
© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

ЖЕЛУДОЧНАЯ МЕТАПЛАЗИЯ И ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ *HELICOBACTER PYLORI*

ЗАБЛОДСКИЙ А.Н.*, КРЫЛОВ Ю.В.***, КРЫЛОВ А.Ю.***

Витебская детская областная клиническая больница,
Витебский государственный медицинский университет**,
кафедра патологической анатомии*

*Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро****

Резюме. *Helicobacter pylori* колонизирует только желудочный эпителий. Роль этого микроорганизма в развитии язвы двенадцатиперстной кишки обсуждается. Однако у взрослых пациентов трудно установить связь между инфекцией *Helicobacter pylori*, желудочной метаплазией и язвой дуоденум по причине большой частоты инфицированности населения *Helicobacter pylori* и высокой заболеваемости язвой двенадцатиперстной кишки. Наше исследование показало, что наличие желудочной метаплазии в двенадцатиперстной кишке у детей с *Helicobacter pylori* является весомым фактором риска развития язвы.

Ключевые слова: *язва двенадцатиперстной кишки, желудочная метаплазия, эндоскопия, метиленовый синий, дети.*

Abstract. *Helicobacter pylori* colonizes only gastric epithelium and the role of this microorganism in the development of duodenal ulcer disease is therefore not easily explained. It is difficult to establish the relation between *Helicobacter pylori* infection, gastric metaplasia, and duodenal ulcer disease in adult patients because of the high prevalence of *Helicobacter pylori* colonization and duodenal ulcer disease in them. Our study shows that the presence of gastric metaplasia in the duodenum of children infected with *Helicobacter pylori* is the major risk factor for the development of duodenal ulcer disease.

Грамотрицательный микроорганизм *Helicobacter pylori* (*Hp*) обсеменяет у человека слизистую желудка. *Hp* - один из ведущих факторов развития гастрита у детей и взрослых [1].

Адрес для корреспонденции: 210046, г. Витебск, ул. Чкалова, д. 51, кв. 99, тел. 96-31-53 - Заблодский А.Н.

Прослеживается сильная связь между *Hp*-ассоциированным гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки [2]. Изъязвление в двенадцатиперстной кишке не рецидивирует, если санирован желудок [3]. Неясно, почему *Hp*, который, колонизируя только слизистую желуд-

ка, играет такую важную роль в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Предполагается, что *Нр*, засевая участки желудочной метаплазии (ЖМ) в двенадцатиперстной кишке, приводит к изъязвлениям. Эту гипотезу трудно проверить во взрослой популяции, потому что частота хронического гастрита, ЖМ в двенадцатиперстной кишке и язвенной болезни в этой возрастной группе весьма значительна. В то же время *Нр*-гастрит и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки встречаются относительно редко у детей. Следовательно, дети представляют адекватную модель для исследования связи между инфицированностью *Нр* слизистой желудка, распространенностью ЖМ в дуоденум и язвой двенадцатиперстной кишки.

Методы

Визуальное выявление участков ЖМ в луковице двенадцатиперстной кишки осуществлялось нами с помощью хромодуоденоскопии с метиленовым синим по модифицированной методике, которую мы после первого сообщения [4] несколько усовершенствовали.

После рутинного осмотра двенадцатиперстной кишки, без «подготовки» слизистой, через распылительный катетер, проведенный через инструментальный канал эндоскопа, под контролем зрения, луковица двенадцатиперстной кишки (ДПК) полностью заполняется 0,25% раствором метиленового синего на 5% растворе гидрокарбоната натрия. Опыт показал, что распыления красителя недостаточно для его адекватного контакта со слизистой оболочкой луковицы ДПК. Остаточная жидкость с метиленовым синим аспирируется.

Эпителиоциты дуоденальной слизистой абсорбируют краситель, и нормальная слизистая двенадцатиперстной кишки окрашивается в интенсивно голубой цвет. На фоне равномерной окраски выявляются розовые неокрашенные участки слизистой ДПК, которые соответствуют участкам желудочной метаплазии.

Макроскопически, в зависимости от площади неокрашенных участков луковицы ДПК, мы выделяем 4 степени желудочной метаплазии.

