

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Государственное учреждение
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
«МАТЬ И ДИТЯ»

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ
МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ
ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

Основан в 2008 году

Выпуск 12

Минск
2019

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Карчевский А.А., Мацюк Я.Р., Парамонова Н.С., Горбачевский П.Р.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Резюме. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) оказывает влияние на патогенез и течение многих заболеваний, в том числе и пищеварительной системы. Обследовано 194 ребенка. Пациентам проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с прицельной биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК) с последующим гистологическим, морфометрическим и статистическим анализом. На фоне ДСТ чаще выявляются деструктивные изменения и отмечается более выраженная и активная воспалительная реакция в слизистой оболочке ДПК. У пациентов с хроническим дуоденитом (ХД), сочетанным с ДСТ, происходит снижение защитных факторов, что способствует развитию деструктивных изменений в слизистой оболочке ДПК.

Ключевые слова: дети, хронический дуоденит, слизистая оболочка, дисплазия соединительной ткани

Введение. ХД – хронический воспалительный процесс слизистой оболочки ДПК, характеризующийся развитием в ней структурных изменений воспалительно-дистрофического и дисрегенераторного типа, приводящих к атрофии железистого аппарата и нарушению основных функций ДПК.

При проведении ретроспективного исследования патология двенадцатиперстной кишки при проведении ЭГДС обнаруживается у 30,3 % детей [1]. Частота дуоденита среди взрослого населения по данным ряда авторов может достигать 20 %, а в структуре заболеваний органов пищеварения может составить 30 %. Однако, в практической деятельности и специализированной литературе дуодениту уделяется значительно меньше внимания, чем гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональной диспепсии и язвенной болезни [2]. ДПК имеет тесные анатомо-физиологические взаимосвязи с органами пищеварения, поэтому при заболеваниях желудка, тонкой кишки, билиарной системы, поджелудочной железы она может вовлекаться в патологический процесс, а хронический дуоденит, в свою очередь, – способствовать развитию патологических изменений в этих органах.

Одним из модифицирующих факторов, способствующих своеобразному течению ХД, является ДСТ [3-5]. Для ДСТ характерны разнообразные клинические проявления – от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии, прогрессивное течение, а также клиническая симптоматика, не укладывающаяся ни в одно из известных моногенных заболеваний соединительной ткани (СТ) [6]. В основе формирования дисплазии лежат мутации наследуемых генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, структурных белков, белково-углеводных комплексов, ферментов и ко-факторов к ним. Морфологически это проявляется неправильным формированием цепей коллагена, приводящих к образованию аномальных тримеров коллагена, не выдерживающих должных механических нагрузок. Изменениям подвергаются эластические фибриллы, гликопротеины и протеогликаны, продуцируемые фибробластами [7]. Установление влияния ДСТ на течение и патогенез ХД у детей требуют разработки научно обоснованных подходов лечения и управления данным заболеванием.

Цель работы: определить гистологический характер и выраженность морфофункциональных изменений в слизистой оболочке ДПК у детей с ХД, развивающихся на фоне невыраженной и выраженной ДСТ с последующим морфометрическим и статистическим анализом.

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование в УЗ «ГОДКБ», согласно стандартам по обследованию и лечению детей в стационарных условиях, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь, 194 пациентов с морфологически верифицированным ХД.

Для выполнения поставленной цели обследованные были разделены на 3 группы: 1-ю основную группу составил 101 ребенок с ХД ассоциированным, согласно критериям Т. Милковска-Димитровой, с легкой ДСТ, во 2-ю основную группу входили 57 пациентов с ХД ассоциированным с умеренной и выраженной ДСТ. Группу сравнения составили 36 детей с ХД без ДСТ. Сравнимые группы пациентов сопоставимы по основным исходным характеристикам.

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 6 до 17 лет, добровольное информированное согласие законных представителей ребенка на проведение обследования ребенка, включающее эндоскопическое исследование с биопсией слизистой оболочки ДПК, а также наличие ХД. Критерии исключения – сопутствующие иммунопатологические и другие заболевания, способные оказать влияние на течение основной нозологии, прием антибактериальных и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств в течение 4 недель до исследования, а также отказ законных представителей ребенка от участия в исследовании.

Пациентам, страдающим ХД в утренние часы с использованием эндоскопического оборудования фирмы «Olympus» типа GifP30 (Япония) проводилась по стандартной методике ЭГДС одним доктором с последующей прицельной биопсией слизистой оболочки луковицы ДПК.

