

# КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДВЕНАДАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПРИ ГАСТРОДУОДЕНИТЕ В КАТАМНЕСТИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ

УДК 616.33/34—002—018.25—074

Поступила 11.05.2010 г.



**Н.Б. Плетнева**, к.м.н., старший научный сотрудник;

**Н.Ю. Широкова**, к.б.н., старший научный сотрудник лабораторно-диагностического отдела

Нижегородский НИИ детской гастроэнтерологии Минздравсоцразвития РФ, Н. Новгород

**Цель исследования** — определить прогностические критерии течения хронического гастродуоденита у пациентов молодого возраста на основе анализа дисрегенераторного процесса в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у тех же больных в школьном возрасте.

**Материалы и методы.** Обследовано 24 пациента хроническим гастродуоденитом в стадии обострения в возрасте 7–14 лет. Через 18–20 лет амбулаторно обследовано 20 больных из этой группы.

**Результаты.** Выявленные параллели морфологических изменений в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у одних и тех же пациентов в детстве и молодом возрасте позволяют сделать вывод, что наличие рецидивирующего диффузного воспалительного процесса, характеризующего тяжелое течение дуоденита в школьном возрасте, вызывает стойкие структурные изменения. Уменьшение длины контура ворсинок, снижение объемной доли крипт, морфометрическое подтверждение мономорфности эпителиального пласта и клеточного состава собственной пластинки с учетом лейомиоцитов в градиенте «ворсинка–крипта» являются информативным комплексом критериев, который позволяет утверждать объективно об атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

**Ключевые слова:** хроническое воспаление, двенадцатиперстная кишка, гастродуоденит.

## English

## The assessment criteria of morphological changes of duodenal mucosa in gastroduodenitis in follow-up

**N.B. Pletnyova**, PhD, Senior Research Worker;

**N.Y. Shirokova**, PhD, Senior Research Worker, the Laboratory and Diagnostic Department

Nizhny Novgorod SRI of Children Gastroenterology of the RF Ministry of Public Health and Social Development, Nizhny Novgorod

**The aim of the investigation** is to determine prognostic criteria of the course of chronic gastroduodenitis in young patients based on the analysis of dysregenerative process in duodenal mucosa in the same patients at school age.

**Materials and Methods.** There were examined 24 patients with chronic gastroduodenitis (CGD) in exacerbation, aged 7–14 years. And 18–20 years later 20 patients of the same group were examined outpatiently.

**Results.** The revealed parallels of morphological changes in duodenal mucosa in the same patients in childhood and in adults suggest that the presence of recurrent diffuse inflammatory process characterizing severe duodenitis at school age causes persistent structural changes. The shortening of villi contours, the decrease of crypts volume, and morphometrical confirmation of the monomorphic character of epithelial layer and cellular spectrum of lamina propria taking into account leiomyocytes in the gradient "villus-crypt" are informative criteria complex that allows suggesting duodenal mucosa atrophy.

**Key words:** chronic inflammation, deodenum, gastroduodenitis.

Среди сочетанных расстройств органов пищеварения у детей существенное место занимают морфологические нарушения двенадцатиперстной кишки (ДПК) при гастродуодените. Известно, что ДПК занимает

центральное место в гепатопанкреатодуоденальной системе, имеет многостороннее влияние на функционально сопряженные с ней органы, и структурные изменения ее оказывают существенное воздействие

Для контактов: Широкова Наталья Юрьевна, тел. раб. 8(831)436-93-39, тел. моб. +7 903-043-33-42.

на течение хронического гастродуоденита (ХГД). При рассмотрении эволюции ХДГ у больных молодого возраста (20–40 лет) установлено, что воспалительные и другие изменения слизистой оболочки (СО) углубляются до атрофического процесса по мере удлинения сроков заболевания [1]. Изучение морфофункциональных особенностей СО ДПК в динамике у одних и тех же больных в школьном и молодом возрасте позволит выявить прогностические критерии течения заболевания, разработать курс более эффективного лечения и программу профилактических мероприятий.

**Цель исследования** — определить прогностические критерии течения хронического гастродуоденита у пациентов молодого возраста на основе анализа дисрегенераторного процесса в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у тех же больных в школьном возрасте.