0 степень – нет неокрашенных участков

1 степень – неокрашено менее чем 25%

площади луковицы ДПК.

2 степень - неокрашенных участков от 25% до 50% площади луковицы ДПК.

3 степень – более чем 50% неокрашенной поверхности.

Дуоденоскопии с метиленовым синим было подвергнуто 148 детей в возрасте от 4 до 14 лет (в ср. $8,8 \pm 2,2$). Соотношение мальчики: девочки было 1,2:1. у семнадцати пациентов в анамнезе была язва ДПК. Остальные были невыборочные больные с различной гастродуоденальной патологией, выявленной при эндоскопии.

В зависимости от типа выраженности макроскопических постязвенных изменений пациенты были разделены на три группы:

А (n=3) (1 тип: луковица ДПК нормальной формы);

В (n=11) (2 тип: гребневидный рубец с образованием псевдодивертикула, умеренная деформация);

С (n=3) (множественные рубцы в луковице, выраженная деформация).

Во время каждого исследования производился забор 2 биоптатов из антрального отдела желудка, 2-3 см от привратника (1 биоптат для быстрого уреазного теста и 1 для гистологического исследования на *Нр*) и 2 биоптатов из луковицы ДПК из мест слабой окрашенности или ее отсутствия для выявления ЖМ.

Все биоптаты слизистой двенадцатиперстной кишки для идентификации участков ЖМ окрашивали гематоксилин-эозином, ШИК-реактивом, альцианом синим.

Выраженность ЖМ гистологически разделялась на три степени.

В случаях, когда в эпителии двенадцатиперстной кишки было представлено 8 или менее клеток желудочной метаплазии, это рассматривалось как I степень желудочной метаплазии. II степень была представлена островками желудочной слизистой между полями дуоденального эпителия. При III степени вся биопсийная ткань состояла из желудочного эпителия [5].

Все препараты были исследованы одним и тем же патогистологом, который не знал историю болезни, данные эндоскопического заключения и уреазного теста.

Разницы между группами были сопоставлены с использованием χ^2 -теста. Стадии ЖМ

в окрашенных и неокрашенных участках дуоденальной слизистой и протяженность окрашенности метиленовым синим у пациентов групп А, В и С были подсчитаны с использованием критерия Стьюдента.

Результаты

У 34 пациентов из 148 (23%) гистологически была выявлена ЖМ в луковице ДПК. Частота ЖМ увеличивалась с возрастом. До 8 лет частота желудочной метаплазии составила 9%, от 8 до 12 лет – 25%, в то время как после 12 лет ее частота была 38% ($\chi^2=10,99$, $p<0,005$) (рис. 1).

Двое детей (6%), по морфологическим критериям, имели 1 степень ЖМ (рис. 2), 3 боль-

ных (9%) – 2 степень (рис. 3) и 29 (85%) – 3 степень (рис. 4).

ЖМ ассоциировалась с обсемененностью НР слизистой желудка. Одиннадцать из 34 (32%) пациентов с ЖМ имели колонизацию НР. В то время как только у 14 из 114 (12%) пациентов без ЖМ был выявлен НР ($\chi^2=7,5$, $p<0,01$).

Частота ЯБ ДПК увеличивалась с возрастом. До 8 лет был один пациент (6%), в возрасте от 8 до 12 лет – 2 (12%), старше 12 лет было 14 больных (82%) ($\chi^2=7,5$, $p<0,05$). Хромозендоскопически и гистологически желудочная метаплазия диагностирована у 16 из 17 пациентов (94%), по сравнению с 17 из 114 (14,9%) пациентов без изъязвления. Различие между пациентами с язвой ДПК и без неё статисти-

