© Коллектив авторов, 2010

Ю.А. Лысиков[1], О.А. Горячева[2], Л.Н. Цветкова[2], А.В. Красавин[3], А.Н. Гуреев[2], П.М. Цветков[2]

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ

[1]НИИ питания РАМН, [2]ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава, [3]Измайловская детская городская клиническая больница, Москва

В статье приведены результаты оценки морфологического состояния слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДК) в сопоставлении с клинической картиной, а также результатами эндоскопического исследования в зависимости от стадии заболевания и характера течения язвенного процесса у 25 детей с диагностированной язвенной болезнью (ЯБ) ДК, находившихся на стационарном лечении в Измайловской детской городской клинической больнице. Доказаны необходимость внедрения морфометрии в диагностические стандарты ведения пациента с ЯБ, а также информативность и соответствие этого метода клиническим проявлениям заболевания.

Ключевые слова: *дети, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эндоскопия, клиническое течение, морфологическое исследование.*

Authors estimate morphological state of gastric and duodenal mucosa in comparison with clinical presentations and results of endoscopy in dependence of stage and character of ulcerative process. 25 children with proved ulcer disease (UD) hospitalized in Izmailovo children hospital were examined. Authors proved necessity of morphometric examination including in UD diagnostic protocols and showed comprehension of this method ant its correlations with UD clinical presentations.

Key words: *children, duodenal ulcer, endoscopy, clinical presentations, morphometric study.*

Изучение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) имеет многовековую историю, однако и в настоящее время продолжаются дискуссии о причинах и механизмах возникновения язвенного поражения двенадцатиперстной кишки (ДК) и различных вариантов его течения у детей одного возраста и пола. Известно, что не последнее место в определении этиологии и патогенеза заболевания, а также прогнозировании его течения занимает морфологическое исследование слизистой оболочки желудка (СОЖ) и ДК. При этом, как в отечественной, так и в зарубежной литературе, по существу отсутствуют количественные (морфометрические) данные о структуре СОЖ и ДК у детей с ЯБДК в зависимости от клинических и эндоскопических особенностей ее течения, что представляется актуальным как с научной, так и практической точки зрения. Успехи в лечении ЯБДК, связанные с установлением роли *H. pylori*-инфекции в патогенезе заболевания, сопровождаются трансформацией клинической картины течения язвенного процесса, выражающейся в росте ее бессимптомных и атипичных форм. Данный факт повышает значимость морфологического метода в диагностическом алгоритме ЯБДК. На наш взгляд, исследование структуры СОЖ и ДК с использованием морфометрического анализа позволило бы не только расширить существующее представление о патогенезе заболевания, уточнить механизмы, участвующие в формировании язвенного процесса, но и выделить факторы риска его развития в

Контактная информация:
Лысиков Юрий Александрович – к.м.н., старший научный сотрудник НИИ питания РАМН
Адрес: 109240 г. Москва, Устьинский проезд, 2/14
Тел.: (499) 698-53-20, **E-mail:** y120@mail.ru
Статья поступила 6.09.10, принята к печати 30.09.10.

Таблица

Распределение детей основной группы по полу и стадии ЯБДК

Показатели	Стадия ЯБДК							
	I		II		III		IV	
	м	д	м	д	м	д	м	д
Число детей	8	2	4	0	9	1	1	0
Итого	10		4		10		1	

детском возрасте, а также прогнозировать течение самого заболевания.

Материалы и методы исследования

В нашей работе мы провели сопоставление клинической картины и морфологической оценки состояния СОЖ и ДК у 90 детей (67 мальчиков и 23 девочки), находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении Измайловской ДГКБ, из которых у 25 детей (22 мальчика и 3 девочки) была диагностирована ЯБДК в различных стадиях заболевания – основная группа (ОГ) (табл. 1), а у 65 детей (45 мальчиков и 20 девочек) – гастродуоденит без эрозивно-язвенных изменений СОЖ и ДК, которые составили группу сравнения (ГС). Оценка клинической картины течения ЯБДК основывалась на жалобах пациента, а также на стадии заболевания (по данным эзофагогастродуоденоскопии – ЭГДС) и характере его течения (с рецидивами не чаще 2 раз в год или непрерывно-рецидивирующее течение).

