



УДК 616.33+616.342]-03612-053.2-008-091.8-092

БОБРОВА В.І., П'ЯНКОВА О.В., НАДТОЧІЙ Н.І., ВОРОНІНА С.С., ЗАМУЛА В.В.

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

Дитяча клінічна лікарня № 9, м. Київ

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНИХ ПОРУШЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ДІТЕЙ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГАСТРОДУОДЕНІТІ

Резюме. У статті відображені основні гістологічні та імуногістохімічні особливості мікроциркуляторних порушень слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки. Отримані дані надають можливість диференційовано підійти до призначення антисекреторних препаратів у дитячому віці, рекомендувати включення препаратів, що покращують трофіку та мікроциркуляцію слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, в комплекс лікування хронічної гастродуоденальної патології.

Ключові слова: діти, хронічний гастродуоденіт, мікроциркуляція слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки.

Поширеність захворювань органів травлення серед дітей 0–17 років в Україні становить 43 597 — 52,30 %, і, незважаючи на покращення ситуації з діагностичною апаратурою, вже протягом декількох років вона залишається стабільною (у 2008 р. — 37 4367 — 53,6 %). Зростання даного класу захворювань, як і в попередні роки, відмічається перш за все за рахунок виявлених вперше в житті випадків захворювань.

У структурі патології органів травлення в дітей переважає хронічний гастродуоденіт (ХГД). Клінічна картина ХГД та патофізіологічні процеси, що лежать в основі порушень цілісності слизової оболонки шлунка (СОШ), вже достатньо вивчені [3, 4]. Проте недостатньо уваги дослідники приділяють цитопротекторним механізмам захисту слизової оболонки (СО) органів гастродуоденальної зони (ГДЗ), вивчення яких сприятиме розробці нових терапевтичних засобів лікування ХГД. У дитячому віці є певні особливості, що відрізняють перебіг ХГД у дітей від такого в дорослих [5, 6]. Характерно, що в дітей ризик виникнення захворювань органів травлення вищий, ніж у дорослих, а хвороба прогресує швидше й одночасно з дедалі частішими та тривалішими рецидивами. У дітей усіх вікових груп формування хронічного запального процесу переважно відбувається в антральному відділі шлунка, що свідчить про порушення цитопротективної функції шлунка, тому що саме в антральному відділі шлунка відбувається секреція нейтральних мукополісахаридів, які забезпечують захисну функцію СОШ.

За даними літератури, основна лінія захисту при ХГД включає достатнє кровопостачання СО, що забезпечується утворенням нових кровотворних судин — ангиогенезом [7, 10]. За даними літератури [9, 12], порушення кровопостачання СО призводить до зміни значення рН шлунка, ушкодження його структури, цілісності й функції. Нормальний кровообіг забезпечує енергією метаболічні й репаративні процеси в СОШ. На сьогодні багато уваги приділяється біорегулятору ангиогенезу — васкулярному фактору росту ендотелію судин (VEGF). Первинним тригером, що активує експресію судинних факторів росту та появу рецепторів до VEGF, є гіпоксія. Як відомо [8, 11], VEGF відіграє важливу роль у відновленні надходження кисню до тканин, коли циркуляція крові недостатня, а також забезпечує відновлення сполучної тканини й мікросудин при пошкодженнях СОШ. Регенерація СОШ відбувається під впливом VEGF та антиопетинів, що призводять до утворення судинної капілярної сітки та відновлення мікроциркуляції СО для постачання цієї ділянки киснем та поживними речовинами.

На сьогодні практично відсутні дані про особливості мікроциркуляторних змін СОШ та дванадцятипалої кишки (ДПК) у дітей залежно від

© Боброва В.І., П'янкova О.В., Надточій Н.І.,

Вороніна С.С., Замула В.В., 2013

© «Здоров'я дитини», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

тривалості захворювання, водночас такі дані дали б змогу підійти індивідуально до призначення схем лікування дітей у період загострення захворювання та розробки схем профілактики з метою зменшення частоти рецидивів.

Мета роботи: вивчити особливості мікроциркуляторних змін у СОШ та СО ДПК у дітей при ХГД залежно від тривалості захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням було 76 дітей віком від 8 до 16 років із верифікованим ХГД у період загострення, які надійшли на стаціонарне лікування у дитячу клінічну лікарню № 9 м. Києва. Залежно від тривалості ХГД хворі були розподілені на 2 групи спостереження: I група — 29 ($38,2 \pm 5,6$ %) дітей, яким уперше був встановлений діагноз гастродуоденіту, II група — 47 ($61,8 \pm 5,6$ %) дітей із рецидивуючим загостренням ХГД.