**Материалы и методы.** Работа выполнена на базе клиник и лабораторно-диагностического отдела Нижегородского НИИ детской гастроэнтерологии Минздравсоцразвития. В ее основу положены клинко-инструментальные исследования 24 больных ХГД в стадии обострения (1-я группа) в возрасте 7–14 лет. 20 пациентам было проведено амбулаторное обследование повторно. Все пациенты также обследованы амбулаторно в возрасте 28–32 лет (2-я группа — молодой возраст).

Диагноз основного заболевания устанавливали на основании клинической симптоматики и эндоскопического исследования пищевода, желудка, ДПК с прицельной биопсией СО ДПК.

Биопсийный материал СО ДПК был изучен согласно протоколу диагностического алгоритма гастроэнтерологического больного. Общее количество исследованных биоптатов — 102. Для морфометрического анализа использовались серийные парафиновые срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, толщиной 5 мкм; полуколичественным методом изучались препараты, окрашенные альциановым синим и реактивом Шиффа. Для выявления аргирофильного каркаса применяли реакцию серебрения по модифицированной методике Н.А. Юриной [1975]. Состояние регенерации СО ДПК с позиций восстановления гистоархитектоники оценивалось комплексно с включением количественного содержания лейомиоцитов в градиенте «ворсинка-крипта» [2].

При постановке основного диагноза использовали рабочую классификацию ХГД у детей А.В. Мазурина и соавт. (1984) с учетом хьюстонской модификации (1996) раздела «Сиднейской системы» (1990) [3], а также рекомендаций по гистологической классификации

дуоденита: хронический поверхностный, диффузный, атрофический [1].

При статистической обработке результатов для оценки статистической значимости цифровых данных использовали критерий Стьюдента.

**Результаты.** Клиническая картина ХГД как у детей, так и у лиц молодого возраста характеризовалась болевым и диспептическими синдромами. В 1-й группе болевой синдром отмечен у всех детей, у 69% боли имели приступообразный тощаковый характер и только в 10% случаев возникали после физической нагрузки, с локализацией преимущественно в пилородуоденальной зоне и эпигастрии (соответственно 60 и 10%), из диспептических расстройств преобладала изжога — 30%, запоры определялись у 43% пациентов. Во 2-й группе болевой синдром был постоянным, хотя и слабо выраженным, не имел четкой локализации, из диспептических расстройств отмечался неустойчивый стул — у 52%, отрыжка съеденной пищей — у 24%, тошнота — у 38% обследованных.

При анализе данных эндоскопии СО ДПК у детей преобладали изменения в виде выраженной эритемы — 52%, гиперплазии — 28%, эрозий — 16%, очаговой атрофии — 15%, тогда как у пациентов молодого возраста ведущим признаком была атрофия слизистой оболочки — 70%.

Установлено, что у 70% школьников в СО ДПК определялся диффузный дуоденит с разной степенью выраженности атрофии ворсинок, у 15% — поверхностный воспалительный процесс, у 15% — очаговая атрофия СО. Углубление структурных изменений в ДПК проявлялось увеличением доли атрофического дуоденита — до 80% у лиц молодого возраста, а у 20% определялся диффузный воспалительный процесс.

Использование оригинального методического приема стереометрических исследований [4] позволило объективно оценить уровень атрофии в СО ДПК по длине контура ворсинок и объемной доле криптального эпителия (см. таблицу). В обеих возрастных группах выявлено снижение объемной доли крипт ( $p=0,001$ ) и длины контура ворсинок ( $p=0,001$ ), что свидетельствует об уменьшении площади поверхности ворсинок, являющихся зоной всасывания.