Морфологические показатели рассматривали в зависимости от пола ребенка, стадии заболевания, функционального состояния желудка и наличия инфекции *H. pylori*. ЭГДС с прицельной биопсией СО выполняли в эндоскопическом отделении Измайловской ДГКБ. Биоптаты брали из СО тела (ТЖ) и антрального отдела желудка (АОЖ), луковицы (ЛДК) и постбульбарного отдела (ПБО) ДК. Структуру СОЖ и ДК оценивали с использованием высокоразрешающей световой микроскопии и морфометрического анализа по методике [1]. У всех детей ОГ проводили суточное мониторирование pH на аппарате «Гастроскан» и выявляли инфекцию *H. pylori* с помощью дыхательного хелик-теста.

Результаты

В настоящее время не потеряло своей актуальности классическое представление о патогенезе ЯБ, в основе которого лежит дисбаланс между факторами агрессии и защиты, а также влиянии его на клиническое течение заболевания [2]. В качестве основного фактора агрессии при ЯБДК в первую очередь обсуждают роль повышенной секреции соляной кислоты, которая обусловлена гипертрофией желез и гиперплазией париетальных клеток [3]. К числу факторов агрессии относят повышенную секрецию пепсина, а также инфекцию *H. pylori* [2]. Определенную роль в формировании ЯБДК и особенностях ее клинического течения отводят воспалительным изменениям СОДК [5]. К важнейшим факторам защиты относят секрецию слизи и бикарбонатов СОЖ и ДК. Обсуждают роль простагландинов, гастрина и других регуляторов секреции соляной кислоты [6–8].

Клиническими симптомами, отражающими повышенную секреторную функцию желудка, являлись такие диспепсические явления, как отрыжка, изжога, тошнота, рвота – у 18 детей ОГ (72%), из которых 15 мальчиков (68%) и 3 девочки (100%), и 30 детей ГС (46%) – 20 мальчиков (44%) и 10 девочек (50%). Морфологическими критериями гиперсекреции желудка являются гипертрофия СО и желез ТЖ, которую можно выявить и доказать только лишь с использованием морфометрического исследования. Однако гипертрофические изменения СО ТЖ имели место далеко не у всех детей с ЯБДК. Так, гипертрофию СО ТЖ отмечали у 70% мальчиков (в ГС – у 41%) и 80% девочек (в ГС – у 40%), а гипертрофию желез – у 70% мальчиков (в ГС – у 55%) и 100% девочек (в ГС – у 45%). Данный факт свидетельствует о том, что гипертрофические изменения в СО ТЖ, обусловливающие высокий секреторный потенциал желудка являются необходимым, но далеко не достаточным условием возникновения язвенного поражения ДК, с одной стороны, а, с другой – показывает практически полное соответствие клинической и морфологической картин. У части детей ЯБДК развивалась и при нормальной глубине желез ТЖ и сравнительно невысоком уровне секреции (рис. 1). У этих пациентов практически не отмечено жалоб ни на боли в животе, ни на изжогу, тошноту, рвоту, или эти жалобы были не чаще 1–2 раза в месяц. Более того, у больных ОГ повышенный уровень кислотообразующей функции желудка коррелировал не с увеличением толщины СО и глубины желез ТЖ, а, наоборот, с их уменьшением.

Следует подчеркнуть, что секреторный потенциал желудка зависит не только от числа того или иного пула клеток, но и от их функциональной активности, что также можно определить, оценивая ультраструктуру клеток СОЖ при качественном морфологическом исследовании. Например, дистрофия слизистых клеток ведет к уменьшению выработки муцина, нарушение структуры главных клеток обусловливает снижение секреции

