

Механізми формування патології гастродуоденальної зони при хронічній вогнищевій інфекції носо- і ротоглотки

М.І. БОРИСЕНКО, д. мед. н., доцент; Ю.Б. ЧАЙКОВСЬКИЙ, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., професор

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

Резюме

Механизмы формирования патологии гастродуоденальной зоны при хронической очаговой инфекции носо- и ротоглотки

М.И. Борисенко, Ю.Б. Чайковский

Статья посвящена вопросу связи роли хронической очаговой инфекции носо- и ротоглотки в развитии патологического процесса в гастродуоденальной зоне. Приведены результаты совместного экспериментального и клинического исследования по моделированию очага инфекции в области лимфо-эпителиального кольца глотки, а также путем проведения сенсibilизации животных с целью изучения в эксперименте этиопатогенетической роли хронической очаговой инфекции носо- и ротоглотки стафилококковой и стрептококковой этиологии в развитии патологического процесса в гастродуоденальной зоне. Результаты клинического исследования свидетельствуют о том, что хроническая очаговая стафилококковая инфекция носо- и ротоглотки является этиологическим фактором развития патологического процесса в гастродуоденальной зоне у детей, при этом иммунологические механизмы играют основную роль в формировании данного патологического процесса. Таким образом, разработанная авторами модель хронического гастродуоденита дает возможность изучать патогенез данной патологии и совершенствовать методы ее профилактики и лечения.

Ключевые слова: гастродуоденальная патология, носоглотка, ротоглотка, стафилококковая инфекция, стрептококковая инфекция, дети

Summary

Mechanisms of the Gastroduodenal Pathology Formation Due to Nasal and Oropharyngeal Chronic Focal Infection

M. Borisenko, Yu. Tchaikovsky

The article focuses on the role of chronic focal infection nasopharynx and oropharynx in the development of the pathological process in the gastroduodenal area. The results were presented of a joint experimental and clinical research on modeling the source of infection in the lymph-epithelial ring throat and through sensitization of animals in order to study in experiment the etiopathogenic role of chronic infection of nasopharynx and oropharynx, staphylococcal and streptococcal etiology in the development of the pathological process in the gastroduodenal zone.

Results of clinical studies indicate that chronic focal staphylococcal infection in the nasal and oropharynx is an etiological factor in the development of the pathological process in the gastroduodenal area for children, and the immunological mechanisms play a major role in the formation of the pathological process. Thus, the authors developed a model of chronic gastroduodenitis and it gives a possibility to study the pathogenesis of this disease and to improve methods of prevention and treatment.

Key words: gastroduodenal pathology, nasopharynx, oropharynx, staphylococcal infection, streptococcal infection, children

В кінці минулого століття відбулася суттєва інтенсифікація досліджень різних аспектів хронічних захворювань органів травлення, які часто зустрічаються у дітей та дорослих. У структурі патології органів травлення значну питому вагу мають захворювання гастродуоденальної зони. Зберігається тенденція до їхнього зростання. Хронічні захворювання шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих часто беруть свої витоки у дитячому віці [1, 2]. У дітей також часто спостерігається хронічна вогнищева інфекція носо- і ротоглотки [7, 8]. Дані літератури свідчать про те, що питання щодо ролі хронічної вогнищевої інфекції носо- і ротоглотки у розвитку патологічного процесу в гастродуоденальній зоні залишається відкритим.

Вивчення цієї проблеми є актуальним як для розробки ефективної первинної профілактики хронічних захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки, так і для розробки нових підходів до їх лікування.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження включало експериментальну та клінічну частини. Експерименти проводено на 56 кроликах породи шиншила масою 2–3 кг та 170 безпородних мурчаків масою 150–210 г.