Для верифікації діагнозу всім дітям проводили фіброезофагогастродуоденоскопію (ФЕГДС) верхніх відділів травного каналу. Ендоскопічне дослідження супроводжувалося прицільною біопсією СО тіла, антрального відділу шлунка та СО ДПК для подальшого морфологічного дослідження. Для оцінки морфологічних змін СОШ та СО ДПК тканинні зрізи фарбували гематоксилін-еозином і пікрофуксином за Ван-Гізеном. Результати дослідження трактували за «Сіднейською системою». Для імуногістохімічного дослідження зрізи завтовшки 4–6 мкм наносили на адгезивні предметні скельця Super Frost Plus і використовували непрямий стрептавидін-пероксидазний метод забарвлення. Для визначення експресії рецептора VEGFR-1 в ендотеліальних клітинах шлунка використовували моноклональні антитіла (ДАКО, Данія). При інтерпретації імунозабарвлення з використанням моноклональних антитіл до VEGFR-1 поширеність та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом від 0 до 3 балів: 0 — немає забарвлення; 1 — менше 10 % позитивно забарвлених клітин; 2 — понад 10 % і менше 50 % позитивно забарвлених клітин; 3 — гомогенне забарвлення понад 50 % клітин.

Отриманий цифровий матеріал опрацьований за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Визначалися базові статистичні показники — середня арифметична величина (M), середня похибка середньої величини (m), p — досягнутий рівень статистичної значимості, n — обсяг аналізованої групи. Оцінку вірогідності відмінностей у порівнюваних групах проводили стандартними параметричними й непараметричними методами за допомогою критеріїв Стюдента, Манна — Уїтні, Вілкоксона.

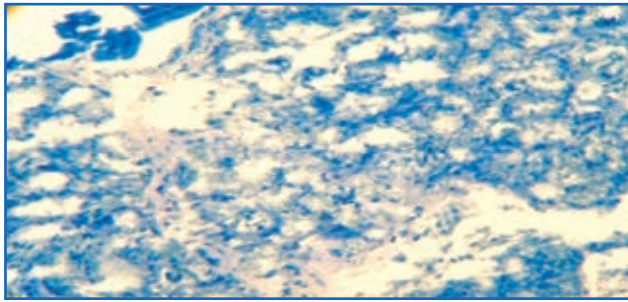
Результати досліджень та їх обговорення

Серед спостережуваних хворих було 34 ($44,7 \pm 5,7$ %) хлопчики та 42 ($55,3 \pm 5,7$ %) ді-

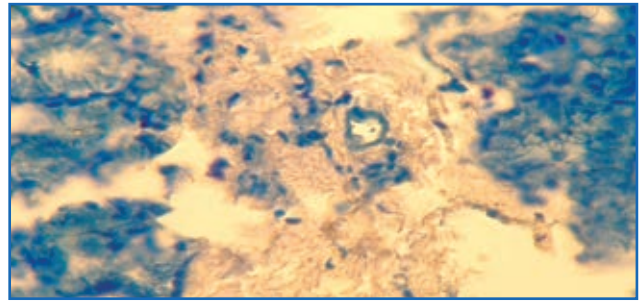
вчинки. За віком були виділені такі категорії дітей: 20 ($26,4 \pm 5,1$ %) пацієнтів віком 8–10 років, 28 ($36,8 \pm 5,5$ %) дітей віком 11–13 років та 28 ($36,8 \pm 5,5$ %) хворих віком 14–16 років. Серед дітей, які мали рецидивуючий характер перебігу ХГД (II група), переважали пацієнти віком 14–16 років — 21 ($44,7 \pm 7,3$ %). У I групі спостереження більшість становили діти віком 8–10 років — 17 ($48,3 \pm 9,3$ %).