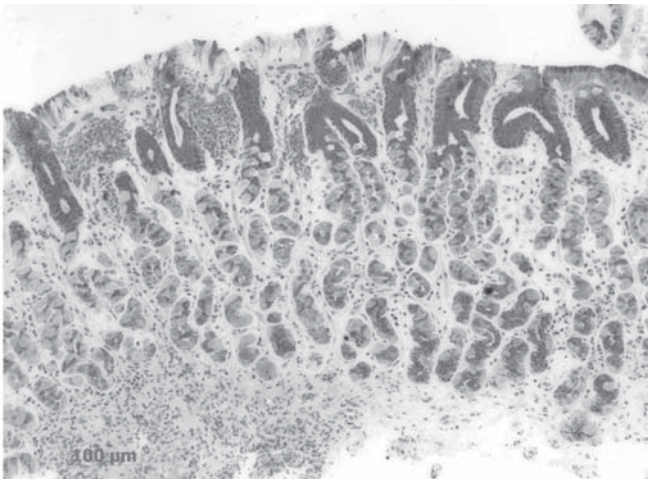

Рис. 1. СО ТЖ у детей с ЯБДК: нормальная глубина желез, гипертрофия ОСЭ, гиперплазия париетальных клеток.
Окраска – толуидиновый синий.

пепсина, а париетальных клеток – снижение секреции соляной кислоты. У детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе и ЯБДК, имеет место многообразие различных вариантов строения СОЖ, что определяет индивидуальные особенности ее секреторной активности и действия защитных факторов, а, следовательно, и характер течения заболевания.

Другим важнейшим патогенетическим фактором агрессии при ЯБДК является увеличение популяции (гиперплазия) париетальных клеток, что также можно выявить при морфологическом исследовании не только в СО ТЖ, но и в СО АОЖ. При ЯБДК увеличение относительного числа париетальных клеток обнаружено у 42% мальчиков (в ГС – у 17%) и у 60% девочек (в ГС – у 39%). У детей с ЯБДК при максимальной секреции соляной кислоты гиперплазию париетальных клеток в СО ТЖ отмечали в 100% случаев, тогда как при нормацидности она отсутствовала. Важно подчеркнуть, что гиперплазия париетальных клеток в СО ТЖ определяла рецидивирующее течение ЯБДК у детей. Хотя и этот фактор нельзя признать достаточным в патогенезе ЯБДК, поскольку гиперплазию париетальных клеток находили у детей без каких-либо эрозивно-язвенных поражений СОЖ и ДК. При сопоставлении стадии течения ЯБДК и увеличения популяции париетальных клеток последнее выявлено у 6 мальчиков и 2 девочек с I стадией, у 3 мальчиков со II стадией и одного мальчика с III стадией заболевания. Полученные результаты соответствуют высказанному выше представлению о роли париетальных клеток, а именно их гиперплазии в развитии язвенного дефекта.

Интерес представляют данные, полученные при сопоставлении структурных изменений в СОЖ и инфекции *H. pylori*. При обследовании с помощью дыхательного теста больных ОГ инфекция *H. pylori* была выявлена у 89% детей, однако при морфологическом исследовании *H. pylori* определялся в пристеночной зоне и на поверхности СО только лишь в АОЖ не более чем у 11% детей. Возможно, это связано с тем обстоятельством, что большая часть детей получала антихеликобактерную терапию.

Установлено, что степень инфицированности *H. pylori* по данным дыхательного теста прямо коррелировала с увеличением толщины СО и глубины желез как в АОЖ, так и ТЖ, а также с увеличением относительного числа париетальных клеток в составе фундальных и антральных желез. Помимо этого активность ЯБДК, частота рецидивов и число рубцов в СО ЛДК прямо зависели от степени инфицированности *H. pylori*. Морфологически это проявлялось в увеличении интенсивности сосудистой реакции и частоты встречаемости отека поверхностного эпителия в СО ТЖ и АОЖ, что подтверждает патогенетическую роль инфекции *H. pylori* в развитии эрозивно-язвенных изменений [8]. При этом мы отметили обратную корреляционную связь между степенью инфицированности *H. pylori* и выраженностью воспалительного процесса в СО ТЖ и АОЖ, что проявлялось уменьшением числа межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ), содержанием лейкоцитов и плазматических клеток в собственной пластинке (СП) СО (рис. 2).

Определенное место в комплексе агрессивных факторов занимают воспалительные изменения в СОЖ и ДК. Как известно, иммунная система желудка и ДК обеспечивает защиту от бактерий, токсинов и пищевых антигенов. Увеличение иммунной активности в СОЖ и ДК в ответ на действие патогенных факторов является вполне обоснованной нормальной реакцией.

