

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Горюнова М. М.¹, Мельникова И. Ю.², Петровский А. Н.¹

¹ ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия постдипломного образования

² ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная медицинская академия имени И.И. Мечникова

Горюнова Марина Михайловна

196233, Санкт-Петербург, проспект Космонавтов, 66

Тел.: 8 (921) 339 5751

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение воспалительных изменений в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки с позиций взаимодействия различных этиологических факторов и патогенетических механизмов.

Материал и методы. Обследованы 87 детей в возрасте от 6 до 17 лет с морфологически верифицированным диагнозом хронический гастродуоденит. Основную группу составили 52 ребенка с хроническим гастродуоденитом и атопическим дерматитом, в группу сравнения вошли 39 детей с хроническим гастродуоденитом без аллергических заболеваний. Всем детям проведена фиброгастродуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки с последующим гистоморфологическим исследованием биоптатов, а также диагностика хеликобактер пилори инфекции (*Hp*), Эпштейна — Барр вирусной (ВЭБ) инфекции, лямблиоза. Поражение двенадцатиперстной кишки у пациентов с атопическим дерматитом характеризовалось субатрофическими изменениями в сочетании с повышением пула гистаминпродуцирующих клеток, эти изменения усиливались при присоединении инфекционных патогенов.

Ключевые слова: двенадцатиперстная кишка; субатрофия; атопический дерматит; гистамин; дети.

SUMMARY

The results of investigation of 87 children suffering from chronic gastroduodenitis and atopic dermatitis are presented. All the child underwent fibrogastroduodenoscopy with duodenal mucosal biopsy and diagnostics of *Helicobacter pylori* infection, lamblia. Hystomorphological and immunohistochemical studies of mucosal biopsy specimens for Epstein — Barr virus were carried out. The role of atopy and infection factors in genesis of chronic gastroduodenitis was evaluated.

Keywords: duodenum; subatrophy, atopic dermatitis, histamine, children.

В последние годы в педиатрии все большее значение придается проблеме коморбидности (от лат. *co* — приставка со-, вместе, *morbus* — болезнь) — сосуществованию нескольких заболеваний у одного пациента, патогенетически связанных между собой. Наиболее частыми коморбидными заболеваниями у детей являются аллергические заболевания и болезни органов пищеварения. Эпидемиологические исследования, которые проводились по стандартизированному международным протоколам более чем в 30 городах России, показали, что распространенность аллергических заболеваний у детей колеблется от 10 до 38,7%, а атопическим дерматитом

могут страдать 7–11% детей. Пищевая аллергия диагностируется у 94% детей первого года жизни и у 70% детей старшего возраста [1]. У пациентов с хроническим гастродуоденитом пищевая аллергия выявляется в 50% наблюдений.

Среди форм пищевой аллергии выделяют кожную, гастроинтестинальную, респираторную, но более чем в 80% случаев отмечается сочетание различных вариантов. У пациентов с атопическим дерматитом младшего школьного возраста хронический гастродуоденит диагностируется в 18,5% случаев, в старшем школьном возрасте — в 75–80% наблюдений.

Абдоминальный болевой синдром, по данным ряда авторов, отмечается у 78,2% детей с atopическим дерматитом, явления желудочной диспепсии — у 47%, кишечной диспепсии — у 72% детей [2].

В ряде исследований показано влияние различных микроорганизмов на формирование аллергического воспаления [3]. **Хронический гастродуоденит, ассоциированный с *Hp*, в 64% случаев сопровождается повышением титра IgE в сыворотке крови** [4]. Персистенция герпес-вирусов, в том числе вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ), также способствует повышению уровней сывороточных IgE и либерации гистамина тучными клетками [5]. В ряде работ показана способность В-лимфоцитов, инфицированных ВЭБ, продуцировать интерлейкин 5 и интерлейкин 4 [6].

Таким образом, у пациентов с хроническим гастродуоденитом и atopическим дерматитом формирование гастродуоденита обусловлено как воздействием инфекционных агентов на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки, так и их влиянием на течение аллергического воспаления.

Наиболее значимые изменения при пищевой аллергии, по данным ряда авторов, обнаруживаются в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, что приводит к нарушению как ее регуляторной функции, так и пристеночного пищеварения. Тем не менее единого взгляда на морфологическую картину слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с atopическим дерматитом в зависимости от этиологических факторов в имеющейся литературе нет.