У кроликів вогнище інфекції моделювали шляхом повторних втирань у лимфо-епітеліальне кільце глотки добової культури золотистого стафілокока (перша серія) і у 12 – гемолітичного стрептокока (друга серія), яка містила в 1 мл фізіологічного розчину 1 млн мікробних тіл, чотирма циклами з проміжками 5, 2,5 і 1 місяць. Первинне інфікування проводили 7 разів з інтервалом 3–4 дні, а підзараження – 5–6 разів з інтервалом 2–3 дні. Золотистий стафілокок та гемолітичний стрептокок виділяли з мигдаликів дітей з хронічним гастродуоденітом. У мурчаків була відтворена модель

хронічного алергічного бронхопневмоніту з використанням стафілококового антигена, який готувався із добової культури золотистого стафілокока (виконано разом з д. мед. н. Куюн Л.О.). Сенсibilізація тварин проходила в 2 етапи. На першому етапі (імунізація) п'ятиразово підшкірно вводили по 0,3–0,4 мл стафілококового антигену у концентрації 10–12 мг/л. На другому етапі (інгаляція) через 3–4 тижні після імунізації проводили багаторазовий аерозольний вплив стафілококовим антигеном 1 раз на тиждень (всього 10–12 інгаляцій).

Шматочки стінки шлунка, дванадцятипалої кишки, селезінки, підщелепних лімфатичних вузлів фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну у рідині Ліллі. Матеріал заливали в парафін, серійні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозинном, пікрофуксином за ван Гізоном, метиловим зеленим-піроніном за Браше. Для електронної мікроскопії шматочки слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки фіксували в 1% розчині чотириокису осмію, зневоднювали та заливали в аралдит. Вивчення і фотографування зрізів проводили за допомогою електронного мікроскопа EBM-100Л.

Клінічне обстеження хворих було комплексним і включало клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження. Під нашим спостереженням перебувало 739 дітей (330 хлопчиків і 409 дівчаток) з патологією гастроудоденальної зони віком від 7 до 14 років: у 491 дитини діагностовано хронічний гастроудоденіт (ХГД), у 152 – функціональні розлади гастроудоденальної зони (ФРГДЗ), у 62 – хронічний гастрит (ХГ), у 34 – хронічний дуоденіт (ХД). Контрольну групу становили 46 дітей з хронічним тонзилітом, але без патології з боку органів травлення, і 65 здорових дітей віком від 7 до 15 років.

Етіологія хронічної вогнищевої інфекції з'ясовувалася шляхом повторного бактеріологічного обстеження вмісту лакун мигдаликів, матеріалу зі слизової оболонки носа. Для підтвердження ролі стафілококової та стрептококової інфекції в етіології хронічної вогнищевої інфекції носоглотки проводили імунологічне обстеження хворих. У 43 обстежених дітей проведено гастроудоденофіброскопію з прицільною біопсією слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки з подальшим гістологічним (34) та електронномікроскопічним (9) дослідженням біоптатів.

Результати та їх обговорення

Аналіз медико-біологічних факторів показав, що у дітей з ФРГДЗ, ХД, ХГ та ХГД зустрічалися такі фактори ризику, як перенесені інфекційні захворювання (76,64%, 76,47%, 83,07% і 76,1% відповідно), часті ГРВІ (66,96%, 85,29%, 72,58% та 57,28% відповідно), які були майже в усіх хворих до 5–6-річного віку, хронічна вогнищева інфекція верхніх дихальних шляхів. Причому, хронічна вогнищева інфекція верхніх дихальних шляхів частіше виявлялася у хворих на ХД, ФГДЗ та ХГД (відповідно 91,18%, 89,44%, 75,51%) і рідше – у дітей з ХГ (54,84%). Найчастіше у хворих діагностували хронічний тонзиліт (відповідно 91,18%, 85,5%, 64,76% та 50%). Також у хворих зустрічалися хронічний фарингіт (2,94%, 2,63%, 3,67%, 1,61%), хронічний риніт (2,94%, 1,32%, 3,87%, 8,06%), хронічний гайморит (5,88%, 1,32%, 3,26%, 6,45%). У 90% дітей з хронічними захворюваннями гастроудоденальної зони із мигдаликів і слизової оболонки носа виділено

патогенну флору: золотистий стафілокок у 80% хворих, причому у 17% – в асоціації зі стрептококом і у 8% – в асоціації з іншою мікрофлорою (кишкова паличка, клебсієла, сарцина).

У 98,97% хворих виявлено підвищення рівня титрів стафілококового антиальфатоксину в крові від 1 до 5 АО/мл, позитивні внутрішньошкірні проби з алергеном гемолітичного стафілокока – 99,0%. Показник бластної трансформації на алерген гемолітичного стафілокока був у 2–3 рази вище від норми. Позитивні внутрішньошкірні проби з алергеном гемолітичного стрептокока були позитивними у 13,28% обстежених хворих. Показник антистрептолізину був підвищеним у 16,67% дітей.