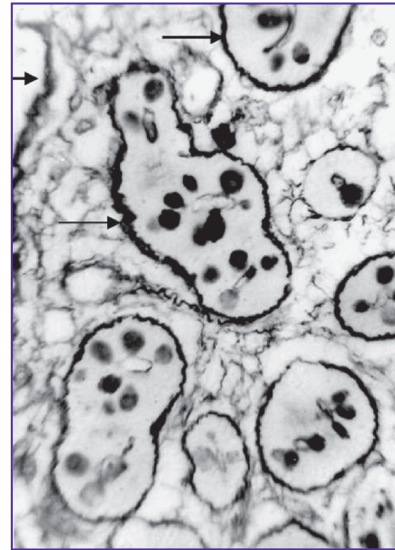
Снижение объемной доли крипт является свидетельством уменьшения зоны регенерации СО ДПК. На этом фоне определяется снижение числа бокаловидных клеток и апикально-зернистых клеток у больных молодого возраста ( $p=0,01$ ,  $p=0,001$ ). По нашим данным, количественное уменьшение специализированных клеток эпителия — бокаловидных и клеток Панета, выраба-

**Морфометрические показатели слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (M±σ)**

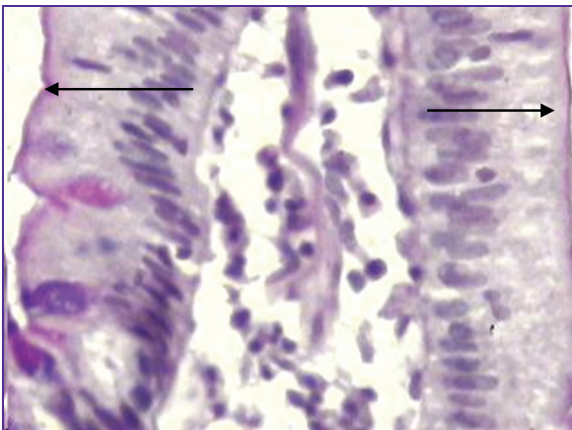
Группа	Длина контура ворсинок, мм/мм <sup>2</sup>	Объемная доля крипт, %	Объемная доля лейомиоцитов, %	Бокаловидные клетки, %		Количество апикально-зернистых клеток на 1 крипту
				в эпителии ворсинок	в эпителии крипт	
1-я, дети (n=20)	26,0±6,7	58,9±14,3	2,99±3,50	9,6±4,4	12,2±6,2	2,0±0,9
2-я, молодой возраст (n=20)	16,0±8,0	29,0±19,2	1,1±0,4	4,5±3,6	5,6±8,9	1,4±0,4
p	0,001	0,001	0,032	0,003	0,001	0,001

тывающих лизоцим, свидетельствует о гипопродукции слизи, изменении ее качественных свойств с падением уровня лизоцима и других веществ с бактерицидной активностью, что в совокупности с показателями тканевого уровня обуславливает низкие защитные свойства СО ДПК (рис. 1).

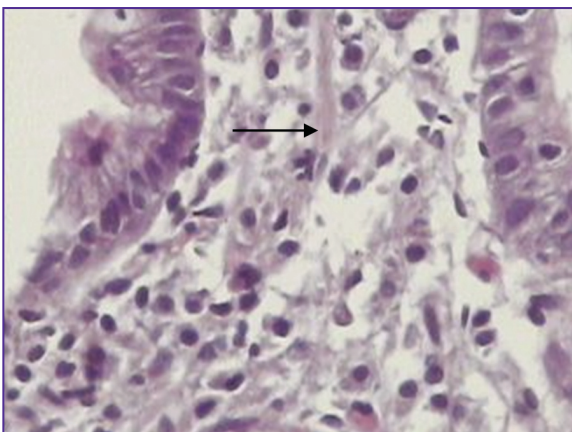
В детском возрасте в собственной пластинке СО всегда отмечаются высокая степень лимфоплазмочитарной инфильтрации (соответственно  $15\ 870 \pm 686$  против  $6265 \pm 523$  на  $1\ \text{мм}^2$  в неизменной СО,  $p=0,042$ ) и преобладание при этом клеток инфильтрата над клетками стромы более чем в 2,5 раза, что способствует потере структурного взаимодействия резидентных клеток. Характерно, что в регенераторной зоне ворсинок определяется минимальная объемная доля гладкой мышечной ткани, которая в 2,8 раза меньше по сравнению с неизменной СО. В собственной пластинке регенераторной зоны ворсинок при диффузном дуодените располагаются лишь единичные лейомиоциты, что маркируется в гистологических и гистохимических срезах (рис. 2). Важным структурным критерием является накопление дефинитивных образований — рети-