Цель исследования — изучение воспалительных изменений в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки с позиций взаимодействия различных этиологических факторов и патогенетических механизмов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 87 детей в возрасте от 6 до 17 лет с морфологически верифицированным диагнозом хронический гастродуоденит. Все пациенты разделены на две группы: первую (основную) составили 52 ребенка с хроническим гастродуоденитом и atopическим дерматитом; во вторую группу (сравнения) включены 39 детей с хроническим гастродуоденитом без аллергических заболеваний. Все дети с atopическим дерматитом находились на элиминационной диете. Отбор пациентов для исследования осуществлялся методом случайной выборки при подтверждении диагноза хронический гастродуоденит гистоморфологическим методом. В исследование не включались пациенты с тяжелыми декомпенсированными сопутствующими заболеваниями, аутоиммунными болезнями, заболеваниями кишечника, целиакией. Всем детям проведена фиброгастродуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки нисходящего

отдела двенадцатиперстной кишки с последующим гистоморфологическим исследованием биоптатов, а также диагностика *Hp*-инфекции (уреазный дыхательный тест, хелик-тест, морфологическим методом), ВЭБ-инфекции (иммуногистохимическое исследование биоптатов, антитела крови к ВЭБ), лямблиоза (микроскопия кала).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе с atopическим дерматитом обострение кожного процесса диагностировано в 42,3% случаев (у 22 детей), оценка SCORAD составила в среднем $20,92 \pm 3,15$ (от 0 до 80 баллов). Обострение хронического гастродуоденита фиксировалось в 34,6% случаев (18 детей) в группе детей с atopическим дерматитом и в 65,7% случаев (23 ребенка) в группе пациентов без atopии ($p < 0,001$).

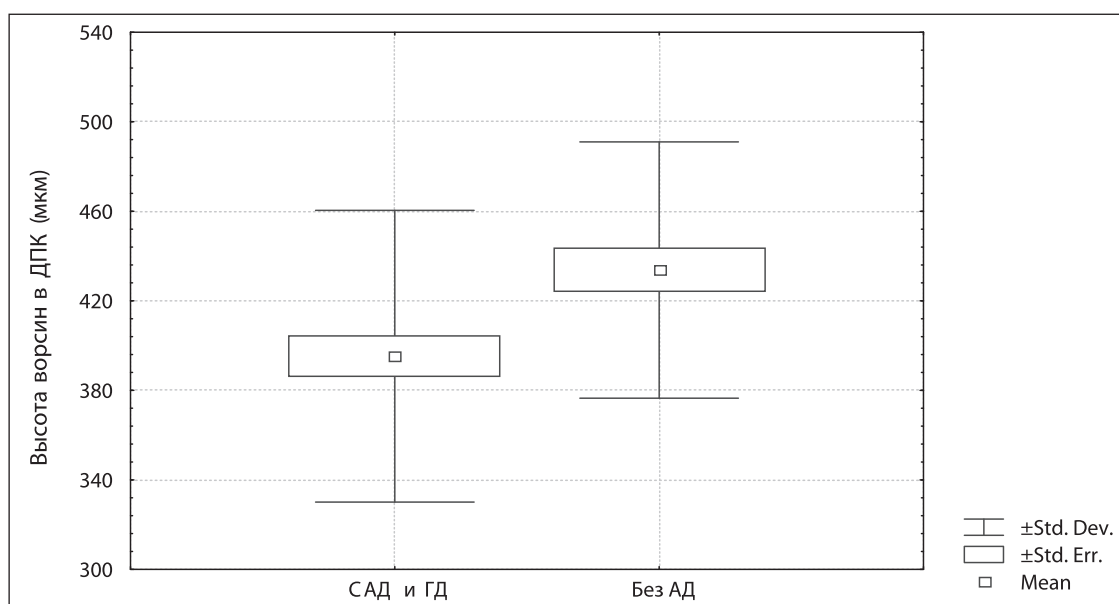
При обострении хронического гастродуоденита в группе сравнения *Hp* выявлялся в 77,8% (80,9%), лямблиоз — в 58,8% (40,0%), антигены ВЭБ в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки — в 61,5% (52,2%).

Эндоскопическая картина обострения хронического гастродуоденита у пациентов с atopическим дерматитом по сравнению с пациентами без atopии характеризовалась выраженными нарушениями моторики на фоне поверхностного поражения слизистой оболочки (поверхностный антральный гастрит — соответственно 66,7 и 69,6%, поверхностный дуоденит — 66,6 и 78,3%, гиперпластический дуоденит — 5,6 и 4,4%). Дуоденогастральный рефлюкс 2–3-й степени достоверно чаще выявлялся у пациентов с atopическим дерматитом и обострением гастродуоденита, чем у пациентов с обострением гастродуоденита без atopии (33,3 и 4,5% случаев, $p < 0,05$).