Взятый биопсийный материал после фиксации в жидкости Карнуа заключали в парафин и активировали и по принципу «основная группа – группа сравнения», что давало возможность установить при изучении препаратов даже слабовыраженные изменения структурных компонентов слизистой оболочки ДПК между группами. Изготовленные одновременно из материала основных групп и сравнения парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивания гематоксилином и эозином использовались для гистологических исследований с последующей тщательной морфометрией. Другая часть срезов толщиной 10 мкм использовалась для определения в структурах слизистой оболочке ДПК содержания гликопротеинов (окраска по методу Шабадаша), сиало- и сульфомуцинов (окраска альциановым синим при pH 1,0 2,5 по Spicer) и рибонуклеопротеинов (окраска по Эйнарсону) [8]. Оценка их содержания проводилась путем визуального анализа. Определение основных морфологических параметров слизистой оболочки ДПК осуществлялась согласно критериям М. Р. Конорева полуколичественным способом по стандартной визуально-аналоговой шкале [9].

Наличие и тяжесть синдрома ДСТ верифицировали по критериям Т. Милковска-Димитровой [10] с подтверждением лабораторным методом содержания в сыворотке крови гидроксипролина.

Полученный цифровой материал при морфометрической обработке гистологических срезов контрольных и опытных групп, обрабатывали статистически, используя компьютерную программу Statistica, версия 10.0. Статистический анализ проводился с предварительной проверкой соответствия распределения рассматриваемых переменных нормальному (Гаусовскому) распределению с помощью теста Шапиро-Уилка. Для описания относительной частоты бинарного признака рассчитывался доверительный интервал (95 % ДИ) по формулам Клоппера-Пирсона. К количественным признакам, имеющим распределение отличное от нормального, применяли непараметрические методы (U-критерий Манна-Уитни). При множественном сравнении применяли метод Краскела-Уоллиса. При сравнении частот (процентов) использовался метод Фишера (Fisher exact test). При сравнении частот бинарного признака в двух связанных (зависимых) группах наблюдений использовали метод МакНемара (McNemar Chi-square). Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (LQ; UQ). За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95 % ($p < 0,05$).

При выполнении исследования соблюдались этические нормы, соответствующие принципам Хельсинкской Декларации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2008), ICH GCP (Руководству по надлежащей клинической практике) и нормативным требованиям (Национального стандарта РБ ГОСТа 16504–81).

Результаты исследования и их обсуждение. По данным эндоскопического исследования при исследовании ДПК – диффузная гиперемия чаще выявлялась у детей основной группы (52/158, 95 % ДИ 25,7–40,8) по отношению к группе сравнения (5/36, 95 % ДИ 4,7–29,5) $\chi^2=5,1$, $p=0,0237$. Нарушения моторики проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы) были диагностированы у 33,5 % (53/158, 95 % ДИ 26,2–41,5) обследуемых детей с ДСТ, тогда как у пациентов группы сравнения количество этих нарушений было ниже – 16,7 % (6/36, 95 %, ДИ 4–32,8) $\chi^2=4$, $p=0,047$. У пациентов 1-й и 2-й основных групп выявлена высокая частота деструктивных изменений слизистой оболочки ДПК, превышающая аналогичный показатель в группе сравнения (таблица 1).

Таблица 1 – Эндоскопическая характеристика слизистой оболочки ДПК у детей с ХД

| Эндоскопические признаки | Абсолютное число пациентов (% (95 % ДИ)) | | | P ₁₋₂ | P ₂₋₃ | P ₁₋₃ |
|--|--|--------------------------------|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Группа сравнения (1, n=36) | 1-я основная группа (2, n=101) | 2-я основная группа (3, n=57) | | | |
| Очаговая гиперемия слизистой оболочки ДПК | 31 (86,1 (70,5–95,3 %)) | 60 (59,4 (49,2–69,1 %)) | 23 (40,4 (27,6–54,2 %)) | 0,0024 | 0,0162 | 0,0000 |
| Диффузная гиперемия слизистой оболочки ДПК | 5 (13,9 (4,7–29,5 %)) | 41 (40,6 (30,9–50,8 %)) | 34 (59,7 (45,8–72,4)) | 0,0024 | 0,0162 | 0,0000 |
| Деструктивные изменения слизистой оболочки ДПК | 0 (0,0 (0–9,7 %)) | 16 (15,8 (9,3–24,5 %)) | 7 (12,3 (5,1–23,7 %)) | 0,0054 | 0,4 | 0,0279 |

У пациентов с ХД на фоне выраженной ДСТ при гистологическом исследовании в сравнении с пациентами 1-й основной группы и группы сравнения отмечалась более выраженная и активная воспалительная реакция в слизистой оболочке луковицы ДПК (таблица 2).