При ЯБДК у половины детей в СО ТЖ и АОЖ и у 70–80% детей в СО ЛДК мы отмечали увеличение выраженности иммунного ответа, что свидетельствовало о наличии воспалительного процесса (тогда как эндоскопически активность ЯБДК (I и II стадия) выявлена у 14 детей ОГ (56%)). У остальных детей ОГ иммунная активность в

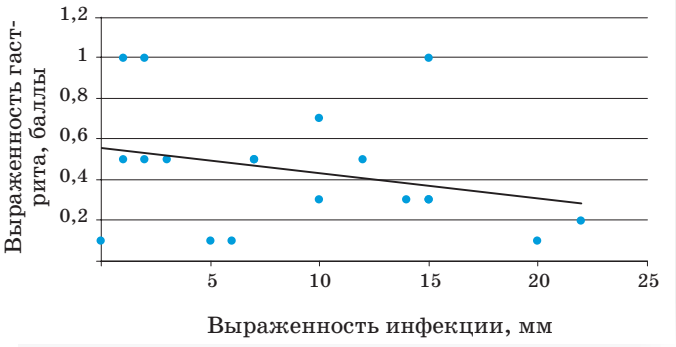

Рис. 2. Взаимосвязь между инфекцией *H. pylori* и выраженностью лейкоцитарной инфильтрации в СО АОЖ у детей с ЯБДК.

СОЖ и СО ДК оставалась низкой. Особенно высокой воспалительная реакция была у детей с активной язвой (I стадия ЯБДК) или рецидивирующим течением заболевания.

Таким образом, при ЯБДК воспалительный процесс в основном затрагивает СО ДК – основную мишень заболевания, коррелируя с повышенной кислотностью и активностью язвенного процесса, тогда как для СОЖ воспалительные изменения не являются специфичными.

Следует подчеркнуть, что при обсуждении факторов защиты при ЯБДК основной акцент делают на функциональные аспекты этой проблемы, тогда как структурным показателям уделяют куда меньшее внимание. При ЯБДК агрессивное действие желудочной секреции касается не только ЛДК, которая является ее основной мишенью, но распространяется и на постбульбарные отделы (ПБО) ДК, а также оказывает влияние на СОЖ, что может проявляться сочетанными эрозивно-язвенными поражениями СОЖ и ДК.

Одними из главных факторов защиты СОЖ являются поверхностный эпителий, степень увеличения толщины области слизистого эпителия (ОСЭ) (до 200–400 мкм) и, соответственно, числа слизистых клеток в СО ТЖ, что имело место у детей в активную стадию заболевания, при рецидивирующем течении, а также на фоне высокой секреции соляной кислоты (рис. 3). В АОЖ толщина ОСЭ всегда является достаточно выраженной (составляя в норме 325–450 мкм). Напротив, у детей с небольшой толщиной ОСЭ в ТЖ мы отмечали появление эрозивных изменений, которые сопровождались отеком и отслойкой поверхностного эпителия. Эрозивные поражения затрагивали преимущественно СО ТЖ и были найдены у детей с невысоким уровнем продукции соляной кислоты. При рецидивирующем течении ЯБДК частота микроэрозий возрастала только в СО ТЖ, для АОЖ они не были характерны.

Известно, что поверхность СО ТЖ имеет ямочную структуру, что создает условия для минимального контакта эпителия с агрессивной внутриполостной средой желудка, чему также способствует мощный слой слизистого геля. Поэтому pH на поверхности эпителия близок к нейтральному [9]. Для СО ТЖ характерен относительно короткий путь продвижения соляной кислоты из париетальных клеток в просвет желудка, так как они располагаются преимущественно в верхней половине желез, а главные клетки – в базальной части. Важный вклад в механизм защиты СОЖ от агрессии желудочного сока вносит исключительно быстрый характер секреции желез, обусловленный работой мышечных волокон СОЖ. Для СО АОЖ, напротив, характерна «ворсинчатая» структура поверхности СО, которая сформирована короткими ворсинками или извитыми валиками высотой 125–350 мкм (рис. 4). При ЯБДК у 80% мальчиков и у 100% девочек поверхность СО АОЖ приобретала сглаженную ямочную или смешанную ямочно-ворсинчатую структуру (рис. 5), которая придает большую устойчивость СО АОЖ. По этой причине АОЖ практически не страдает при ЯБДК. При сопоставлении с данными ЭГДС у 5 мальчиков ОГ (22%) диагностирован эрозивный процесс в желудке, а у одного из них – язва желудка, тогда как у оставшихся 17 мальчиков и всех девочек ОГ эрозивно-язвенных изменений не выявлено. При оценке СО ПБО ДК эндоскопически и морфологически не было выявлено изменений ни у одного ребенка ОГ.