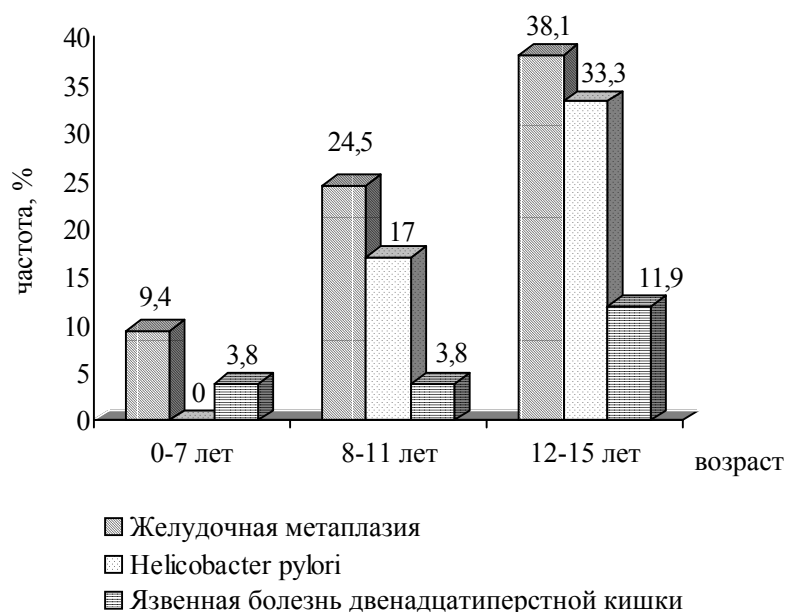


Рис. 1. Соотношение между возрастом пациента, *Helicobacter pylori*, желудочной метаплазией и язвой двенадцатиперстной кишки.



Рис. 2. Небольшие фокусы желудочной метаплазии на поверхности ворсинки двенадцатиперстной кишки.

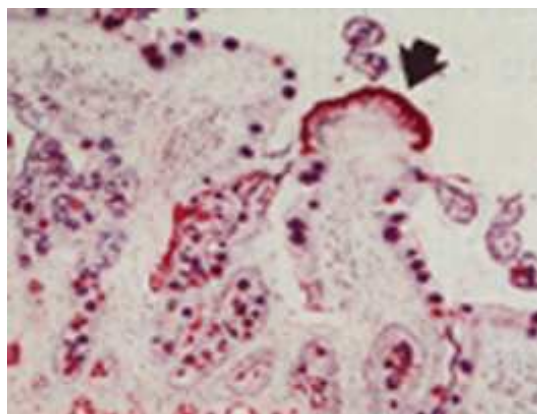


Рис. 3. Участок желудочной метаплазии на всей верхушке ворсинки двенадцатиперстной кишки.



Рис. 4. Интенсивные участки желудочной метаплазии в двенадцатиперстной кишке

чески значимо ($p<0,005$). Микроскопически ЖМ была выявлена у 2 из 3 случаев группы А и у всех из 14 случаев групп В и С. Высокая степень распространенности ЖМ (3 или 4) была выявлена у 10 из 14 случаев групп В и С, против 3 из 3 случаев с низкой степенью распространенности (1 или 2) в группе А (табл. 1). Отмечена корреляция между протяженностью ЖМ и деформацией луковицы ДПК. В более деформированной луковице идентифицируется большая площадь, неокрашенная метиленовым синим ($p<0,001$). НР колонизирует слизистую желудка и желудочную слизистую ДПК. Семь из 25 детей с НР-колонизацией желудочной слизистой имели ЯБ ДПК, в то время как ни у одного из 123 детей, не имевших НР, не было изъязвления в ДПК ($p<0,001$) (табл. 2).

Риск ЯБ ДПК у детей с НР был значительно меньше, если отсутствовала желудочная метаплазия. ЯБ ДПК проявилась только у одного из 14 (7,1%) случаев с НР-колонизацией, когда не была идентифицирована желудочная метаплазия (табл. 2). У 16 из 34 (47%) детей, имевших ЖМ, была ЯБ ДПК, в то время как только у

17 из 114 (14,9%) пациентов без изъязвления ($p<0,001$) была желудочная метаплазия. Относительный риск по ЯБ ДПК среди детей с ЖМ был 20,1 по сравнению с теми, у кого она отсутствовала. Однако ЯБ ДПК не отмечена у детей с желудочной метаплазией без НР. Частота ЯБ ДПК превышала 50%, если присутствовала желудочная метаплазия и НР. В то же время ЯБ ДПК никогда не проявится, если отсутствует НР и желудочная метаплазия.