Морфометрические характеристики биоптатов слизистой оболочки нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки пациентов с atopическим дерматитом в период обострения хронического гастродуоденита схожи с гиперрегенераторной атрофией при целиакии. Так, у детей с atopическим дерматитом высота ворсин ниже, чем в группе без atopии ($375,18 \pm 18,04$ и $432,13 \pm 11,86$, $p < 0,05$), см. рис.

Количество межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) в нашем исследовании в двух группах сравнения не различалось (для МЭЛ ворсин — $5,67 \pm 0,47$, и $5,27 \pm 0,20$, для МЭЛ крипт — $4,19 \pm 0,32$, $4,04 \pm 0,16$, $p > 0,05$) и соответствовало нормативным показателям у всех пациентов. Полученные данные позволяют рассматривать повышение числа МЭЛ как наиболее информативный и достоверный признак целиакии при верификации диагноза с поражением двенадцатиперстной кишки при пищевой аллергии.

У детей с atopическим дерматитом и ремиссией гастродуоденита глубина крипт больше ($139,32 \pm$



Высота ворсин в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: АД — atopический дерматит, ГД — гастродуоденит, ДПК — двенадцатиперстная кишка

4,38 и $121,64 \pm 3,36$ $p < 0,05$), а соотношение ворсина/крипта ниже ($3,09 \pm 0,12$ и $3,63 \pm 0,19$, $p < 0,05$) при сравнимом числе МЭЛ. Только у пациентов с atopическим дерматитом ширина ворсин увеличивалась при обострении хронического гастродуоденита (у пациентов с atopическим дерматитом — $108,18 \pm 2,11$ мкм в ремиссии и $134,4 \pm 18,74$ мкм в обострении, $p = 0,067$, у пациентов без atopии — $105,83 \pm 2,03$ и $107,55 \pm 3,94$, $p > 0,05$). Аналогичная картина была описана рядом авторов [7; 8]. Такие изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки могут проявляться описанными выше нарушениями переваривания и всасывания и способствовать запуску аутоиммунного механизма воспаления.

Воспалительные изменения в биоптатах двенадцатиперстной кишки обеих групп при обострении хронического гастродуоденита соответствовали дуодениту средней степени активности (лимфоидная гиперплазия средней степени выявлялась соответственно в 77,7 и 82,6%, лимфоплазмозитарная инфильтрация средней степени — в 66,7 и 78,3%, нейтрофильная инфильтрация средней степени — в 61,1 и 78,3% наблюдений, $p > 0,05$). Характерной гистологической картины эозинофильного гастродуоденита у наших пациентов с atopическим дерматитом не наблюдалось (эозинофильная инфильтрация легкой степени обнаруживалась в 94,4 и 100,0% наблюдений без различий между группами сравнения), что противоречит данным других авторов [9]. В то же время в доступной литературе имеются данные и об отрицательной корреляции между кожными проявлениями и количеством эозинофилов в биоптатах [10]. Полученные нами данные свидетельствуют, что эозинофильный гастродуоденит — особая форма гастрита и не зависит от наличия atopии, что согласуется с данными других исследователей [2; 11].

В биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки пациентов с atopическим дерматитом вне зависимости от стадии гастродуоденита тучноклеточная инфильтрация была более выраженной (средней степени — соответственно 42,9 и 12,5% случаев, $p = 0,09$). Морфологические особенности биоптатов нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки пациентов с atopическим дерматитом заключались также в увеличении числа клеток Панета, (выявлялось только у пациентов с atopическим дерматитом в 22,2% наблюдений). Дегрануляция клеток Панета выявлялась также только у пациентов с atopическим дерматитом в 11,8% случаев, $p < 0,05$. В то же время, по данным других авторов, число клеток Панета в биоптатах двенадцатиперстной кишки у пациентов с atopическим дерматитом уменьшается вследствие атрофических изменений [8].

