благодаря своей высокой адекватности, простоте и отсутствию побочных эффектов аспирационная биопсия стала методом выбора в диагностике БГ. Стандартная трансмуральная ректальная биопсия рекомендуется у детей после более чем одной недиагностической аспирационной биопсии [4]. Ключевым моментом биопсии является место, из которого был получен материал. У детей такой материал должен быть получен как минимум на 2 см выше гребенчатой линии ([рисунок 2](#)) [6, 7]. Олдридж и Кэмпбелл в 1968 году подтвердили наличие области уменьшенного количества или даже отсутствия ганглиозных клеток и значительной гипертрофии нервных волокон на расстоянии до 1–2 см от края гребенчатой линии [11, 12].

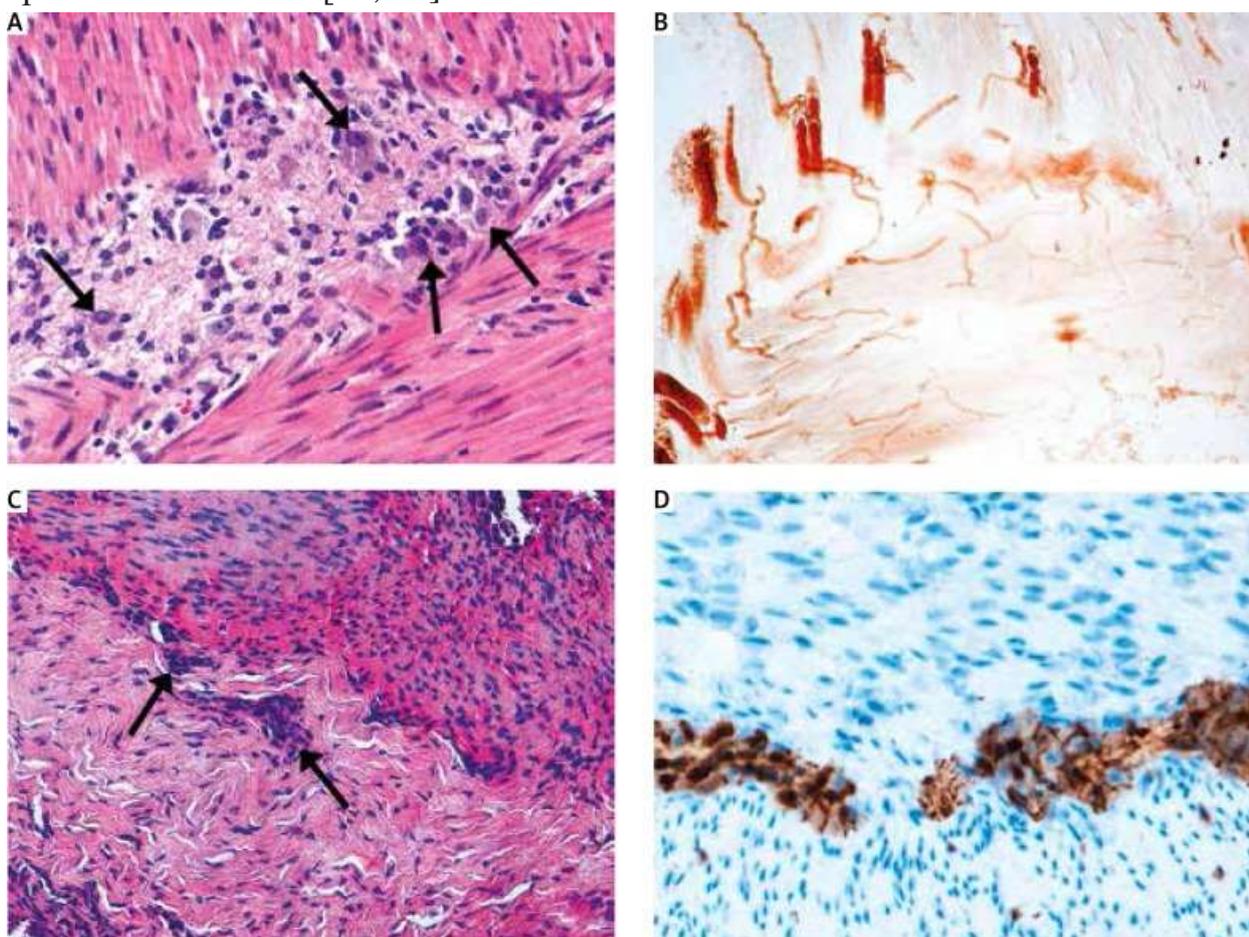


Рис. 2

А – Внутримышечное нервное сплетение при окраске Н + Е, стрелки указывают на многочисленные ганглиозные клетки. **В** – Гистохимическое окрашивание на наличие ацетилхолинэстеразы (АХЭ), более крупная сетка толстых, плотных и нерегулярных нервных волокон. **С** – Образец, взятый из стенки кишечника новорожденного при окраске Н + Е, стрелки указывают на нерегулярные, мелкие и незрелые (диспластические) ганглиозные клетки. **Д** – Окрашивание S100, подчеркивающее наличие ганглиозных клеток за счет экспрессии шванновских клеток и нервных клеток. Первичное увеличение 20×