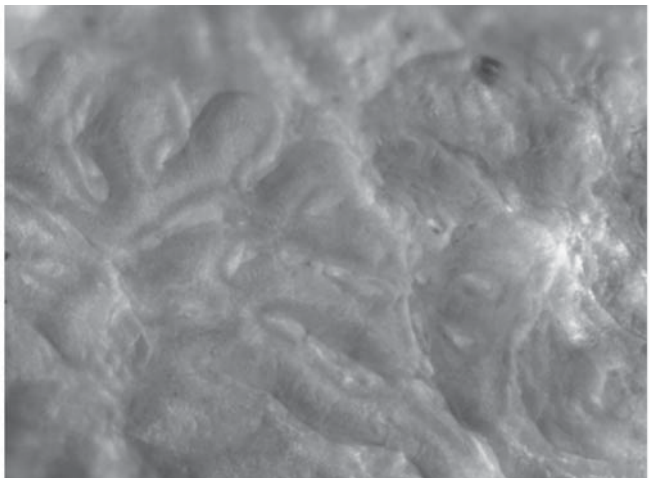

Рис. 4. Типичная ворсинчатая структура поверхности СО АОЖ у ребенка ГС.
Микроанатомический препарат без окраски.

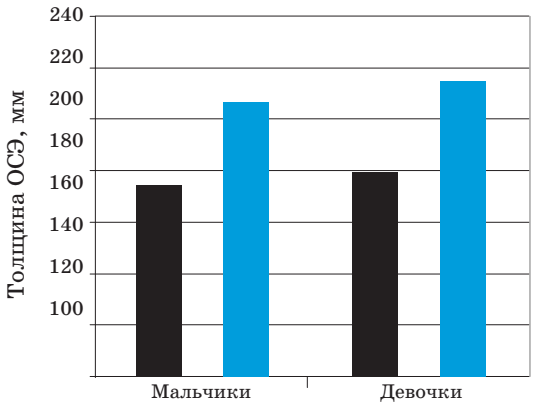

Рис. 3. Средние значения толщины ОСЭ у детей ОГ и ГС.
■ – ГС; ■ – ЯБДК.

На наш взгляд, важным механизмом адаптации СО ДК при гиперсекреции соляной кислоты является увеличение толщины СО ЛДК и ПБО ДК, что в целом повышает устойчивость системы ворсинка/крипта и гарантирует быстрое восстановление СО после ее повреждения. У детей ГС при увеличении глубины желез ТЖ, что соответствовало высокой секреторной функции желудка, одновременно увеличивалась толщина СО ЛДК и ПБО ДК (рис. 6), в то время как у детей с ЯБДК эти

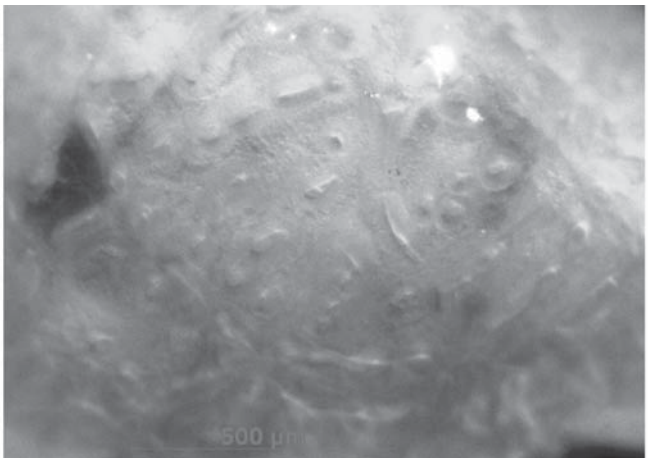

Рис. 5. Атипичная ямочная поверхность СО АОЖ у ребенка с ЯБДК.
Микроанатомический препарат без окраски.