Майже у всіх обстежених дітей з хронічними захворюваннями гастроудоденальної зони виявлена сенсibilізація організму до алергену гемолітичного стафілокока, а також підвищення рівня стафілококового антиальфатоксину в крові.

Перебіг ХГД, ХД та ХГ у більшості дітей (відповідно 71,5%, 73,53%, 64,71%) мав рецидивуючий характер із сезонними загостреннями в осінньо-весняний період. Сезонність перебігу ФРГДЗ спостерігалася у 22,36% хворих. У половини хворих загострення захворювань наставало після активізації хронічного вогнища інфекції або після перенесеної гострої респіраторної інфекції.

Одержано дані про те, що хронічна вогнищева інфекція носоглотки впливає на стан секреторної функції шлунка. Причому характер її впливу на секреторну функцію шлунка змінюється залежно від прогресування патологічного процесу в носоглотці і гастроудоденальній зоні. Секреторна функція шлунка була підвищеною у 51,70%, нормальною – у 24,53%, зниженою – у 23,77% хворих на ХГД. Підвищена секреторна функція шлунка частіше виявлялася у хворих на ХГД з хронічною вогнищевою інфекцією носоглотки, а знижена – у хворих без хронічної вогнищевої інфекції (відповідно 53,18% і 46,34%; 36,58% і 19,61% дітей).

За даними ендоскопічного та морфологічного дослідження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки хворих домінуюче місце в патології гастроудоденальної зони посідали поверхневий гастрит та поверхневий дуоденіт. У дітей з ХГД ерозивний гастрит спостерігався лише у хворих з хронічною вогнищевою інфекцією носоглотки (4,96%) з тривалістю захворювання понад 2 роки. У хворих без хронічної вогнищевої інфекції дуоденогастральний рефлюкс зустрічався в 1,67 рази частіше, ніж у хворих з хронічною вогнищевою інфекцією носоглотки (відповідно 23,9% і 14,41% дітей).

Гістологічне та морфометричне дослідження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки хворих з хронічним поверхневим гастроудоденітом виявило, поряд з дистрофічними змінами епітеліоцитів, достовірне зростання питомої ваги міжепітеліальних лімфоцитів та лімфоцитів у власній пластинці, наявність у власній пластинці слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки набряку, повнокрів'я, лімфогістіоцитарних інфільтратів (рис. 1). Серед клітин інфільтрату також зустрічалися плазмоцити, нейтрофіли та еозинофіли гранулоцити, тканинні базофіли.

Електронномікроскопічне дослідження свідчить про те, що в слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки спостерігалися зміни ультраструктури як при ХГД, так і при ХД та ХГ. Більшою мірою ці зміни стосувалися мікросудин та імунокомпетентних клітин (рис. 2.) меншою мірою – епітелію.

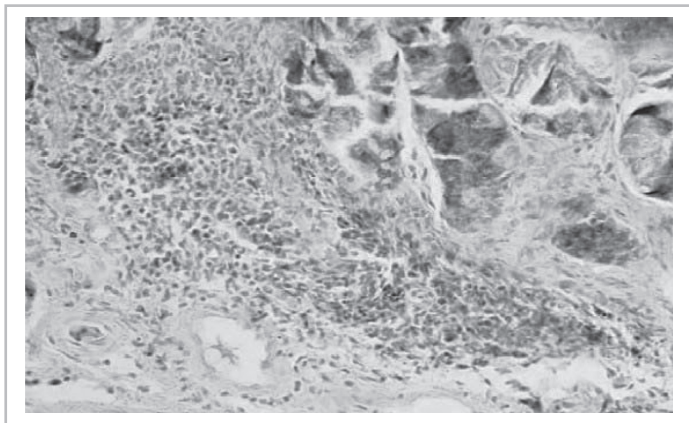


Рис. 1. Хронічний гастродуоденіт: повнокрів'я, периваскулярний набряк, лімфогістіоцитарна інфільтрація власної пластинки СОШ. Слизова оболонка шлунка хворої дитини А. Гематоксилін та еозин. Об.20, ок.10