Если материал получен неточно, при гистопатологическом исследовании патологанатом может наблюдать наличие так называемой «анальной переходной зоны» с эпителием, отличным от эпителия толстой кишки, показывающим характеристики клеток плоского эпителия (морфология, напоминающая уроэпителий) вблизи гребенчатой линии. Наличие этой области должно быть подробно описано в гистопатологическом отчете, чтобы избежать ложноположительного диагноза БГ. Аспирационные биопсии сложнее интерпретировать, чем обычные биопсии, поскольку они показывают только поверхностное подслизистое нервное сплетение. Трансмуральные биопсии с внутримышечным нервным сплетением, присутствующим в образце, представляют меньше трудностей в интерпретации. Тем не менее, они могут сопровождаться некоторыми серьезными осложнениями [8, 10]. Аганглиоз обычно связан с гипертрофией нервных волокон. Окрашивание Н + Е остается методом выбора для идентификации ганглиозных клеток (Рис. 3А). Обычная биопсия для исследования слайдов Н + Е требует «только» фиксации материала в забуференном формалине и затем стандартной обработки, тогда как применение дополнительного гистохимического окрашивания на ацетилхолинэстеразу (АChE) связано с дополнительной биопсией и замораживанием полученного материала как можно скорее и последующей обработкой с помощью сложной процедуры. Гистохимическое окрашивание замороженных тканей на АChE демонстрирует более крупную сетку толстых, плотных и нерегулярных нервных волокон в мышечной оболочке сегментов с поражениями (Рис. 3В). Гиперактивность АChE становится патогномоничной для болезни Гиршпрунга. Поэтому гистохимическое окрашивание вместе с окрашиванием Н + Е является золотым стандартом в диагностике БГ. Недавние исследования продемонстрировали высокую специфичность окрашивания АChE, но с недостаточной чувствительностью (до 85%) [2, 4, 5]. Ложноотрицательные результаты чаще всего связаны с поверхностными биопсиями (без мышечной оболочки слизистой), незрелостью ферментной системы (обнаруживается у пациентов в возрасте до 2 лет), техническими вариациями в окраске [2-6], молодым возрастом пациентов (активность АХЭ, характерная для БГ, наблюдается у 83% детей в возрасте до 3 месяцев, но затем увеличивается с возрастом пациента) [1-5], HSCR, ТСА [4-6] и синдромом Дауна [7]. Типичные морфологические картины окрашивания АХЭ, характерные для БГ, выявляются только в дистальном отделе толстой кишки (ниже селезеночного изгиба), поскольку иннервация этого отдела кишечника отличается парасимпатическими волокнами спинного мозга на уровне сегментов S2–S4.

Таким образом, диагностика с использованием окрашивания АХЭ образцов, взятых из восходящей ободочной и поперечной ободочной кишки, не

дает достоверной информации [6-8]. С одной стороны, это объясняет ложноотрицательные результаты у детей с ТКА — если результаты первичной биопсии отрицательные и симптомы не отступают, рекомендуется повторная биопсия в возрасте 3 месяцев [4]. С другой стороны, ложноположительные результаты часто бывают в случаях наличия геморрагических поражений в полученном материале. Такое явление возникает из-за высокой концентрации АХЭ в эритроцитах [1]. Чентанес и др. [3, 5, 9] предложили классификацию трех реакций АХЭ в зависимости от возраста пациентов. У детей младше 6 месяцев наблюдается наличие толстых нервных стволов и волокон только в мышечной слизистой оболочке и подслизистой оболочке. У детей старше 6 месяцев наблюдается обильное количество нервных волокон во всех трех слоях слизистой оболочки. Последняя форма не доминирует ни в одной возрастной группе и характеризуется неравномерным утолщением нервных волокон во всех трех слоях.

Заключение. Диагностика болезни Гиршпрунга требует тесного сотрудничества между клиницистами и патологами. С одной стороны, она требует аккуратно выполненной биопсии и надлежащим образом подготовленных образцов, отправляемых в институт патологии. С другой стороны, патолог, имеющий сомнения в диагностике, должен иметь возможность общаться с клиницистом для обсуждения пограничных или сложных случаев. Мы надеемся, что настоящая статья улучшит сотрудничество между этими двумя группами врачей.

Список использованной литературы:

1. Amiel J, Lyonnet S. Hirschsprung disease, associated syndromes, and genetics: a review. *J Med Genet.* 2001;38:729–39. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. De Lorijn F, Boeckxstaens GE, Benninga MA. Symptomatology, pathophysiology, diagnostic work-up, and treatment of Hirschsprung disease in infancy and childhood. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9:245–53. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Eng C. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung's disease. *N Engl J Med.* 1996;335:943–51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Feldmen M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management.* 7th ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 2002. Hirschsprung's disease: congenital megacolon; pp. 2131–5. [[Google Scholar](#)]

5. Guo W, Zhang Q, Chen Y, et al. Diagnostic scoring system of Hirschsprung's disease in the neonatal period. *Asian J Surg*. 2006;29:176–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Holschneider AM, Puri P. *Hirschsprung's disease and allied disorders*. 2nd ed. Amsterdam: Harwood Academic Publishers; 2000. [[Google Scholar](#)]
7. Martucciello G. Hirschsprung's disease, one of the most difficult diagnoses in pediatric surgery: a review of the problems from clinical practice to the bench. *Eur J Pediatr Surg*. 2008;18:140–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Nihoul-Fekete C, Ricour C, Martelli H, et al. Total colonic aganglionosis (with or without ileal involvement): a review of 27 cases. *J Pediatr Surg*. 1986;21:251. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Parisi MA, Kapur RP. Genetics of Hirschsprung disease. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12:610–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Puri P, Ohshiro K, Wester T. Hirschsprung's disease: a search for etiology. *Pediatr Surg*. 1998;7:140–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Reding R, de Ville de Goyet J, Gosseye S, et al. Hirschsprung's disease: a 20 year experience. *J Pediatr Surg*. 1997;32:1221–5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Stewart DR, Von Allmen D. The genetics of Hirschsprung disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32:819–37. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]