Для верифікації діагнозу ХГД 76 дітям проводили морфологічне дослідження СО фундального, антрального відділів шлунка і СО ДПК. При морфологічному дослідженні СО фундального й антрального відділів шлунка і СО ДПК в стадії загострення у 68 ($89,5 \pm 3,5$ %) дітей діагностовано хронічний неатрофічний гастрит, у 60 ($78,9 \pm 4,7$ %) пацієнтів — хронічний неатрофічний дуоденіт, у 7 ($9,2 \pm 3,3$ %) хворих — хронічний атрофічний гастрит, у 16 ($21,1$ %) — хронічний атрофічний дуоденіт, в 1 ($1,3$ %) дитини — хронічний гранулематозний гастрит. За результатами нашого дослідження у $26,3 \pm 5,1$ % пацієнтів відмічали ерозивні зміни СОШ і у $31,6 \pm 5,3$ % дітей — ерозивні зміни СО ДПК. Серед дітей із вперше встановленим діагнозом ХГД відмічали переважання показника ерозивних змін із боку СО органів ГДЗ (I і II групи — $82,8 \pm 7,0$ % і $42,6 \pm 7,2$ % відповідно, $p < 0,05$). Отримані нами дані свідчать про несприятливий перебіг ХГД у значної кількості дітей з вперше встановленим діагнозом і необхідність ранньої діагностики та лікування ХГД з огляду на розвиток тяжких морфологічних уражень СОШ та СО ДПК.

Аналіз ознак порушення мікроциркуляції в СО органів ГДЗ у дітей залежно від тривалості захворювання показав, що серед дітей із вперше встановленим діагнозом ХГД, на відміну від пацієнтів II групи спостереження, переважали розлади мікроциркуляції: периваскулярний набряк, явища множинних крововиливів, тромбози, ерозивні зміни СОШ та СО ДПК. На нашу думку, ці зміни пов'язані з віковими особливостями будови СОШ та СО ДПК: висока проникність і багата васкуляризація СО. Оскільки ж серед дітей з I групи спостереження більшість становили пацієнти 8–10 років, при подальшому дослідженні ми провели аналіз вікових морфологічних особливостей клітинної інфільтрації СОШ. Незалежно від тривалості захворювання у хворих 8–10 років відмічали підвищення показників еозинофільної інфільтрації (I і II групи — $41,7 \pm 14,2$ % і $25 \pm 15,3$ % відповідно). Згідно з даним літератури [1, 2], еозинофіли містять високі концентрації пероксидази, що підвищує судинну проникливість і призводить до розвитку васкуліту. При оцінці частоти й вираженості порушень мікроциркуляції встановлено, що саме в групі дітей молодшого шкільного віку (8–10 років) перебіг ХГД у переважній більшості був пов'язаний з порушення місцевого гомеостазу з явищами множинних крововиливів і тромбозів. Під час аналізу нами були встановлені вірогідні кореляційні зв'язки між віком і наявністю набряку



а)



б)

Рисунок 1. Мікрофото біоптату СОШ. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод забарвлення, x 200: а) експресія з моноклональними антитілами до рецептора VEGFR-1 (2 бали); б) експресія з моноклональними антитілами до рецептора VEGFR-1 (1 бал)

СО ($r = -0,61$), порушенням мікроциркуляції (крововиливи — $r = -0,59$, мікротромби — $r = -0,68$), ерозіями ДПК ($r = -0,23$). У групі дітей 14–16 років вірогідно частіше ($66,7 \pm 19,2\%$ і $63,6 \pm 10,3\%$ — I і II групи відповідно) зустрічалась виражена інфільтрація власної пластинки СОШ нейтрофілами, які, як відомо, забезпечують прогресування й несприятливий перебіг хронічного запалення. У понад половини хворих 11–13 років у СОШ майже однаково часто ($58,3 \pm 14,2\%$ і $54,5 \pm 15\%$ — I і II групи відповідно) відмічали запалення з переважно лімфоцитарною інфільтрацією. Отримані нами дані свідчать про напруженість місцевих імунних реакцій, зниження швидкості фізіологічної й репаративної регенерації, проліферації спеціалізованих клітин. При збільшенні віку дитини зростала частота виявлення в СОШ фіброзу строми, деструкції й атрофії залоз.

