

Л.Н. Малямова, С.Ю. Медведева

АТРОФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ АНТРАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА У ДЕТЕЙ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ИХ ДИНАМИКА НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ

Уральская государственная медицинская академия

Известно, что атрофия слизистой оболочки желудка (СОЖ), возникающая в результате хронического воспаления, является фоном для развития пролиферативных процессов, а в ряде случаев, дисплазии и малигнизации.

Принято считать, что в норме в поле зрения микроскопа (большое увеличение) должно быть 3-4 поперечно срезанных железы. Если их меньше – можно диагностировать атрофию. Однако, такой подход при оценке слизистой антрального отдела, особенно при первичном (до лечения) исследовании вызывает определенные трудности. Связано это, прежде всего, с отсутствием четких представлений о нормальном антральном отделе. R. Genta (1996) так и пишет: «Никто не знает, какова здесь плотность желез в норме» [8]. Кроме того, диффузный воспалительный инфильтрат может раздвигать железы, создавая ложное впечатление об уменьшении их числа, так как количество их в поле зрения действительно становится меньше. Динамическое наблюдение (после лечения) помогает отличить истинную атрофию от ложной. В 1997 г. R. Genta предложил считать атрофией необратимую утрату желез желудка с замещением их метаплазированным эпителием или фиброзной тканью. Если эти признаки отсутствуют, но в биоптате на фоне воспаления желез мало, о наличии или отсутствии атрофии можно судить по результатам повторной биопсии и не ранее, чем через 6 мес. после эрадикации Н.р [9].

В настоящей работе мы решили провести анализ характера атрофических изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка у 240 детей с заболеваниями гастродуоденальной области (хроническим гастритом (гастродуоденитом) с эрозиями (84 ребенка) и без эрозий (106 детей), язвенной болезнью (50 больных), ассоциированными с *Helicobacter pylori* (Н.р.), поступивших в периоде обострения в специализированное гастроэнтерологическое отделение детской больницы № 11 (главный врач Аверьянов О.Ю.).

Во время проведения ЭГДС всем детям проводилась прицельная биопсия из антрального отдела желудка. Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине, соответственно обрабатывали, заливали в парафин. Срезы толщиной 3-4 мк для выявления атрофических из-

менений окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, гистохимически выявляли нейтральные мукополисахариды с помощью постановки ШИК-реакции.

Принимая во внимание вышеизложенное, мы в наших исследованиях за выраженность атрофии принимали следующие критерии:

- I степень (незначительно выражена) – наличие очагового склероза базальных отделов слизистой оболочки. Объем железистого эпителия сохранен.
- II степень (умеренно выражена) – диффузный склероз базальных отделов слизистой оболочки с развитием интерстициального (межуточного) склероза собственной пластинки и очаговая атрофия желез. вследствие чего уменьшается объем железистого эпителия.
- III (выраженная) степень атрофии - развитие очагового фиброза на фоне вышеописанных структурных изменений. При этом отмечается значительное уменьшение объема железистого эпителия.

Окончательное суждение о степени выраженности атрофии в сомнительных случаях принимали после проведения повторной биопсии.

В наших исследованиях склероз базальных отделов слизистой оболочки определялся у большинства детей (78,8%) в виде, так называемых, стромальных изменений – гиперплазии ретикулиновых волокон, разрастания гладкомышечных клеток и, реже, эластических волокон. В 68,8% случаев выявлялся склероз собственной пластинки СОЖ. В единичных наблюдениях (у 10 больных) обнаруживали участки очагового фиброза. При атрофическом процессе можно наблюдать и истончение СОЖ, что было зарегистрировано нами более чем у половины наблюдаемых детей. У такого же количества больных выявлялись мелкие, разобщенные железы.

В целом, у наблюдаемых нами детей по данным морфологического исследования СОЖ антрального отдела, проведенного до лечения, атрофический процесс определялся как умеренно выраженный (рис.1).