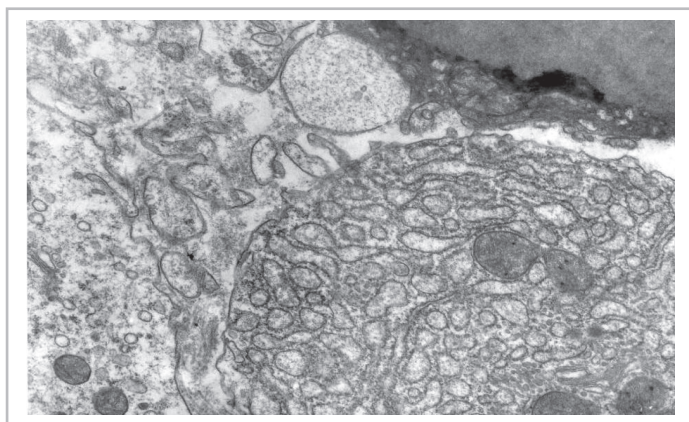


Рис. 2. Хронічний гастродуоденіт: інтенсивно функціонуюча плазматична клітина у власній пластинці СОШ. Слизова оболонка шлунка хворої дитини М. x 17000

Результати власних досліджень свідчать про те, що у дітей з хронічним запальним процесом слизової оболонки гастродуоденальної зони мають місце значні порушення імунітету та неспецифічних факторів захисту. Порушення в клітинній ланці імунітету в дітей з ХГД у фазі загострення проявляються зниженням вмісту Т-хелперів, Т-супресорів, тенденцією до зростання кількості активованих лімфоцитів, співвідношення регуляторних субпопуляцій змінюється за рахунок зниження Т-хелперів. В гуморальній ланці системного імунітету встановлено зростання кількості В-лімфоцитів, В-бластів, зниження рівня IgA і зростання вмісту IgM, підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). На стан гуморальної ланки імунітету мають вплив хронічна вогнищева інфекція та бактеріальна флора носо- і ротоглотки. Функціональна активність нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові дітей з хронічним гастродуоденітом в фазі загострення характеризується зниженням фагоцитарної активності і зростанням поглинальної функції фагоцитуючих клітин та активності кисневозалежного метаболізму. Виразеність дисоціації функціонального стану нейтрофільних гранулоцитів залежить від виду бактеріальної флори носо- і ротоглотки. Встановлено, що при ХГД в фазі загострення спосте-

рігається зростання активності окисно-відновних та гідролітичних процесів, активізація енергетичного обміну у лімфоцитах та окисно-відновних процесів у нейтрофілах периферичної крові хворих, зниження бактерицидних властивостей нейтрофілів [3, 4].

Результати клінічних досліджень зумовили вивчення в експерименті етіопатогенетичної ролі хронічного вогнища інфекції носо- і ротоглотки стафілококової і стрептококової етіології у розвитку патологічного процесу в гастродуоденальній зоні.

Перед початком експерименту внутрішньошкірні проби зі шкірною дозою алергену гемолітичного стафілокока у всіх кроликів були негативними. В процесі експерименту зростала їхня інтенсивність, а рівень титрів стафілококового антиальфатоксину став достовірно вищим порівняно з вихідним (відповідно $03 \pm 0,05$ АО/мл і $1,3 \pm 0,05$ АО/мл, $p < 0,01$).

Бактеріологічне дослідження матеріалу з поверхні мигдаликів перед кожним підзарядженням встановило, що у всіх кроликів виділявся золотистий стафілокок, аналогічний за ознаками патогенності з тими мікроорганізмами, якими проводилося попереднє підзарядження.

Результати морфологічного дослідження показали, що слизова оболонка шлунка та дванадцятипалої кишки, селезінки, лімфатичних вузлів контрольних кроликів не відрізнялися від описаної в літературі нормальної морфології цих органів.

При гістологічному дослідженні вже після другого циклу втирань на слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки спостерігалися зміни, аналогічні тим, які мають місце при хронічному гастродуоденіті у людини. Виразеність морфологічних змін у динаміці експерименту зростала. Після четвертого циклу втирань у слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки виявлялися дистрофічні зміни епітеліоцитів, дисрегуляторна гіперплазія, підвищена кількість міжепітеліальних лімфоцитів, збільшення кількості і розмірів лімфатичних вузлів дванадцятипалої кишки. У власній пластинці слизової оболонки та підслизовій основі спостерігався набряк, повнокрів'я судин, набряк ендотеліоцитів (рис. 3). У складі інфільтратів поряд з лімфоцитами, плазмацитами і макрофагоцитами виявлялися еозинофільні гранулоцити.