При проведенні аналізу нами були виявлені особливості локалізації ерозивних змін СО органів ГДЗ залежно від рівня базальної секреції шлунка. Незалежно від тривалості ХГД ерозивні зміни в антральному відділі шлунка ($66,7 \pm 15,7\%$ і $60,0 \pm 21,9\%$, $p > 0,05$) і ерозивні зміни СО ДПК ($50,0 \pm 17,7\%$ і $42,9 \pm 18,7\%$, $p > 0,05$) діагностували переважно у дітей на фоні пониженої кислотоутворюючої функції шлунка. Встановлені нами особливості кислотопродукції виключають пряму роль соляної кислоти з механізмів розвитку ерозивних змін СО органів ГДЗ. Згідно з даними літератури [2, 12], парієтальна клітина є однією з найбільш високоенерговитратних в організмі, а процес секреції соляної кислоти є суворо аеробним. Забезпечує енерговитрати на ці метаболічні потреби кровообіг. Разом з тим на малій кривизні, де виникає до 70 % усіх ерозій шлунка, є анатомічні особливості судин, що визначально зумовлюють тут слабше кровопостачання, ніж в інших відділах шлунка. Отже, можна припустити, що порушення розподілу крові в зазначених зонах шлунка впливають не тільки на формування ХГД, але й на процеси секреції соляної кислоти. Підтвердженням цьому є отримані нами дані імуногістохімічного дослідження рівня експресії рецептора фактора росту ендотелію судин (VEGFR-1).

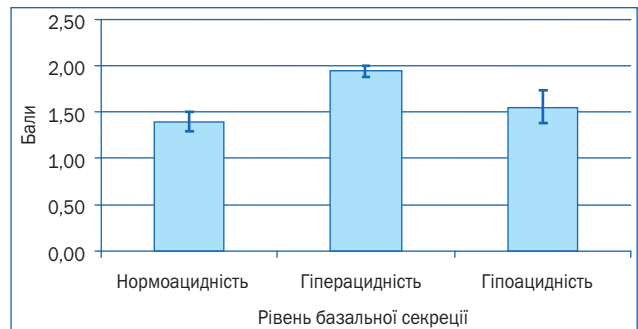


Рисунок 2. Середній рівень експресії VEGFR-1 залежно від рівня шлункової секреції

При імуногістохімічному дослідженні біоптатів шлунка та ДПК у 48 дітей ми виявили нерівномірну експресію рецептора VEGFR-1 в ендотеліальних клітинах шлунка. Аналіз залежності експресії VEGFR-1 від тривалості ХГД показав, що в більшості дітей ($70,6 \pm 11,1\%$) з вперше встановленим діагнозом ХГД експресія рецептора VEGFR-1 була понад 10 % і менше 50 % позитивно забарвлених клітин (2 бали). При рецидивуючому перебігу ХГД у $67,7 \pm 8,4\%$ експресія VEGFR-1 була менше 10 % позитивно забарвлених клітин (1 бал). Отримані дані, на наш погляд, свідчать про те, що формування ХГД відбувається на фоні виражених мікроциркуляторних порушень СО органів ГДЗ (рис. 1).

Аналіз особливостей експресії рецептора VEGFR-1 залежно від віку дітей показав, що експресія в 2 бали була в більшості дітей 8–10 років ($72,7 \pm 13,4\%$), що статистично вірогідно ($p < 0,05$) відрізняється від аналогічного показника в пацієнтів 14–16 років ($33,3 \pm 11,1\%$), що, на нашу думку, пояснює раніше отримані нами дані стосовно переважання порушень мікроциркуляції (мікротромбози, крововиливи, ерозії) саме серед дітей 8–10 років.

Для підтвердження попередньо отриманих нами результатів дослідження щодо виключення впливу соляної кислоти з механізмів розвитку ерозивних змін СО органів ГДЗ нами була проведена оцінка рівня експресії рецептора VEGFR-1 відносно рівня базальної секреції (рис. 2).

Як свідчать отримані результати, при підвищеному рівні кислотності статистично вірогідно

($p < 0,05$) вищим ($1,94 \pm 0,06$ бала) був показник експресії рецептора VEGFR-1, ніж при нормо- і гіпоацидному рівні базальної секреції ($1,39 \pm 0,10$ бала і $1,56 \pm 0,18$ бала відповідно). Зважаючи на отримані дані, можна припустити, що одним із механізмів розвитку ерозивних змін шлунка є порушення ангіотрофіки внаслідок гіпоксично-ішемічного ураження СОШ. Виходячи з цього, можна припустити, що мікроциркуляторні порушення СОШ пригнічують функціональну активність парієтальних клітин, що призводить до ушкодження структурної цілісності кислотоутворюючих залоз. Отримані дані свідчать про необхідність призначення препаратів, які покращують трофіку й мікроциркуляцію СОШ.

Висновки

1. При ХГД існують гемоциркуляторні розлади СОШ, які посилюють судинну проникність та викликають порушення периваскулярної сполучної тканини, що обумовлює зниження регенераторної функції СОШ і сприяє формуванню первинно-хронічного запалення.