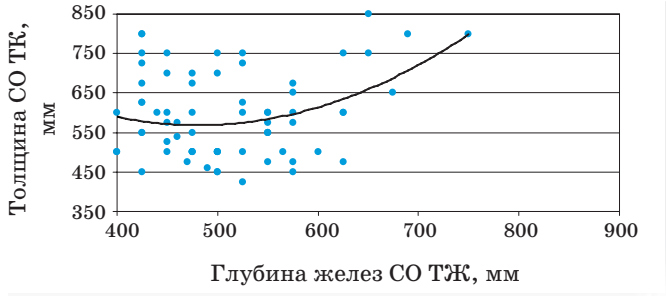

Рис. 6. Взаимосвязь между глубиной желез ТЖ и толщиной СО ДК у детей ГС.

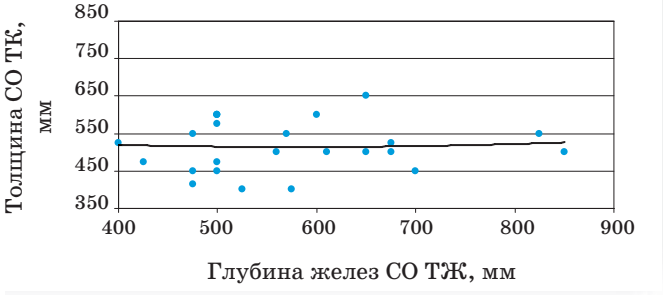

Рис. 7. Взаимосвязь между глубиной желез ТЖ и толщиной СО ДК у детей с ЯБДК.

показатели практически не изменялись (рис. 7). У 45% мальчиков и 30% девочек с ЯБДК имела место выраженная гипотрофия СО ЛДК, когда ее толщина уменьшалась до 400 мкм и менее. Это говорит о том, что у детей с ЯБДК отсутствовала реакции СО ДК на повышение секреторной функции желудка, а следовательно может расцениваться как главный фактор предрасположенности к развитию язвенного поражения в СО ЛДК. Если оценивать толщину СО ДК в зависимости от стадии ЯБДК, то при I стадии гипотрофия СО выявлена у 5 мальчиков (23%), при II стадии – у 3 мальчиков (13%), а при III стадии – у 2 мальчиков (9%) и одной девочки (30%).

Заключение

Таким образом, у детей с ЯБДК нельзя выделить единый механизм развития заболевания или предположить определенный путь течения болезни. Но для более точной постановки диагноза и прогнозирования его течения необходимо использовать все методы диагностики, одним из которых является качественный морфометрический анализ. В нашем исследовании мы получили убедительные доказательства совпадения клинической картины язвенного процесса с результатами морфологического исследования, что может помочь не только правильно оценить все индивидуальные аспекты течения заболевания у конкретного больного, но и определиться в тактике терапевтического подхода к его лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Цветкова Л.Н., Лысиков Ю.А. и др.* Роль морфологических исследований в выборе тактики патогенетического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей и подростков. Педиатрия. 2010; 89 (2): 32–40.

2. *Hunt RH, Howden CW, Jones DB et al.* The correlation between acid suppression and peptic ulcer healing. Scand. J. Gastroenterol. 1986; 21 (125): 22–31.

3. *Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П.* Хронический гастрит. Амстердам, 1993: 362.

4. *Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А.* Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998: 484.

5. *Исаков В.А., Домарадский И.В.* Хеликобактериоз. М.: Медпрактика-М, 2003: 412.

6. *Sipponen P.* Chronic gastritis and ulcer risk. Scand. J. Gastroenterol. 1990; 25: 287–290.

7. *Forssell H, Olbe L.* Continuous computerized determination of gastric bicarbonate secretion in man. Scand. J. Gastroenterol. 1985; 20 (6): 767–774.

8. *Горячева О.А.* Особенности течения язвенной болезни у детей на современном этапе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009.

9. *Geboes K, Vantrappen C.* Prostaglandins and peptic ulcer disease. Acta gastroenterol.belg. 1984; 47 (6): 576–582.