Обсуждение

Колонизация НР участков ЖМ является важным звеном в патогенезе язвенной болезни ДПК. Медикаментозная эрадикация НР приводит к длительной ремиссии [3]. Изъязвление в ДПК рецидивирует, если инфекция, несмотря на проведенное лечение, остается или наступает повторное заражение [6].

Наиболее полно патогенез язвы ДПК изложен в концепции «протекающей крыши» («leaking roof» concept) С. Goodwin [7], объясняющая механизм образования язвы при наличии НР в слизистой желудка и ДПК. Автор предлагает следующий «патогенетический каскад»,

Таблица 1

Соотношение между степенью протяженности желудочной метаплазии и степенью деформации луковицы двенадцатиперстной кишки

Степень желудочной метаплазии	Группа А (n=3)	Группа В (n=11)	Группа С (n=3)
0	1		
1 (<5%)	1	1	
2 (5-25%)	1	3	
3 (25-50%)		4	
4 (>50%)		3	3
Students <i>t</i> -test	0,18±0,07	3,6±0,11	7,2±0,11

Таблица 2

Соотношение между желудочной метаплазией двенадцатиперстной кишки, НР инфекцией и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

	Количество	Частота, (%)	Относительный риск	P
1. НР				
Присутствует	25	7 (28)		
Отсутствует	123	1 (0)		<0,0001
2. Желудочная метаплазия				
присутствует	34	6 (17,6)	20,1(2,5-61,4)	
отсутствует	114	1(0,9)	1,0	<0,001
3. НР + Желудочная метаплазия +	11	6(54,5)	7,6 (1,1-54,4)	
Желудочная метаплазия –	14	1(7,1)	1,0	<0,01
4. НР- Желудочная метаплазия +	23	0(0)		
Желудочная метаплазия –	100	0(0)		

инициируемый геликобактерным гастритом. Инфицирование НР слизистой оболочки желудка вызывает ее активное воспаление с усилением моторики и гиперпродукцией соляной кислоты и поступлением последней в ДПК. «Кислотный дождь» вызывает появление островков ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК. Колонизация НР метаплазированного эпителия в луковице ДПК вызывает воспаление и образование язвы. Чередующиеся процессы изъязвления и регенерации формируют хроническую дуоденальную язву.

Установить связь между НР-инфекцией в антральном отделе, ЖМ и язвой ДПК у взрослых, по нашему мнению, трудно из-за высокой частоты как НР-инфицированности, так и язвы ДПК. В свою очередь, дети представляют идеальную группу для проведения такого исследования. В развитых странах обсемененность НР желудка и язвенная болезнь ДПК у детей встречается редко [8].

Наше исследование с хромоскопией метиленовым синим ДПК для выявления ЖМ показало, что ее наличие является серьезным фактором риска для развития язвы ДПК у детей, инфицированных НР.

Только у одного ребенка наличие НР в слизистой антрального отдела желудка и отсутствие ЖМ в луковице ДПК было связано с на-

личием язвы. В то же время наличие НР и ЖМ вместе проявлялось значительным увеличением фактора риска язвенной болезни ДПК.

Клинические проявления изъязвления в ДПК у детей аналогичны таковым у взрослых. У детей с постоянными жалобами и хроническими язвами после окончания лечения блокаторами H₂-рецепторами гистамина отмечается рецидив заболевания [9].

Частота язвы ДПК прогрессирует с возрастом. Очень редко это заболевание отмечается у детей до 10 лет [10]. В своем исследовании мы нашли, что частота как НР-колонизации желудка, так и ЖМ увеличивается с возрастом. Отсутствие изъязвления или их казуистический характер у детей до 5 лет, вероятно, связано с очень низкой частотой ЖМ и НР-зараженностью в этой возрастной группе. Предполагаются два возможных механизма, посредством которых НР способствует развитию ЖМ.

Первый: НР увеличивает кислотопродукцию и вызывает «закисление» ДПК [11].

Второй механизм состоит в том, что заселение участков ЖМ приводит к воспалению ДПК, провоцируя распространение эпителия желудочного типа как ответ на повреждение. Распространяясь и уплотняясь, ЖМ создает условия для более легкого заселения НР таких уча-

стков. Доказана тесная связь между тяжестью воспаления ДПК и протяженностью ЖМ, как и уменьшение обоих после эрадикации НР [12].