2. Відмічені особливості мікроциркуляторних порушень СО органів ГДЗ вказують на те, що антисекреторна терапія в педіатричній практиці має свої особливості, і це необхідно враховувати для диференційованого підходу щодо призначення антисекреторних препаратів та при розробці профілактичних програм.

3. У схему лікування ХГД необхідно включати препарати, які покращують трофіку й мікроциркуляцію СОШ та СО ДПК з метою зменшення частоти рецидивів захворювання.

Список літератури

1. Вольнец Г.В. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастритом в зависимо-

сти от этиологических факторов заболевания / Г.В. Вольнец, А.И. Клембовский, А.В. Новикова // Российский педиатрический журнал. — 2006. — № 4. — С. 32-44.

2. Глузман Д.М. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей / Глузман Д.М. — К.: Мориц, 2003. — 156 с.

3. Гончар Н.В. Взгляд на проблему хронического гастродуоденита у детей спустя 30 лет / Н.В. Гончар, М.И. Соколова // Педіатрична гастроентерологія і нутриціологія: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (20–21 травня 2010 року). — Харків, 2010. — С. 126-127.

4. Денисов Н.Л. Хронический гастрит с позиций взаимодействия иммунного, инфекционного и морфологического факторов / Н.Л. Денисов, В.Т. Ивашкин, Ю.В. Лобзин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — Т. 18, № 6. — С. 22-26.

5. Кононов Л.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы / Кононов Л.В. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 2006. — Т. 16, № 3. — С. 12-16.

6. Тяжка О.В. Хронічний гастродуоденіт у дітей: особливості морфогенезу / О.В. Тяжка, В.І. Боброва, А.О. Кошова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2011. — № 5. — С. 17-20.

7. Allen A. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin / A. Allen, G. Flemstrom // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 2005. — Vol. 28. — P. 1-19.

8. Kim J.Y. The expression of VEGF receptor genes is concurrently influenced by epigenetic gene silencing of the genes and VEGF activation / J.Y. Kim, J.H. Hwang, W. Zhou // Epigenetics. — 2009. — Vol. 4(5). — P. 313-321.

9. Rasquin A. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child, Adolescent / A. Rasquin, D. Lorenzo, D. Forbes // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 1527-1537.

10. Rimoldi M. Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells / M. Rimoldi, M. Chieppa, V. Salucci // Nat. Immunol. — 2005. — Vol. 6. — P. 507-514.

11. Wang Y.Y. Relationship between the expression of vascular endothelial growth factor, fms-like tyrosine kinase-1 and biological behavior in gastric carcinoma / Y.Y. Wang, Z.Y. Ye, Z.S. Zhao // Cancer. — 2007 — Vol. 10(3). — P. 269-273.

12. West N.P. The effect of exercise on innate mucosal immunity / N.P. West, D.B. Pyne, J.M. Kyd // British Journal of Sports Medicine. — 2008. — Vol. 23. — P. 25-31.

Отримано 22.03.13 □

Боброва В.И., Пьянкова А.В., Надточий Н.И., Воронина С.С., Замула В.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев
Детская клиническая больница № 9, г. Киев

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРОДУОДЕНИТЕ

Резюме. В статье отображены основные гистологические и иммуногистохимические особенности микроциркуляторных нарушений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Полученные данные дают возможность дифференцированно подойти к назначению антисекреторных препаратов в детском возрасте, рекомендовать включение препаратов, которые улучшают трофику и микроциркуляцию слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, в комплекс лечения хронической гастродуоденальной патологии.

Ключевые слова: дети, хронический гастродуоденит, микроциркуляция слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

Bobrova V.I., Pyankova O.V., Nadtochiy N.I., Voronina S.S., Zamula V.V.

National Medical University named after O.O. Bogomolets Pediatric Clinical Hospital № 9, Kyiv, Ukraine

FEATURES OF MICROCIRCULATORY DISORDERS IN GASTRIC MUCOSA AND DUODENAL MUCOSA IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS

Summary. The article displays the main histological and immunohistochemical features of microcirculatory disorders in gastric mucosa and duodenal mucosa. The obtained data provide a differentiated approach to the prescription of antisecretory drugs in childhood, to recommend the inclusion of drugs, that improve trophism and microcirculation in gastric mucosa and duodenal mucosa, in the complex treatment of chronic gastroduodenal pathology.

Key words: children, chronic gastroduodenitis, microcirculation of gastric mucosa and duodenal mucosa.