Таблица 2 – Выраженность в баллах морфологических изменений слизистой оболочки ДПК обследованных детей, Me (LQ; UQ)

| Показатель | Группа сравнения (1, n=36) | 1-я основная группа (2, n=101) | 2-я основная группа (3, n=57) | P ₁₋₂ | P ₂₋₃ | P ₁₋₃ |
|-------------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Активность воспаления | 1,0 (1,0; 1,0) | 1,0 (1,0; 2,0) | 2,0 (1,0; 2,0) | p>0,05 | p>0,05 | 0,0077 |
| Выраженность воспаления | 1,0 (1,0; 1,0) | 1,0 (1,0; 2,0) | 2,0 (1,0; 2,0) | p>0,05 | p>0,05 | 0,0038 |

У детей из группы сравнения эпителий ворсинок ДПК отличался полиморфизмом и приобретал волнистый характер. Его эпителиоциты, чаще были набухшие, цитоплазма была подвержена явлениям микровакуолизации, а оксифильные ее свойства незначительно снижены. Слабо выделялась в апикальном отделе эпителиоцитов щеточная каемка. Удлиненные по форме ядра эпителиоцитов располагались на разных уровнях в эпителии. Однако их структура и базофильные свойства не претерпевали существенных изменений. Встречаемые между эпителиоцитами бокаловидные клетки переполнены секреторными гранулами. Аналогичные, но менее отчетливые изменения наблюдались и в эпителии крипт. Соединительнотканная строма ворсинок, в которых имело место расширение подэпителиальных кровеносных капилляров, слегка отекая и обильно инфильтрирована, преимущественно лимфоцитами и плазмочитами. Аналогичные изменения имели место в СТ, расположенной между криптами. Мукоциты дуоденальных желез, как и образованные ими концевые отделы, увеличены в размерах, переполнены секретом, приобретали мелкоячеистую структуру, слабобазофильной окраски.

Перегружены содержанием ГП бокаловидные клетки ДПК и мукоциты концевых отделов дуоденальных желез. Следует подчеркнуть, что у детей группы сравнения защитная функция слизистой оболочки практически не изменялась, что подтверждается наличием большого количества ГП. Содержание рибонуклеопротеинов в эпителии ворсинок, крипт ДПК невысокое. Низкое их содержание и в мукоцитах дуоденальных желез.

У пациентов 1-й основной группы чаще встречались эрозивные поражения, иногда сопровождаемые атрофическими процессами. Ворсинки ДПК отличались

полиморфизмом. Выстилающий снаружи эпителий приобретал волнистый характер, но не претерпевал закономерных изменений. Бокаловидные клетки эпителия увеличивались в размере и переполнялись секретом. Подэпителиальные капилляры ворсинок расширены, соединительнотканная строма очагово отечна и инфильтрирована преимущественно лимфоцитами и плазмócитами. Концевые отделы дуоденальных желез расширены, их мукоциты набухшие, с микровакуолизированной цитоплазмой.

У пациентов 2-й основной группы нередко встречались эрозивные поражения слизистой оболочки. Ворсинки ДПК отличались полиморфизмом. Выстилающий их снаружи однослойный призматический каемчатый эпителий приобретал волнистый характер. Однако структура его эпителиоцитов существенно не подвергалась структурным изменениям. Его эпителиоциты отличались оксифильной цитоплазмой, а на верхушках ворсинок становились весьма микровакуолизированными. Встречаемые между эпителиоцитами как ворсинок, так и крипт, бокаловидные клетки содержали мало секреторных гранул. Подэпителиальные кровеносные капилляры ворсинок незначительно расширены, полнокровны, а окружающая соединительнотканная строма слегка отечна и инфильтрирована плазмócитами и лимфоцитами. Концевые отделы дуоденальных желез не изменены в размерах, и цитоплазма их мукоцитов отличались пенистой структурой. Содержание ГП в бокаловидных клетках ДПК снижено, а в мукоцитах дуоденальных желез незначительно увеличено.