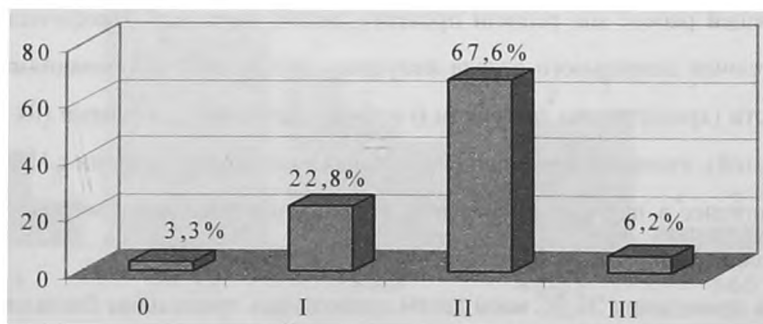


Рисунок 1. Выраженность атрофии СОЖ антрального отдела у наблюдаемых детей по степеням до проведения лечения

При описании атрофического процесса у наблюдаемых нами больных следует указать и на найденные нами усиление пролиферации (у 11.6% детей), апоптоз (в 7.5% случаях), а также участки дисплазии (13.3%), которая характеризовалась скученностью клеток, наличием атипии, гиперхромией ядер, двуядерностью, нарушением дифференцировки эпителия.

Установлено, что Н.р. усиливают пролиферацию эпителиоцитов, при этом выраженность процесса зависит от цитотоксичности штамма хеликобактера. Стимуляция пролиферации обуславливается и выраженностью активности гастрита. Одновременно с этим меняется и апоптоз. Известно несколько путей, по которым Н.р. индуцируют апоптоз: липополисахарид Н.р., аммиак, образующийся при расщеплении мочевины уреазой Н.р. и при лейкоцитарной инфильтрации вырабатываемые лейкоцитами активные метаболиты кислорода и окислы азота - все это хорошо известные причины апоптоза. Однако при инфицировании цитотоксичными CagA+, VacA+ штаммами апоптозный индекс снижается. Сохраняющаяся при этом усиленная пролиферация дает эпителиоцитам с поврежденной ДНК значительно больше шансов выжить [2]. Значения накоплений мутаций в канцерогенезе общеизвестно и считается ключевым.

Как видно из представленных данных, мы наблюдали проявления нарушенного клеточного обновления у небольшого количества детей, однако, начало формирования последнего у детей дало основание Франсису Мегро заявить, что «хеликобактериоз имеет педиатрическое начало и геронтологический конец».

При усилении пролиферации клетки не успевают полностью дифференцироваться и оказываются в тех местах, где обычно располагаются зрелые специализированные эпителиоциты. Результатом этого является неспособность желез к выполнению полноценной функции. Мы оценили степень слизиобразования у детей с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с Н.р. и выявили следующие особенности. Нормальная ШИК – реакция (2-3+) выявлялась лишь в единичных наблюдениях (11 детей). Более чем у половины пациентов регистрировалась диссоциация слизиобразования, когда в покровно-ямочном эпителии СОЖ наблюдалось выраженное снижение степени ШИК-реакции (до 0-1+), а в желудочных железах (железах Штерка) и в ямочном эпителии, напротив, отмечалась интенсивная ШИК-реакция – до (3-4+). Нередкой находкой (у трети детей) было одновременное снижение степени ШИК-реакции и в покровно-ямочном и в железистом эпителии. На частое снижение защитного слизистого барьера при гастродуоденальной патологии, сопровождающееся уменьшением содержания гликопротеидов в желудочной слизи и снижением скорости регенерации эпителия указывают и другие авторы [3,4].

Мы не нашли отличий в выраженности атрофического процесса в зависимости от клинического диагноза. Но с возрастом показатели, характеризующие атрофический процесс заметно увеличивались.

Другим путем развития атрофии является образование на месте специализированных клеток метапластического эпителия. Это качественное нарушение клеточного обновления, главной особенностью которого является изменение программы стволовых клеток. Они начинают создавать качественно другой эпителий.

В наших исследованиях у 20 больных мы обнаружили полную (тонкокишечную) метаплазию. Возможность формирования кишечной метаплазии у детей признается не всеми авторами. По данным других [7], кишечная метаплазия может обнаруживаться у детей, причем с возрастом процент обнаружения ее увеличивается. В наших исследованиях кишечная метаплазия у подростков встречалась в 2 раза чаще, чем у детей до 10 лет. Частота встречаемости кишечной метаплазии в зависимости от клинического диагноза также оказалась различной: у больных язвенной болезнью кишечная метаплазия встречалась в 2 раза чаще, чем у больных хроническим гастритом (гастродуоденитом) с эрозиями и в 3 раза чаще, чем у больных хроническим гастритом без эрозий (рис. 2).