**Рис. 3.** Накопление ретикулярных фибрилл в базальной мембране эпителия основания ворсинок и крипт (помечено стрелками). Импрегнация азотнокислым серебром по Н.А. Юриной. Об.  $\times 7$ , ок.  $\times 40$



**Рис. 1.** Сниженное число бокаловидных клеток в средней трети ворсинок, ШИК-позитивная кайма едва выражена (помечено стрелками). Окраска альциановым синим и реактивом Шиффа. Об.  $\times 10$ , ок.  $\times 40$



**Рис. 2.** Отсутствие гладких мышечных клеток в регенераторной зоне ворсинок (единичный лейомиоцит помечен стрелкой). Окраска гематоксилином-эозином. Об.  $\times 10$ , ок.  $\times 40$

кулярных фибрилл в базальной мембране ворсинок и крипт, являющихся маркером гиперпродукции интерстициальных коллагенов (рис. 3).

Таким образом, у детей с ХГД в СО ДПК отмечаются высокая степень лимфоплазмочитарной инфильтрации в собственной пластинке, уменьшение объемной плотности крипт, сокращение длины контура ворсинок с параллельным отсутствием клеток гладкой мышечной ткани в регенераторной зоне ворсинок, что является прогнозом стойкого нарушения архитектоники СО ДПК с субатрофией и атрофией ворсинок.

Подобная морфологическая картина усугубляется в молодом возрасте: в собственной пластинке СО отмечается преобладание клеток фибробластического ряда и формирование очагов фиброза, что у 90% пациентов обусловлено атрофией СО.

Сопоставление параметров, определяющих исходный уровень состояния СО и через длительный период наблюдения, позволило выявить прогностически неблагоприятные критерии течения воспалительного процесса в ДПК у детей, способствующие развитию атрофических изменений в молодом возрасте. Полученные показатели нарушенной гистоархитектоники и дисрегуляции СО ДПК позволяют оценить направленность патологического процесса в гастродуоденальной СО, предупредить прогрессирование структурных изменений и провести коррекцию патогенетического лечения.

**Обсуждение.** В работе Л.И. Аруина [3] на основе анализа течения дуоденитов у взрослых пациентов подчеркивается, что диагностика заболевания возможна только после морфологического исследования. Профилактическое гистологическое исследование позволяет не только объективизировать диагноз, но и проанализировать те изменения, которые расцениваются как новые структурные признаки, являющиеся результатом стойкого нарушения эпителиально-соединительнотканых взаимодействий в многокомпонентной системе СО при



воспалении [5]. Необходимо подчеркнуть, что гистологический диагноз диффузного дуоденита поставлен уже в школьном возрасте с дополнительной морфометрической верификацией показателей гистоархитектоники и эпителиального пласта СО. Естественно, что в клинико-морфологическом диагнозе не выставляются выявленные критерии структурных изменений в СО ДПК, в частности: снижение длины контура ворсинок и объемной доли крипт, высокое процентное содержание мономорфного эпителия, уменьшенное количество лейомиоцитов. Но все эти показатели стойкого и вместе с тем продолжающегося нарушения в системе ткани органного уровня могут рассматриваться и в качестве прогностических критериев, а не только манифестации истощения компенсаторных резервов СО в динамике хронического воспаления, как это утверждает А.В. Кононов [1]. В отличие от данных R. Whitehead [6], который при рассмотрении ХГД говорит об удлинении крипт при I–II степени тяжести, а при III степени дается единственный дополнительный критерий — укорочение ворсинок, в нашем исследовании представлены объективные показатели с цифровым воплощением. Сопоставление длины контура ворсинок и совокупное определение клеток собственной пластинки с учетом гладкой мышечной ткани являются тем комплексным критерием, который позволяет объективно утверждать об атрофическом процессе. Высокая клеточная плотность инфильтрата, уменьшенное содержание лейомиоцитов, которые также воспроизводят компоненты экстрацеллюлярного матрикса, приводят к потере собственной пластинкой ее структурообразовательной роли в регенерации ворсинок в целом. Параллельно нарушается баланс между пролиферативными процессами и дифференцировкой клеток эпителия, проявляющийся мономорфностью эпителиального пласта, что, по-видимому, обусловлено и усиленной аргирофилией базальной мембраны эпителия ворсинок и крипт.