Желудочная метаплазия в ДПК обычной эндоскопией не идентифицируется. Все авторы проводили исследование, выполняя биопсию «наугад» из луковицы ДПК. Wyatt J.I. et al. [9] показали, что в одном биоптате только у 63% пациентов выявлена ЖМ. Мы, применяя хромоудоденоскопию для выявления ЖМ, в одном образце ткани, взятом прицельно, выявили ЖМ в 97,5% случаев ($p < 0,05$). Низкая частота ЖМ до 10 лет предполагает ее ненаследственное происхождение.

Одним из факторов, предопределяющих развитие метаплазии с возрастом, является наличие гастрита. Wyatt J.I. et al. [9, 12] обнаружили схожую связь между гастритом и наличием ЖМ у взрослых. Один из факторов, однако, должен быть наиболее важным для развития ЖМ: желудочная метаплазия в ДПК не появляется при отсутствии НР. В нашем исследовании ЖМ была идентифицирована у 89% пациентов с воспалением слизистой ДПК.

Явная связь между дуоденитом и ЖМ доказана Коноревым М.Р. [13] у взрослых. В нашем исследовании активный дуоденит редко отмечался при отсутствии ЖМ. Carrick J. et al. [14] обнаружили, что 90% пациентов с активной язвой или с язвой в анамнезе имели ЖМ. В то время как только 30% из общей популяции, не имевших в прошлом ЯБ ДПК, имели ЖМ.

Метиленовый синий - прекрасный препарат для выявления кишечного типа карциномы желудка, поскольку он может абсорбироваться кишечным эпителием, а не желудочной слизистой [15].

Метиленовый синий должен быть в норме абсорбирован всей слизистой луковицы ДПК, за исключением мест, где присутствует желудочный эпителий. Распространяется ЖМ мозаично. Наличие и протяженность ЖМ оценить трудно, применяя биопсию наугад. В нашем исследовании мы попытались идентифицировать ЖМ на основе отсутствия окрашивания слизистой метиленовым синим.

Однако стоит отметить, что неадекватность окрашивания может сказаться на ложноположительных результатах гистологического исследования. Для исключения этого мы пол-

ностью заполняем до краев луковицу ДПК, дожидаясь частичной эвакуации красителя за счет перистальтики ДПК, а остатки его аспирируем. Не нужно промывать кишку дистиллированной водой, так как это удаляет краситель с нормальной слизистой. Тщательно выполненная процедура, наличие распылительного катетера - залог успеха исследования.

Наше исследование [16] заживления язвы ДПК показало, что в центре заживающей язвы может быть незрелая регенеративная ткань с недостатком гоблетовых клеток. Поскольку метиленовый синий абсорбируется только гоблетовыми клетками, центральная часть рубца после язвы может быть не окрашена метиленовым синим не из-за наличия ЖМ, а из-за того, что имеется незрелая дуоденальная слизистая. Чтобы избежать ложно-отрицательных результатов необходимо не производить биопсию из центра постязвенного рубца.

Патогенез ЖМ в луковице ДПК проясняется. Эспериментальные доказательства предполагают гиперацидность в ДПК. Появление ЖМ в ДПК может быть защитной адаптацией к кислоте, поскольку частота ЖМ у пациентов с язвой выше, чем у неязвенных больных [Patrick L.F., 1988].

Наше исследование у детей также выявило, что слизистая области постязвенного рубца в ДПК имела выше частоту ЖМ, чем у неязвенных пациентов. В нашем исследовании мы выявили, что большая степень ЖМ (3 или 4) была обнаружена из неокрашенных метиленовым синим участков. Низкая степень (1 или 2) попадалась в биоптатах и из слабо окрашенных участков (15%). Эти результаты сопоставимы с данными, полученными Howard M. (1998) и Chang C.C. (2001).

В луковице ДПК с выраженной деформацией отмечается большая частота и протяженность ЖМ [Pan S., 1996].