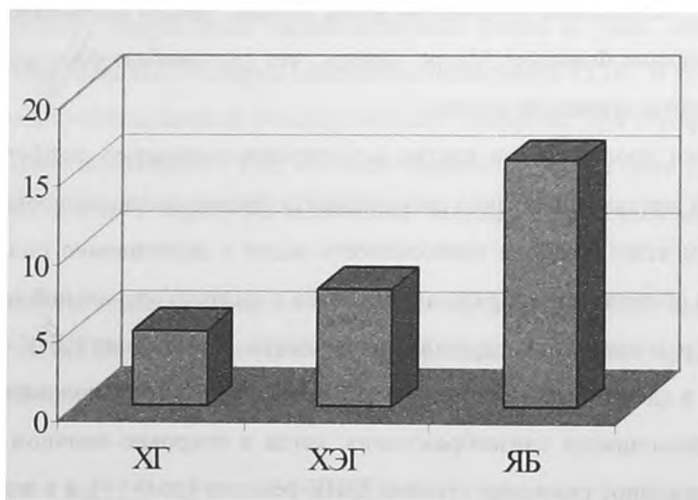


Рисунок 2. Частота встречаемости кишечной метаплазии в зависимости от клинического диагноза

В лечении использовали тройную классическую схему, включающую коллоидный субцитрат висмута (Де-Нол 120 мг 4 раза в день за 30 мин до еды), Амоксициллин (Флемоксин Соллютаб 30 мг/кг массы тела в сутки в 2-3 приема после еды), нифуратель (Макмирор 15 мг/кг 2 раза в день). Де-Нол всегда использовался в качестве базового препарата, поскольку он обладает рядом положительных качеств: имея высокое сродство к молекулам белка, Де-Нол образует в зоне некротизированной ткани защитную пленку, способствуя ранней репа-

рации поврежденной слизистой оболочки. Де-Нол снижает активность пепсина и пепсиногена, обладает выраженным цитопротективным эффектом, усиливает синтез эндогенных простагландинов в слизистой оболочке желудка, стимулирует секрецию бикарбонатов и слизи эпителием желудка, приводит к накоплению эпидермального фактора роста в зоне дефекта, губительно действует не только на вегетативные формы *H. pylori*, но и на покоящиеся, кокковые микроорганизмы. Важным является то, что Де-Нол официально разрешен к применению у детей для лечения заболеваний, ассоциированных с *H. pylori* – гастродуоденитов и язвенной болезни.

Выбор Флемоксина Солютаба обусловлен его высокой концентрацией в желудочном содержимом, уникальной биодоступностью и минимальным действием на нормальную микрофлору кишечника. При непереносимости антибиотиков пенициллинового ряда назначали макролиды (Кларитромицин, Ровамицин, Азитромицин).

В качестве третьего компонента схемы мы с хорошим положительным эффектом применяли Макмирор. В отличие от других производных нитрофурана нифуратель содержит тиозфирную группу (SCH₃), благодаря которой существенно расширяется спектр противомикробного и противопротозойного действия препарата и повышается его эффективность. По мнению ряда авторов, в механизме действия Макмирора имеет место, как прямое бактериостатическое действие, так и возможный иммуномодулирующий эффект, позволяющие достигать заживления эрозий и эрадикации *H. pylori*. Ингибирование синтеза белка в рибосомах на самых ранних этапах трансляции препятствует появлению устойчивых штаммов микроорганизмов и развитию перекрестной резистентности к антибиотикам.

Лечение этими препаратами проводили в течение 7 - 10 дней при дополнительном назначении средств, нормализующих микрофлору кишечника и проведении детоксицирующих мероприятий. Особое место отводили коррекции двигательных нарушений и купированию диспепсических симптомов.

После проведения эрадикационной схемы лечения назначали антациды, обладающие цитопротекторным действием (Фосфалюгель, Маалокс). Лечение дополнялось назначением ангиопротекторов, антиоксидантов и препаратов, уменьшающих выраженность вегетососудистой дисфункции.

Повторное эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с биопсией слизистой оболочки желудка, ее гистологическое и гистохимическое исследование мы проводили в амбулаторных условиях в сроки через 4-6 мес. после выписки из стационара.

Характеристика атрофического процесса слизистой оболочки антрального отдела желудка в динамике до и после лечения представлена в таблице 1.