За даними електронної мікроскопії трубочки ендоплазматичної сітки в плазмацитах нерідко розширені та заповнені гомогенним вмістом, що свідчить про функціональне напруження цих клітин (рис. 4). У покривних епітеліоцитах та мукоцитах пілоричних залоз спостерігалось набухання мітохондрій, інколи – гіпертрофія апарата Гольджі. Відмічалось також руйнування крист мітохондрій, зменшення кількості секреторних гранул, зниження ступеня їх зрілості. Останнє може призвести до зміни фізико-хімічних властивостей слизу та підвищення уразливості епітеліоцитів. Так, у частини епітеліоцитів виявлено руйнування апікальної мембрани з виходом із цитоплазми секреторних гранул. На всіх етапах експерименту морфологічні зміни були більш виражені в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки.

Характер морфологічних змін з боку селезінки та лімфатичних вузлів свідчить про те, що початкова активізація імуногенної функції змінювалася її пригніченням.

У тварин з хронічною вогнищевою інфекцією носоглотки стрептококової етіології (друга серія дослідів) патоморфологічні зміни в слизовій оболонці гастродуоденальної зони були значно менш

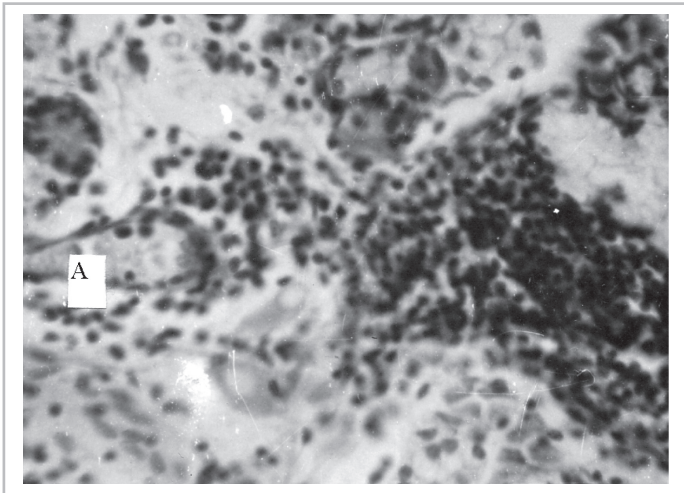


Рис. 3. Хронічний гастродуоденіт: повнокрів'я, периваскулярний набряк, лімфогістіоцитарна інфільтрація власної пластинки СОШ. Слизова оболонка шлунка кролика. А – венула. Гематоксилін та еозин. Об.20, ок.10

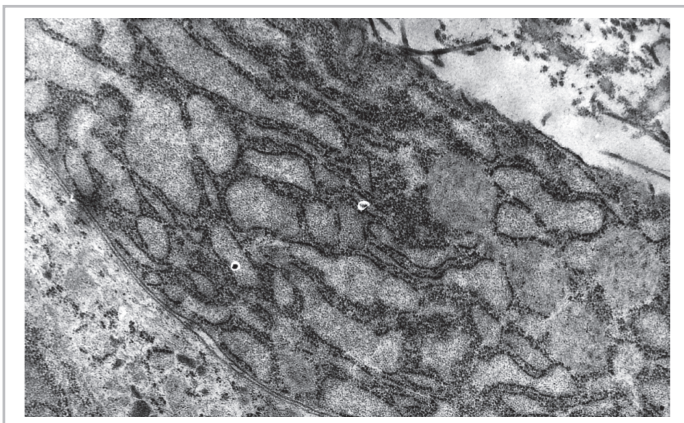


Рис. 4. Хронічний гастродуоденіт: інтенсивно функціонуюча плазматична клітина у власній пластинці СОШ. Слизова оболонка шлунка кролика. x 15000

вираженими, ніж у кроликів з хронічною вогнищевою інфекцією стафілококової етіології.

Таким чином, одержані дані свідчать про провідну роль хронічної вогнищевої інфекції носоглотки стафілококової етіології в розвитку патологічного процесу в гастродуоденальній зоні у дітей.

В слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки мурчаків, на яких була відтворена модель хронічного запального процесу в легенях з виключенням потрапляння антигену в шлунково-кишковий тракт, морфологічні зміни в гастродуоденальній зоні не спостерігалися. Лише в пізній період експерименту відзначалася гіперплазія лімфоїдних вузлів стінки дванадцятипалої кишки. При вивченні розвитку загальної сенсibiliзації на основі проведення внутрішньошкірних проб встановлено, що на перших етапах експерименту розвивалися гіперчутливі реакції негайного типу, а реакції сповільненого типу стали чітко проявлятися і зростати після 3-ї інгаляції. Найбільш високий титр аглютининів до стафілококового антигену було зафіксовано на 4–5-му тижні імунізації.

Отже, формування хронічного запального процесу в легенях на фоні загальної сенсibiliзації тварин до антигенів стафілокока

без потрапляння їх до травного каналу не супроводжувалося виникненням патологічного процесу в гастродуоденальній зоні.

Таким чином, результати експериментального та клінічного досліджень свідчать про провідну роль хронічної вогнищевої інфекції носо- та ротоглотки стафілококової етіології в розвитку патологічного процесу в гастродуоденальній зоні. У його формуванні має значення порушення імуногенезу і сенсibiliзація організму, а тривале ентеральне надходження мікробів та їх токсинів на фоні загального патогенного впливу на організм хронічного вогнища інфекції носо- та ротоглотки є провокуючим фактором у розвитку запального процесу у слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки. Характер морфологічних змін гастродуоденальної зони свідчить про участь імунологічних реакцій негайного та сповільненого типу у розвитку хронічного запального процесу в слизовій оболонці.

Експериментальні та клінічні дослідження авторів свідчать про високу ефективність імунотерапії хронічного запального процесу в слизовій оболонці гастродуоденальної зони [5, 6], що підтверджує провідну роль імунологічних механізмів у розвитку даної патології.

Висновки

Хронічна вогнищева стафілококова інфекція носо- і ротоглотки є етіологічним чинником розвитку патологічного процесу в гастродуоденальній зоні.

Імунологічні механізми відіграють провідну роль у формуванні хронічного запального процесу в слизовій оболонці гастродуоденальної зони.

Розроблена авторами модель хронічного гастродуоденіту надає можливість вивчати патогенез даної патології та розробляти методи її лікування.

Література

1. Баранов А.А. Детская гастроэнтерология. Избранные главы / А.А. Баранов, Е.В. Климанская, Г.В. Римарчук. М., 2002. – 592 с.
2. Белоусов Ю.В. Гастроэнтерология детского возраста / Ю.В. Белоусов. – Харьков: Консум, 2000. – 528 с.
3. Борисенко М.І. Роль системного імунітету в патогенезі хронічного гастродуоденіту в дітей / М.І. Борисенко // Перинатологія та педіатрія. – 2006. – №3. – С. 116–120.
4. Борисенко М.І. Стан місцевого імунітету шлунка та дванадцятипалої кишки при хронічному гастродуоденіті у дітей / М.І. Борисенко // Перинатологія та педіатрія. – 2007. – №1. – С. 28–33.
5. Борисенко М.І. Напрямки імунотерапії хронічного запального процесу в слизовій оболонці гастродуоденальної зони. Результати експериментального дослідження / М.І. Борисенко, Ю.Б. Чайковський // Науковий вісник НМУ ім. О.О. Богомольця. – 2005. – №3–4. – С. 26–29.
6. Борисенко М.І. Вивчення в експерименті та клініці ефективності імунотерапії в комплексному лікуванні хронічного запального процесу в слизовій оболонці гастродуоденальної зони / М.І. Борисенко, Ю.Б. Чайковський // Профілактична медицина. – 2009. – №1. – С. 40–45.
7. Лойко А.А. Об'єм і методика обстеження об'єктивного статусу дітей з ЛОР-патологією / А.А. Лойко, Д.І. Заболотний, В.В. Синяченко. – К.: Логос, 2000. – 137 с.
8. Нагорна А.М. Особливості та тенденції захворюваності дитячого населення України в динаміці 1991–1999 рр. / А.М. Нагорна, Т.С. Грузєва // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 1999. – №4. – С. 7–9.