При анализе данных морфометрии биоптатов ДПК детей с ХД на фоне выраженной дисплазии установлено достоверное снижение высоты каемочного эпителия ворсин крипт и мукоцитов дуоденальных желез (таблица 3).

Таблица 3 – Морфометрия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей с ХД в зависимости от степени тяжести ДСТ, Ме (LQ; UQ)

| Показатели | Группа сравнения (1, n=36) | 1-я основная группа (2, n=101) | 2-я основная группа (3, n=57) | P ₁₋₂ | P ₁₋₃ | P ₂₋₃ |
|--|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Каемочный эпителий ворсин, мкм | 27 (24; 30) | 26 (23; 29) | 24 (22; 25,5) | 0,5 | 0,003 | 0,0132 |
| Каемочный эпителий крипт, мкм | 17 (16; 18) | 17 (15; 20) | 16 (14; 18) | 0,2 | 0,08 | 0,0033 |
| Высота мукоцитов дуоденальных желез, мкм | 17 (15; 18,5) | 18 (16; 20) | 15 (14; 18) | 0,3 | 0,0184 | 0,0006 |

Выводы:

1. У пациентов на фоне ДСТ чаще выявляются деструктивные изменения слизистой оболочки ДПК при эндоскопическом исследовании.

2. У детей с выраженной ДСТ отмечалась более выраженная и активная воспалительная реакция в слизистой оболочке луковицы ДПК по сравнению с пациентами без нарушения развития СТ.

3. Происходит уменьшение высоты каемочного эпителия ворсин и крипт.

4. Уменьшено количество ГП и СМ в бокаловидных клетках ДПК.

Таким образом, всё вышеперечисленное свидетельствует, о том что у детей с ХД, сочетанным с ДСТ, происходит снижение защитных факторов, что способствует развитию деструктивных процессов в слизистой оболочке ДПК.

Литература

1. Akbulut, Ula s E. Duodenal pathologies in children: a single center experience /Ulas E. Akbulut,S. Fidan,Hamdi C. Emeksiz,Orhan Polat Ors// Jornal de Pediatria (Versão em Português). – 2018. – V. 94, № 3. – P. 273–278.

2. Трухан, Д. И. Клиника, диагностика и лечение хронического дуоденита / Д. И. Трухан, Л. В. Тарасова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – №11. – С. 104–114.

3. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации / Л. Н. Аббакумова [и др.] // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 5–39.
4. Морфо-гистохимическая характеристика экзокриноцитов слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастритом на фоне дисплазии соединительной ткани / Я. Р. Мацюк [и др.] // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2017. – № 1. – С. 90–96.
5. Фадеева, Т. С. Дисплазия соединительной ткани: новые горизонты проблемы : монография. – Чебоксары: ИД «Среда», 2018. – 76 с.
6. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения / Т. И. Кадурина [и др.] // Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 5–2 (прил.). – С. 1–40.
7. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани : рук. для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – Санкт-Петербург : Элби СПб., 2009. – 704 с.
8. Пирс, Э. Гистохимия теоретическая и прикладная / Э. Пирс. – М., 1965. – 929 с.
9. Конорев М. Р. Принципы современной классификации дуоденитов / М. Р. Конорев, А. М. Литвяков, М. Е. Матвиенко // Клиническая медицина. – 2003. – Т. 81, № 2. – С. 15–16.
10. Милковска-Дмитрова, Т. Врожденная соединительнотканная малостойкость у децата / Т. Милковска-Дмитрова. – София : Медицина и физкультура, 1987. – 189 с.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC DUODENITIS IN CHILDREN WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Karcheuski A.A., Matsiuk Ya.R., Paramonava N.S., Harbacheuski P.R.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Abstract. A Connective Tissue Dysplasia (CTD) influent the pathogenesis and the clinical course of many illnesses, including the digestive tract diseases. There were examined 194 children with chronic duodenitis. Esophagogastroduodenoscopy with a targeted biopsy of the duodenum, followed by their histological, morphometric and statistical analysis was performed for all patients. The destructive changes and intensive and active inflammatory reaction in the mucous membrane of the duodenum were observed more often in patients with CTD. There is the decrease of the protective factors in patients with chronic duodenitis with CTD, which predispose to destructive changes in mucous membrane of the duodenum.

Keywords: children, chronic duodenitis, mucous membrane, connective tissue dysplasia.

Поступила 11.07.2019