По данным авторов работы [7], из-за выраженности клеточной плотности инфильтрата собственной пластинки ворсинок с преобладанием в ней воспалительного компонента происходит накопление токсинов, повреждающих микроворсинки и цитоскелет энтероцитов. В результате снижается содержание слизи в покровном эпителии, происходит ослабление межклеточных контактов. Это приводит не только к снижению защитных свойств эпителиального пласта, но и к нарушению дифференцировки, которое подтверждается данными проведенного исследования: определяется вдвое сниженное содержание клеток Панета и бокаловидных клеток — тех специализированных эпителиоцитов, которые также вырабатывают сиало- и фукогликопротеины. Нарушение слизиобразования с изменением качественного состава углеродсодержащих биополимеров является начальным этапом в повреждении слизистой оболочки у больных с патологией гастродуоденальной зоны [8]. Уточнение клинико-морфологического варианта дуоденита уже при первой госпитализации оказывается важной необходимостью в детской гастроэнтерологии. Проведенный анализ показал, что для рецидивирующего варианта заболевания наиболее высоким прогностическим значением обладают мор-

фологические признаки. Сниженная функция эпителиального пласта, уменьшение длины контура ворсинок, позволяющие оценить площадь поверхности ворсинок, с которой происходит всасывание, выраженная клеточная плотность инфильтрата с преобладанием в ней клеток инфильтрата над клетками стромы, уменьшение объемной доли лейомиоцитов являются информативным набором нарушений на тканевом уровне.

**Заключение.** Выявленные параллели морфологических изменений в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у одних и тех же пациентов в детстве и молодом возрасте позволяют сделать вывод, что наличие рецидивирующего диффузного воспалительного процесса, характеризующего тяжелое течение гастродуоденита в школьном возрасте, вызывает стойкие структурные изменения. Уменьшение длины контура ворсинок, снижение объемной доли крипт, морфометрическое подтверждение мономорфности эпителиального пласта и клеточного состава собственной пластинки с учетом лейомиоцитов в градиенте «ворсинка–крипта» являются информативным комплексом критериев, который позволяет утверждать объективно об атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

## References

1. Kononov A.V. Kletochnoe obnovenie i mestnyy immunitet v dinamike khronicheskogo vospaleniya. V kn.: *Mestnyy immunitet i regeneratsiya slizistykh obolochek* [Cell renewal and local immunity in the course of chronic inflammation. In: Local immunity and mucosa regeneration]. Pod red. V.V. Semchenko [V.V. Semchenko (editor)]. Omsk: Izd-vo Tsentr klinicheskoy patologii; 1993; p. 178–191.
2. Potekhin P.P., Pletneva N.B., Shirokova N.Yu., Sokolova I.L., Kuznetsova T.A., Galova E.A. *Sposob opredeleniya sostoyaniya regeneratsii slizistoy obolochki tonkoy kishki* [The way of determination of intestinal mucosa regeneration condition]. Patent RF №2267999, 2006.
3. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Tonkaya kishka. Funktsional'naya morfologiya. V kn.: *Morfologicheskaya diagnostika bolezney zheludka i kishchnika* [Small intestine. Functional morphology. In: Morphological diagnosis of gastric and intestinal diseases]. Moscow: Izd-vo «Triada Kh»; 1998; p. 301–312.
4. Pletneva N.B. *Kliniko-morfofunktsional'nye osobennosti dvenadtsatiperstnoy kishki i lechenie khronicheskikh gastroduodenitov u detey shkol'nogo vozrasta*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Clinical and morphofunctional characteristics of duodenum and the treatment of chronic gastroduodenites in school-aged children. Abstract of Dissertation for the degree of Candidate of Medical Science]. Kazan; 1988.
5. Potekhin P.P., Paukov V.S. *Arh Patol* 1997; 2: 68–81.
6. Whitehead R. *Mucosal biopsy of the gastrointestinal tract*. Philadelphia: Saunders; 1990; 455 p.
7. Shousha S., Parkins R.A., Bull T.B. Chronic duodenitis with gastric metaplasia: electron microscopic study including comparison with normal. *Histopathology* 1983; 7: 873–885.
8. Kil'diyarova R.R., Bazhenov E.L. *Ross Pediatr Z* 2000; 2: 15–18.