Кровоизлияния средней степени достоверно чаще обнаруживались в биоптатах пациентов с atopическим дерматитом и обострением гастродуоденита (55,6 и 30,4% наблюдений), что может быть связано с увеличением пула гистаминпродуцирующих клеток и выбросом гистамина в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

Антигены ВЭБ выявлялись в биоптатах двенадцатиперстной кишки в 51,5% случаев в первой группе и в 52,1% — во второй. При этом большее количество антигена ВЭБ (продукт иммуногистохимической реакции, соответствующий средней степени) чаще выявлялось в биоптатах пациентов с atopическим дерматитом (46,2 и 8,7% наблюдений, $p < 0,05$). Усиление расстройств кровообращения при присоединении ВЭБ-инфекции (отек средней степени — 50,0 и 11,7% случаев, $p < 0,05$, кровоизлияния средней степени — 38,5 и 11,8% наблюдений, $p = 0,07$) косвенно свидетельствует о повышении

продукции гистамина в слизистой оболочке в присутствии ВЭБ.

Увеличение количества клеток, содержащих гистамин, и их дегранулированных форм в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки свидетельствует о преобладании гистаминового механизма воспаления. Повышение уровня гистамина в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки обуславливает как повышение кислотопroduкции (так, минимальные значения рН в фундальном отделе ниже у пациентов с atopическим дерматитом и хроническим гастродуоденитом в ремиссии ($1,16 \pm 0,07$ и $2,02 \pm 0,68$, $p < 0,05$)), так и явления антиперистальтики. Присоединение *Нр*-инфекции приводило к значимому снижению рН желудочного сока и содержимого двенадцатиперстной кишки, существенно не влияя на морфологические характеристики слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

Субатрофические изменения в тонкой кишке приводят к нарушению пристеночного пищеварения (признаки нарушения переваривания

выявлялись в 100% случаев у пациентов с atopическим дерматитом и в 60,0% наблюдений в группе без atopии ($p < 0,05$), что сопровождается повышением антиглиадиновых антител IgG (в 20% случаев у пациентов с atopическим дерматитом, $p > 0,05$). При присоединении лямблиоза эти изменения усиливаются, приводя к повышению титров антиглиадиновых антител IgA ($2,27 \pm 0,48$ и $0,94 \pm 0,2$, $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гистоморфологические особенности свидетельствуют о сочетанных патогенетических механизмах разных этиологических факторов при хроническом гастродуодените и отражают концепцию синтропии хронического гастродуоденита и atopического дерматита, причем ключевым звеном в патогенезе хронического гастродуоденита у пациентов с atopическим дерматитом, вероятно, является увеличение пула гистаминсодержащих клеток и гиперпродукция гистамина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнова Г. И. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей // *Вопр. детской диетол.* — 2003. — Т. 1, № 2. — С. 52–58.
2. Баранов А. А., Балаболкин И. И. *Детская аллергия: руководство для врачей.* — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
3. Мельникова И. Ю., Новикова В. П., Горюнова М. М. и др. Гетерогенность хронического гастродуоденита у детей // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* — 2010. — Т. 55, № 2. — С. 81–86.
4. Волюнец Г. В., Виноградова Т. В., Иванова Е. К. и др. Особенности гуморального звена иммунитета у детей с различными типами хронического гастрита в зависимости от этиологии заболевания // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* — 2006. — № 3. — С. 35–41.
5. Ghaderi A. A., Jones V. M., Stanworth D. R. Affinity-purified soluble Fc epsilon RII/CD23 derived from RPMI-8866 cells induces histamine release from human nasal polyp mast cells through a non-IgE-mediated mechanism // *Immunol. Lett.* — 1991. — Vol. 27, № 2. — P. 113–118.
6. Lalani T., Simmons R. K., Ahmed A. R. Biology of IL-5 in health and disease // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1999. — Vol. 82, № 4. — P. 317–332.
7. Ревнова М. О. *Целиакия у детей.* — СПб.: Изд. СПбГПМА, 2001.
8. Рославцева Е. А., Лысков Ю. А., Боровик Т. Э. и др. К вопросу о дифференциальной диагностике целиакии и аллергической энтеропатии у детей // *Вопр. соврем. педиатр.* — 2004. — Т. 3, № 5. — С. 24–29.
9. Сазанова Н. Е., Шабунина Е. И., Новикова А. В. и др. Клинико-иммунологические и морфологические особенности хронического гастродуоденита при пищевой непереносимости у детей дошкольного возраста // *Вопр. детской диетол.* — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 77–78.
10. Свечникова Н. Н. Ассоциированность вариантов течения atopического дерматита с соматотипами, дисплазиями соединительной ткани, морфофункциональными особенностями слизистых оболочек желудка и дистальных отделов толстой кишки: Автореф. дис.... докт. мед. наук. — М., 2004.
11. Маев И. В., Самсонов А. А. *Хронический дуоденит.* — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ, 2005.