Как видно из представленных в таблице данных, в динамике после лечения отмечается четкая тенденция к снижению выраженности атрофического процесса, что подтверждает

мнение ведущих морфологов о так называемой «ложной» атрофии. Кроме того, по мнению Л.И. Аруина, для развития выраженной истинной атрофии при заболеваниях, ассоциированных с Н.р. должно пройти достаточно длительное время (несколько лет или десятилетий) [1].

Таблица 1

Показатели, характеризующие атрофический процесс в слизистой оболочке антрального отдела желудка до и после лечения

Морфологический показатель	До лечения n=240		После лечения N=220	
	Абс.	%	Абс.	%
Степень атрофии: Отсутствует	7	2,9	21	9,5
Незначительно выражена	55	22,9	113	51,4
Умеренно выражена	163	67,9	83	37,7
Выражена	15	6,3	3	1,4
Склероз базальных отделов СОЖ	189	78,8	142	64,5
Склероз собственной пластинки СОЖ	165	68,8	130	59,1
Участки фиброза	10	4,2	5	2,27
Железы мелкие разобщенные	144	60,0	11	5,0
Истончение слизистой	127	59,2	28	12,7
Пролиферативные изменения	28	11,7	12	5,5
Апоптоз	18	7,5	1	0,5
Дисплазия	32	13,3	3	1,4
Тонкокишечная метаплазия	20	8,3	1	0,5

Представления, касающиеся обратного развития кишечной метаплазии и восстановления СОЖ после уничтожения Н.р. противоречивы. Они колеблются от полного отрицания такой возможности, до полного признания. В наших исследованиях после лечения мы обнаружили сохранившуюся кишечную метаплазию только у 1 больного. Поскольку кишечная метаплазия - процесс очаговый, то гистологический метод исследования биоптатов имеет существенные недостатки для суждения о полном исчезновении этих изменений. Однако такое значительное снижение выявления кишечной метаплазии в динамике все же можно считать объективным. Эти данные могут быть подтверждены исследованиями Н.Б. Ковалевой.

С.Ю. Медведевой и В.Б. Герасимовым (2002) по обратному развитию кишечной метаплазии, полученному на основании проведения хромофиброгастроскопии [5].

Мы отметили у большинства больных восстановление слизеобразования после проведенной терапии. Интенсивность ШИК-реакции соответствовала норме (2-3+) у 75% детей.

Таким образом, у детей с заболеваниями гастродуоденальной области, ассоциированных с Н.р., судить о выраженности атрофического процесса целесообразно в динамике, после проведенной терапии. Истинная атрофия у детей с данной патологией имеет в основном легкий или умеренно выраженный характер и связана, в первую очередь, со стромальными изменениями. Для улучшения процессов клеточного обновления необходимо использование препаратов антиоксидантов и ангиопротекторов в пролонгированной реабилитационной терапии.

Литература

1. Аруин Л.И., Григорьев Н.Я., Исаков В.А. Хронический гастрит.- Амстердам, 1993.- 362с.
2. Аруин Л.И. Апоптоз в механизме поражений желудка, обусловленных влиянием *Helicobacter pylori*.//РЖГГК.-1999.-Т.6-№8.-С.26-29
3. Гроздова Т.Д. Особенности слизеобразования при развитии гастродуоденитов у детей.//РЖГГК.-1996.-Т.6-№4.-С.30
4. Дудникова Э.В. Защитный слизистый барьер при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей.//РЖГГК.-1996.-Т.6-№4.-С.35
5. Ковалева Н.Б., Гулина Е.К., Герасимов В.Б., Медведева С.Ю., и др. Возможности антихеликобактерной терапии в лечении воспалительных и эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны, а также профилактика опухолевых изменений в желудке.//Педиатрия.-2002.-№2.-С.55-59
6. Мелькова З.М., Огородникова И.Н., Муталов А.Г. и др. Возрастная эволюция морфологии гастрита у детей с *Helicobacter pylori* инфекцией.//Материалы 8-й тематической сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*.-Уфа, 1999.-С.27-28
7. Новикова А.В., Шершевская А.Я. Некоторые этиопатогенетические особенности хронического гастродуоденита у детей и подростков.// Педиатрия.-1996.-№2.-С.48-50
8. Genta R. Recognizing atrophy.-Am. J. Surg. Pathol.-1996; 20 (Suppl.1):23-8
9. Genta R. H. Pylori, inflammation, mucosal damage, and apoptosis.- Gastroenterology.-1997; 113 (Suppl): p.51-55