В более деформированной луковице ДПК, посредством визуальной оценки, мы также идентифицировали больше неокрашенных метиленовым синим участков.

Для оценки связи ЖМ и НР-инфекцией в других исследованиях была применена неприцельная биопсия [Harris A.W., 1996; Dixon M.F., 1991; Khulusi S., 1996]. Авторы не точно выяв-

ляли участки ЖМ, и это приводило к пере- и недооценке наличия и протяженности ЖМ.

Выводы

1. Сочетание ЖМ в ДПК и колонизация слизистой антрального отдела НР - важный фактор развития язвенной болезни ДПК у детей.

2. Хромодуоденоскопия с метиленовым синим точно идентифицирует ЖМ, а ее степень может быть определена последующей биопсией и гистологическим исследованием. Метод может быть применен для действительного подтверждения протяженности ЖМ в луковице ДПК и быть полезен в изучении связи между ЖМ и НР.

3. Частота желудочной метаплазии выше у пациентов с ЯБ ДПК, чем в общей популяции. Пациенты с деформированной луковицей ДПК имеют большую площадь распространения желудочной метаплазии.

Литература

1. Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. // *Lancet*.-1983.- N.1.-P.1273-1275.
2. Graham D.Y. Treatment of peptic ulcers caused by *Helicobacter pylori*. // *N. Engl. J. Med.*-1993.-Vol.328.-P.349-350.
3. Graham D.Y., Lew G.M., Klein P.D. et al. Effect of treatment on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomised, controlled study. // *Ann. Intern. Med.*-1992.- Vol.116.- P.705-708.
4. Озеран В.А., Конорев М.Р., Литвяков А.М., Заблодский А.Н. и др. Возможность выявления участков желудочной метаплазии слизистой ДПК методом хромодуоденоскопии // *Клиническая медицина*: Сб. ст. / Вит. гос. мед. ин-т; Сост. О.-Я.Л. Бекиш и др.- Витебск, 1999. - С. 20-23.
5. Price A.B. The Sydney system: histological division // *J. Gastroenterol. Hepatol.*- 1991.- Vol.6, N3.- P. 209-222.
6. Coughlan J.G., Gilling D., Humphries H. et al. *Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcer - a 12 month follow up study. // *Lancet*.- 1987.-ii.-P.1109-1111.
7. Goodwin C.S. - Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori* and the «leaking roof» concept. // *Lancet*. -N2. -P.1467-1469.
8. Drumm B., Rhoads J.M., Stringer D.A. et al. - Peptic ulcer disease in children: aetiology, clinical findings and clinical course. // *Paediatrics*. -1988. -Vol.82.-P.410-414.
9. Wyatt J.I., Rathbone B.J., Sobola G.M. et al. Gastric epithelium in the duodenum: its association with *Helicobacter pylori* and inflammation. // *J. Clin. Pathol.*-1990.-Vol.43.-P.981-986.
10. Khulusi S., Mendall M.A., Badve S. Et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric metaplasia of the duodenum. // *Gut*.-1995.-Vol.36.-P.193-197.
11. Shabib S., Cutz E., Drumm B. et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with gastric metaplasia in the duodenum. // *Gastroenterology*.-1992.-Vol.102 (suppl).-A163.
12. Wyatt J.I., Rathbone B.J., Dixon M.F. et al. *Campylobacter pyloridis* and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. // *J. Clin. Pathol.*-1987.-Vol.40.-P.841-848.
13. Конорев М.Р. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза, диагностики и лечения хронического дуоденита и гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05.- Смоленск, 2000.-201с.
14. Carrick J., Lee A., Hazel S. et al. *Campylobacter pylori*, duodenal ulcer, and gastric metaplasia: possible role of functional heterotopic tissue in ulcerogenesis. // *Gut*.-1989.-Vol.30.-P.790-797.
15. Weinstein WM. Vital staining of esophageal and gastric mucosa: not vital but may be helpful. // *Gastrointest. Endosc.*-1992.-Vol. 38.-P. 723-724.
16. Заблодский А.Н. Гастроинтестинальная эндоскопия у детей. - М.: Медицина, 2002.-288с.

Поступила 31.10.2003 г.
Принята в печать 26.12.2003 г.